



TESINA

Presentada para acceder al título de grado de la carrera de

LICENCIATURA EN KINESIOLOGÍA Y FISIATRÍA

Título:

“Técnicas de Higiene Bronquial y ejercicio físico en pacientes con Fibrosis Quística“

Autores:

Gonzalez Maciel, Mauro - N°42482758

Sosa, Agustín - N°42332558

Director:

Lic. Gastón Emanuel Butkowski.

Lugar:

Santa Fe

Fecha de Presentación:

6/5/2024

Firmas de Autores

Mauro S. Gonzalez Maciel

Agustín T. Sosa

RESUMEN:

Introducción: La Fibrosis Quística es una enfermedad genética de carácter autosómico recesivo que consiste en mutaciones en el gen que codifica proteína de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Aunque se han identificado más de 2.000 mutaciones del gen que codifica la proteína de conductancia transmembrana, 2/3 de los casos de Fibrosis Quística en todo el mundo se deben a una sola mutación, F508 del, que consiste en una pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Dando como resultado final la imposibilidad de transportar cloruro, lo que conlleva una secreción insuficiente de líquido con una inadecuada hidratación de macromoléculas y la alteración de las propiedades fisicoquímicas de las secreciones de los órganos afectados. Su eliminación dificultosa acaba con la distensión, obstrucción e inflamación de los mismos.

Objetivo general: Examinar la influencia de la terapia de higiene bronquial y el ejercicio físico en la función respiratoria de los pacientes con Fibrosis Quística.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo mediante una revisión bibliográfica a través de búsquedas realizadas en la base de datos Pubmed, Biblioteca Virtual en Salud, Google académico y la Biblioteca Electrónica de Ciencia y Tecnología del minCyT.

Resultados: se obtuvo un total de resultados de 4652, de los cuales fueron seleccionados 8 artículos de ensayo clínico que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

Conclusión: Se puede decir que tanto las terapias de higiene bronquial y el ejercicio físico son importantes para el tratamiento de los pacientes con fibrosis quística, ya que en los estudios recolectados se evidenció resultados favorables tanto en la función respiratoria como en la depuración de las vías aéreas.

Palabras claves: Función respiratoria, Fibrosis quística, Ejercicio físico, Técnicas de higiene bronquial, Expectación.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	1
II.OBJETIVOS	4
II.a Objetivos General	4
II.b Objetivos Específicos	4
III.MARCO TEÓRICO	5
III.a Fibrosis quística	5
III.a.1 Epidemiología	5
III.a.2 Genética	5
III.a.3 Fisiopatología respiratoria	6
III.a.5 Cuadro Clínico	15
III.b Técnicas de higiene bronquial	18
III.b.1 Variabilidad de técnicas	18
III.b.1.1 Recomendaciones	19
III.c Ejercicio físico	20
III.c.1 Rehabilitación pulmonar	20
III.c.2 Ejercicio Físico	20
III.c.3 Fisiología del ejercicio	21
III.c.4 Entrenamiento de resistencia	22
III.c.5 Entrenamiento de fuerza	25
III.c.6 La ventilación en el ejercicio físico	26
III.c.7 Ejercicio físico en la fibrosis quística	27
III.d Función respiratoria	28
III.d.1 FEV1 y Capacidad Vital Forzada	28
III.d.2 Pimax y Pemax:	30
IV.JUSTIFICACIÓN	32
V.MATERIALES Y MÉTODOS	33
V.a Criterios de inclusión/exclusión y palabras claves	33
V.b Términos Decs/Mesh y términos libres	34
V.c Combinaciones	34
V.d Resultados de la búsqueda	35
V.e Diagrama de flujo	36
VI.ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	45
VII.DISCUSIÓN	53
VIII.CONCLUSIÓN	56
IX.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

ABREVIATURAS

FQ: Fibrosis Quística.

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

FEV1: Volumen espiratorio forzado en un porcentaje de segundo predicho.

FVC: Capacidad vital forzada.

CN: Cribado neonatal.

TIR: Tripsina inmunoreactiva sérica.

PKA: Proteína quinasa A.

THB: Técnicas de higiene bronquial.

ACBT: Active cycle of breathing techniques.

FET: forced expiration technique.

AD: Autogenic drainage.

PEP: Presión espiratoria positiva

OPEP: Presión espiratoria positiva oscilatoria.

HFCC: High frequency chest compression.

TCA: Técnicas de depuración de las vías respiratorias.

VO₂ máx: consumo máximo de oxígeno.

V/Q: Ventilación/perfusión.

PIMAX: Presión inspiratoria máxima.

PEMAX: Presión espiratoria máxima.

6MWD: Test de marcha de 6 minutos.

SPO₂: Saturación de oxígeno.

VAS: Escala analógica visual.

PFT: Pico flujo tosido.

NBD1 y 2: Nucleotide Binding Domain 1 y 2.

DOMINIO R: Dominio regulador.

I. INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética de carácter autosómico recesivo que consiste en mutaciones en el gen que codifica proteína de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Aunque se han identificado más de 2.000 mutaciones del gen CFTR, 2/3 de los casos de FQ en todo el mundo se deben a una sola mutación, F508 del, que consiste en una pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. En una situación normal, la proteína CFTR se comporta como un canal de cloro controlado por AMPc, que regula directamente los movimientos de las partículas de cloruro e indirectamente los movimientos del sodio y agua. El resultado final de todas las mutaciones, aunque el mecanismo sea diferente, es la imposibilidad de transportar cloruro, lo que conlleva una secreción insuficiente de líquido con una inadecuada hidratación de macromoléculas y la alteración de las propiedades fisicoquímicas de las secreciones de los órganos afectados. Las macromoléculas se precipitan y se espesan en el interior de los conductos y su eliminación dificultosa acaba con la distensión, obstrucción e inflamación de los mismos (1).

Junto con los medicamentos y el seguimiento de la enfermedad, la fisioterapia es una piedra angular del tratamiento de la FQ. Tradicionalmente, la fisioterapia se ha centrado en la terapia de limpieza de las vías respiratorias, lograda mediante técnicas manuales como percusiones, drenaje postural y drenaje autógeno, que ayudan a las personas con FQ a expectorar secreciones respiratorias y promover la ventilación pulmonar (2). Además de las técnicas de higiene bronquial, el ejercicio físico ayuda a mantener la función pulmonar: genera un aumento de vibraciones mecánicas, ventilación, tos y cambios en las propiedades reológicas del esputo, facilitando así su expectoración y mejorando el aclaramiento mucociliar; sin embargo, no hay evidencia concluyente que muestre si el ejercicio puede actuar como un sustituto de los tratamientos establecidos para despejar las vías respiratorias (3).

La limpieza de las vías respiratorias tiene como objetivo ayudar a eliminar las secreciones tenaces y, en consecuencia, mejorar la ventilación y la mecánica pulmonar y reducir el impacto de la infección de las vías respiratorias. Es importante aclarar que el término "técnicas de limpieza de las vías respiratorias" históricamente se denominaba

"fisioterapia torácica", que consistía predominantemente en drenaje postural y percusión. Con la introducción de técnicas independientes, como el ciclo activo de técnicas respiratorias, el drenaje autógeno, la presión espiratoria positiva, la presión espiratoria positiva oscilante y la oscilación de alta frecuencia de la pared torácica para tratar a los pacientes con FQ, el nombre cambió para reflejar la variedad de técnicas que se utilizan para la limpieza de las vías respiratorias (4).

Los enfoques de fisioterapia torácica como el drenaje postural, los ejercicios de expansión torácica, los dispositivos oscilatorios o el entrenamiento físico para mejorar la limpieza de las vías respiratorias deben incluirse en el tratamiento de rutina de la FQ (5). El entrenamiento de los músculos inspiratorios; también es una modalidad de fisioterapia torácica bien aceptada y ampliamente utilizada en los programas de rehabilitación pulmonar (6). A su vez se ha demostrado que es eficaz para mejorar la función pulmonar, la fuerza de los músculos respiratorios y la capacidad de ejercicio en diversas enfermedades (7).

La medida principal de la función pulmonar en personas con FQ es el volumen espiratorio forzado en un porcentaje de segundo predicho (FEV1). Uno de los principales objetivos de la atención clínica es minimizar la pérdida de la función pulmonar (disminución del FEV1) a lo largo de la vida de los pacientes. Comprender la trayectoria natural del FEV1 en personas con FQ es esencial para dirigir la intervención temprana y prevenir la progresión del daño pulmonar, y para informar la derivación de pacientes para trasplante de pulmón y nuevas estrategias terapéuticas (8).

Los modelos estadísticos, que tienen en cuenta predictores conocidos como el sexo, la altura y el genotipo del paciente, y se basan en datos clínicos, proporcionan un medio para predecir el curso de la función pulmonar en los pacientes y, por lo tanto, informan la toma de decisiones clínicas. Ha habido varios intentos de estudiar los cambios de FEV1 en personas con FQ usando diferentes metodologías y una revisión reciente de artículos identificó brechas y concluyó que "se necesitan más estudios para desarrollar modelos estadísticos para tratar los cambios en la función pulmonar, cuantificar la variabilidad y la influencia de los factores de riesgo. Esto debe hacerse sin ignorar el efecto censorador de la muerte o el trasplante de pulmón" (9).

Luego de analizar la información obtenida en base a la FQ y las terapéuticas que se pueden utilizar para el acondicionamiento de la vía aérea en dicha enfermedad; se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué eficacia tienen las Técnicas de Higiene Bronquial y el ejercicio físico en la función respiratoria en los pacientes con FQ?

II. **OBJETIVOS**

II.a **Objetivos General.**

- Examinar la influencia de la terapia de higiene bronquial y el ejercicio físico en la función respiratoria de los pacientes con FQ.

II.b **Objetivos Específicos.**

- Analizar la efectividad en la eliminación de moco durante las técnicas de higiene bronquial.
- Examinar los cambios en los parámetros respiratorios tales como la saturación de O₂ y el FEV₁.
- Revisar los efectos del ejercicio físico en cuanto al acondicionamiento de la vía aérea en pacientes con FQ.

III. MARCO TEÓRICO

III.a Fibrosis quística

La FQ es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave más frecuente en la población blanca. Los enfermos producen un moco espeso y viscoso que obstruye los conductos del órgano donde se localiza. Aunque la enfermedad afecta a la mayoría de los órganos, el páncreas y los pulmones son los más dañados, siendo la insuficiencia pancreática y la enfermedad pulmonar las que determinan la gravedad del proceso así como su pronóstico y mortalidad (11).

III.a.1 Epidemiología

La incidencia de la FQ se ha estimado tradicionalmente en 1/2500 nacidos vivos en poblaciones de ascendencia europea. Sin embargo, los datos de los programas de detección de FQ en neonatos revelan que la incidencia parece estar disminuida con respecto al pasado. Hoy en día, la incidencia de FQ se estima, en promedio, entre 1/3000 y 1/6000 en dichas poblaciones, lo que corresponde a tasas de portadores de 1/28 y 1/40, respectivamente (39).

Hoy en día, la supervivencia de los pacientes con FQ se ha incrementado de forma favorable, gracias a un mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y al tratamiento multidisciplinario de estos enfermos; de tal manera, que la mediana de supervivencia, que en los años 40 no era mayor de un año, es actualmente superior a los 35. Las principales medidas del tratamiento siguen siendo conseguir una nutrición óptima, disminuir la obstrucción pulmonar mediante fisioterapia respiratoria y ejercicio, junto al tratamiento precoz de la infección pulmonar (11).

III.a.2 Genética

La FQ está causada por las mutaciones en el gen CFTR. El gen CFTR ocupa cerca de 190 kb a nivel genómico y está formado por 27 exones. La proteína CFTR es una proteína transmembrana glicosilada de una longitud de 1.480 aminoácidos, que funciona como canal de cloro. CFTR se expresa en células epiteliales de tejidos exocrinos, como los pulmones, páncreas, glándulas sudoríparas y conductos deferentes. Además de su función como canal de cloro, regula también otras proteínas. Por ejemplo, tiene influencia en el transporte de HCO₃. Así, CFTR forma parte de una compleja red, el interactoma CFTR. Está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (12).

Cada persona hereda un gen CFTR del padre y otro de la madre. La FQ es una enfermedad recesiva que sólo se desarrollará cuando haya mutaciones en los dos genes

CFTR. Un enfermo con FQ puede portar una mutación idéntica del CFTR en ambos genes CFTR y, por lo tanto, se denomina homocigoto para esa mutación, o dos mutaciones CFTR diferentes en cada gen CFTR y se denomina heterocigoto compuesto para esas dos mutaciones de CFTR. Cuando se encuentra la mutación perjudicial sólo en un gen CFTR, la persona es portadora de FQ y está sana (12).

En este momento, hay más de 1.700 mutaciones conocidas que afectan a CFTR, muchas de las cuales dan lugar a un fenotipo patológico. Alrededor del 75% de los alelos FQ contienen la mutación F508 del que consta con la pérdida de un codón, que lleva a la falta de una fenilalanina en la posición 508 de la proteína. Esta proteína alterada no llega a su ubicación correcta en la superficie de la membrana celular y es destruida por el proteasoma. La pequeña cantidad que llega a la ubicación correcta funciona mal. Es evidente que la cohorte de pacientes con el alelo F508 es un blanco importante para la intervención terapéutica (12).

Estas mutaciones se clasifican en 5 clases dependiendo del mecanismo a través del cual afectan a la producción de proteína CFTR o a su funcionalidad (3): Clase I: mutaciones que producen un bloqueo en la síntesis de proteína. Clase II: bloqueo en el procesamiento. Clase III: bloqueo en la regulación. Clase IV: conductancia alterada. Clase V: síntesis reducida (12).

El gen de la FQ ha sido el primer gen humano aislado sin conocer la proteína para la que la codificaba, ni disponer de claves citogenéticas que permitiera un avance rápido en su identificación. La metodología utilizada para llegar a la identificación del gen se basó en estudios de ligamiento genético en familias con más de un hijo afecto y en la aplicación de técnicas de clonaje y secuenciación de ADN (12).

III.a.3 Fisiopatología respiratoria

La alteración del transporte de electrolitos, particularmente del transporte de Cl, es la anomalía principal en la fibrosis quística. Las secreciones en los diversos órganos son, en la fibrosis quística, anormalmente espesas y deshidratadas lo que provoca la obstrucción de los conductos del páncreas, glándulas salivares, epidídimo, intestino, bronquios, y bronquiolos. La formación de estas secreciones anormalmente espesas es el resultado final de un flujo alterado de iones cloruro e iones sodio y del agua que les acompaña. En la actualidad se acepta que son las secreciones espesas las que dan cuenta de la insuficiencia pancreática que presenta el 85% de los pacientes, de la infertilidad del 90% de los varones enfermos y de las obstrucciones de los bronquios y las infecciones respiratorias (13).

La secreción que tapiza el árbol respiratorio procede del epitelio bronquial y de la actividad de las glándulas submucosas. En esta secreción pueden distinguirse dos capas: una más fluida, con un espesor similar al de los cilios de las células ciliadas del epitelio que, al ser tan fluida, permite a los cilios moverse libremente, y otra capa más viscosa que la cubre (Fig. 1). El movimiento de los cilios hace progresar la secreción hacia los grandes bronquios, ayudando a eliminar las partículas y bacterias retenidas en la capa viscosa. De esta forma, se consigue limpiar el árbol respiratorio de partículas de polvo, bacterias y otras sustancias extrañas. En la fibrosis quística el movimiento de los cilios está alterado y disminuido debido a la elevada viscosidad de las secreciones. Este hecho impide que la limpieza sea la adecuada, dando como resultado la obstrucción de los bronquios y finalmente las infecciones respiratorias (13).

CFTR es un canal de Cl, que está conformado por una bicapa lipídica de la membrana plasmática establece una separación entre el medio extracelular y el interior de la célula y es impermeable a numerosas sustancias, entre las que se encuentran los iones. También, la célula necesita interactuar con el medio para captar nutrientes, eliminar restos catabólicos y recibir diferentes tipo de señales que la integren en el medio ambiente. Esto lo consigue gracias a la existencia de componentes localizados en la membrana, como son los transportadores, los canales y los receptores. Tanto los transportadores como los canales facilitan el paso de sustancias de fuera a dentro o de dentro a fuera de la célula (13).

CFTR es una proteína de 170.000 dalton anclada a la membrana por dos dominios transmembrana; cada dominio transmembrana atraviesa 6 veces la doble capa lipídica (Fig. 1). Tiene dos sitios de unión al ATP, Nucleotide Binding Domain 1 y 2 (NBD1 y 2) y un dominio regulador (dominio R) de alto contenido en aminoácidos eléctricamente cargados como glutámico, aspártico, glutamina y lisina (13).

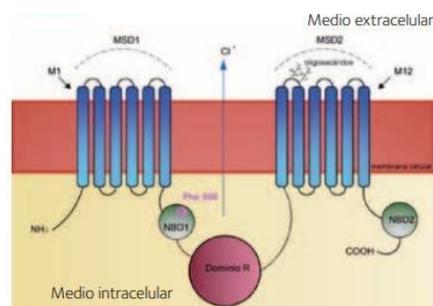


Figura 1: Esquema de la proteína CFTR. Dominios transmembrana MSD1 y MSD2; sitios de unión al ATP (Nucleotide Binding Domain) NBD 1 y NBD 2; dominio R (13).

La apertura y cierre están regulados por estímulos hormonales, que generan una elevada concentración intracelular de AMPc (Fig.2). El AMPc es un segundo mensajero que activa una proteína quinasa A (PKA), la cual a su vez fosforila a otras proteínas que son activadas o inactivadas por esta fosforilación (13).

En todos estos casos, la fosforilación de CFTR por la proteína quinasa dependiente de AMPc provoca la apertura del canal y la salida de iones Cl^- a favor de gradiente (Fig. 2) (13).

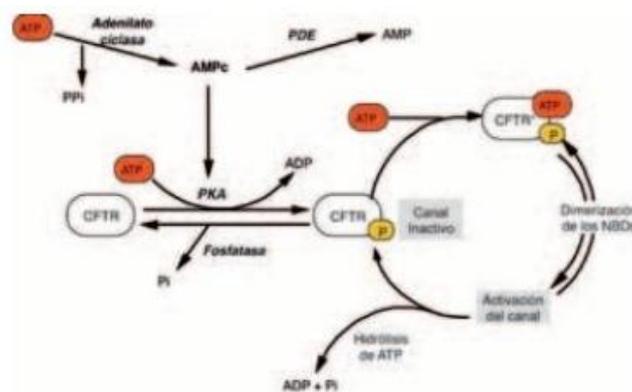


Figura 2: Esquema de los procesos sucesivos en la activación del canal CFTR (13).

Como se ha dicho anteriormente, la deshidratación de las secreciones se debe a un flujo alterado de iones (y de agua) provocado por la impermeabilidad de los epitelios afectados a los Cl^- . En la membrana basal de la célula epitelial, los Cl^- entran en contra del gradiente electroquímico cotransportados pasivamente a través de un transportador activo que introduce K^+ y expulsa Na^+ fuera de la célula. De esta forma, el Cl^- se acumula en el interior. En la membrana apical de la célula epitelial, los Cl^- salen a favor de gradiente cuando se abren los canales de Cl^- . Simultáneamente, sale agua que contribuye a mantener la fluidez de la secreción. En la misma membrana apical existen también canales para Na^+ que permiten la entrada de Na^+ a favor del gradiente electroquímico y que se cierran cuando se estimula la secreción de Cl^- (Fig.3). En la fibrosis quística, uno de los canales de iones cloruro de la membrana apical del epitelio respiratorio, el canal CFTR, o está ausente o no responde a los estímulos hormonales fisiológicos, y el flujo de Cl^- queda bloqueado y con ello también se reduce el flujo de agua hacia el exterior. Paralelamente, aumenta la reabsorción de Na^+ a través de la membrana apical, lo que hace que aumente pasivamente la reabsorción de agua (Fig.3) De esta forma el resultado final es que la secreción se deshidrata (13).

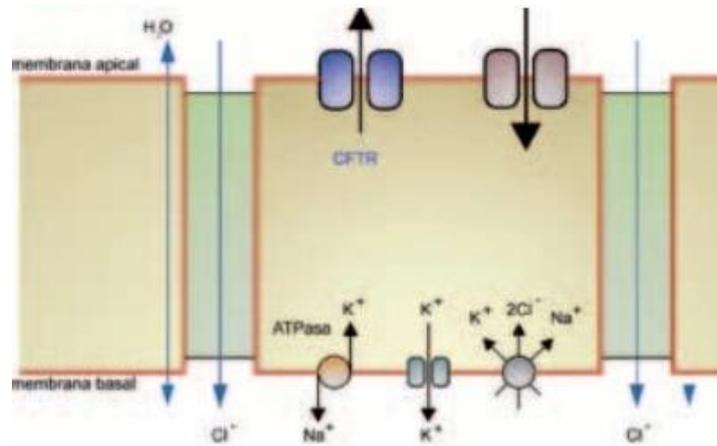


Figura 3: El transporte de electrolitos en el epitelio de las vías respiratorias (13).

La respuesta inflamatoria en las vías aéreas de enfermos con FQ comienza de forma rápida en la vida como una enfermedad local; sin embargo, con el paso del tiempo el proceso inflamatorio avanza de la liberación de quimiocinas, citoquinas, proteasas y radicales libres de oxígeno. Curiosamente, la inflamación se localiza en las áreas endo y peribronquiales con extensión local al espacio aéreo, pero los alvéolos están relativamente preservados hasta los estadios avanzados de la enfermedad (Fig.4). Todavía, conforme progresa la enfermedad, la inflamación de las vías aéreas conduce a un aumento de la obstrucción de las mismas, con la consecuente destrucción pulmonar e insuficiencia respiratoria (14).

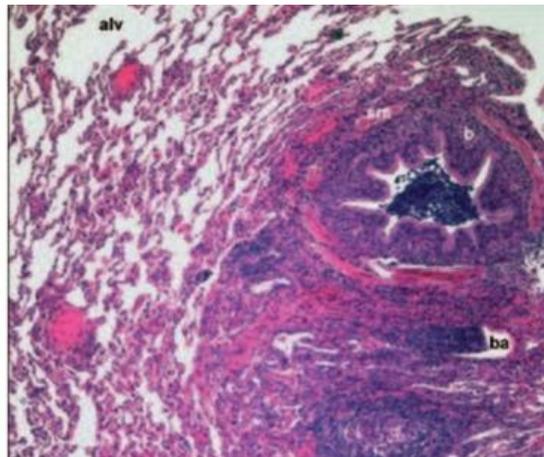


Figura 4: Hallazgos patológicos en la vía aérea de la FQ. Microfotografía que muestra la patología clásica en el pulmón de la FQ (ampliación original 40x), incluyendo inflamación neutrofílica endo y peribronquial y extensión local mínima en el espacio aéreo (14).

Las secreciones respiratorias de enfermos con FQ a menudo presentan concentraciones elevadas de neutrófilos, citoquinas y quimiocinas, incluso en niños pequeños o adultos con enfermedad estable o leve. A medida que pasa el tiempo, las

bacterias infectan de forma crónica las vías aéreas y aumentan la intensa respuesta inflamatoria (Fig 5). La intensa migración de neutrófilos hacia la luz de la vía aérea está mediada por la sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) en las células epiteliales de las vías aéreas (14).

Las citoquinas derivadas de los macrófagos contribuyen a la respuesta inflamatoria local en la vía aérea de la FQ mediante la quimioatracción y degranulación de neutrófilos y a través de la inducción de la producción de IL-8 por las células epiteliales e inmunes (Fig.6). Una vez ubicados los neutrófilos en la vía aérea, desencadenan de nuevo la liberación de mediadores proinflamatorios y quimioatrayentes, perpetuando de este modo la respuesta inflamatoria (Fig.6) (14).

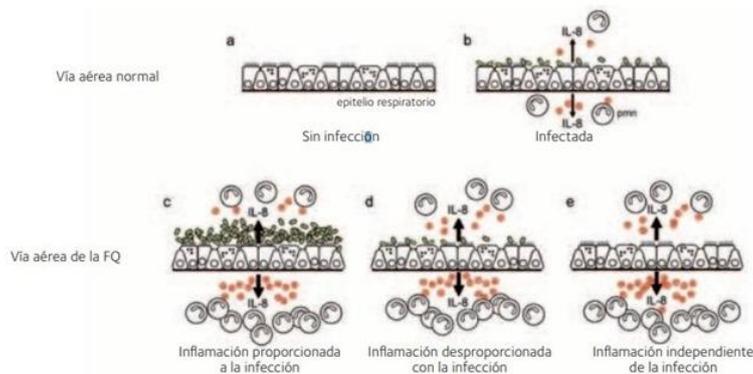


Figura 5: Patogénesis de la inflamación en la vía aérea de la FQ (14).

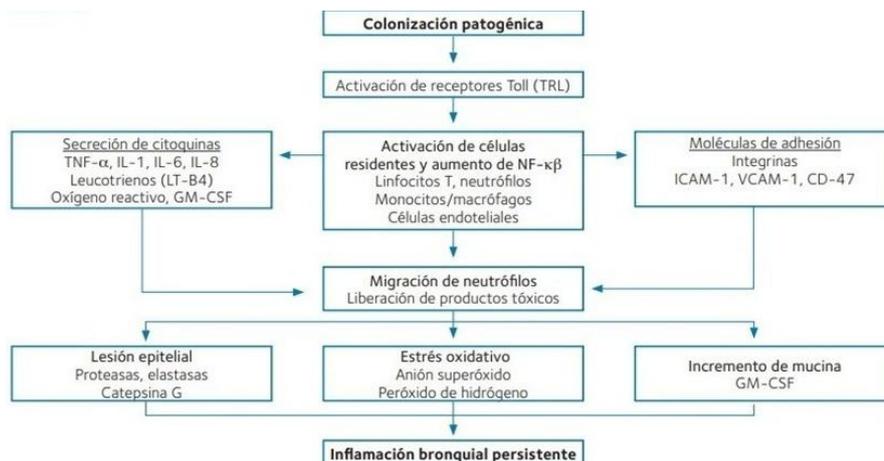


Figura 6: Respuesta inflamatoria local en la mucosa respiratoria en pacientes con FQ con colonización patogénica (14).

Existe controversia sobre si se desarrolla o no una respuesta inflamatoria en los pulmones de enfermos con FQ independientemente de la existencia de infección. El CN de la FQ ha permitido a los investigadores examinar el pulmón de la FQ inmediatamente tras el

nacimiento, presumiblemente antes de que se desarrolle la infección. En uno de esos estudios se observó que los lactantes con FQ y sujetos control emparejados por edad presentaban perfiles similares de citoquinas proinflamatorias en el líquido del BAL. En contraste, otros estudios clínicos han mostrado que los lactantes y niños con FQ presentan niveles más altos de citoquinas proinflamatorias y neutrófilos en el líquido del BAL, incluso en ausencia de infección detectable. Sin embargo, en alguno de los niños estudiados, se identificaron patógenos en las secreciones del tracto aéreo inferior incluso en ausencia de sintomatología respiratoria, lo que indica que los lactantes con FQ pueden tener colonización subclínica (14).

III.a.4 Diagnóstico

III.a.4.1 Cribado Neonatal

En los países desarrollados europeos para los nacidos a partir de la década de los 90 existe una expectativa de vida de más de 40 años. El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes en los últimos años es debido a una serie de factores entre los que ha contribuido de forma determinante la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal (CN) del recién nacido (15).

Los criterios para que se solicite el cribado de una enfermedad incluyen fundamentalmente cinco aspectos: 1) que la enfermedad tenga una incidencia importante, 2) que el método de cribado sea simple y práctico, 3) que tenga un alto grado de sensibilidad y especificidad, 4) que exista una adecuada relación coste-beneficio, 5) que el tratamiento precoz sea beneficioso en el curso de la enfermedad. La FQ cumple estos requisitos y el CN en esta enfermedad está justificado fundamentalmente para conocer la incidencia real de la enfermedad en las distintas poblaciones, para un asesoramiento genético precoz con la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos, y para iniciar un tratamiento precoz destinado fundamentalmente a prevenir o minimizar el daño pulmonar y con la perspectiva de realizar una intervención inmediata con terapias, algunas de ellas actualmente ya en fase de aplicación clínica (15).

En la actualidad hay varias estrategias que se utilizan en el CN. Si bien en la década de los 60 se propuso la detección de la albúmina en el meconio como método de cribado, no fue hasta 1979 cuando demostraron que los valores de la tripsina inmunoreactiva sérica (TIR) estaban elevados en las muestras de sangre obtenidas en los niños que presentaban la enfermedad. Tras la publicación de este trabajo, la determinación de la TIR en una gota de sangre seca se impuso como método definitivo por ser un método

simple, fiable y de alta sensibilidad. Las concentraciones elevadas de TIR en sangre se producen como consecuencia del reflujo de dicha enzima desde los conductos pancreáticos hacia la circulación, en los casos de obstrucción parcial o completa de los canales pancreáticos. Los portadores de FQ pueden presentar valores de TIR más elevados que la población general (15).

Las muestras de sangre se obtienen mediante punción en el talón entre el 3º y 5º día de vida. Si las muestras analizadas para determinar la TIR presentan valores normales, se considera el cribado negativo y se comunica así a la familia. Todo niño cuyo nivel de TIR es superior al valor establecido vuelve a ser examinado con una segunda determinación de TIR (TIR-2) entre los 25 y 40 días de vida. Si los valores de la TIR-2 son normales, el cribado se considera negativo (Fig.7). Todas las muestras con valores superiores a los establecidos para este segundo TIR se consideran positivas, y a todos los niños incluidos en este grupo, de acuerdo con el protocolo, se les practica una prueba del sudor en su Centro de referencia (15).

En las muestras con valores de TIR muy elevados y estudio genético negativo, o en los que se detecta una mutación, se solicita una segunda muestra de sangre para la determinación de un TIR-2. Si persiste elevada, se realiza una prueba del sudor o se secuencian todo el gen. Los pacientes con valores elevados de TIR y una o dos mutaciones son derivados a una Unidad de referencia de FQ donde se realiza una prueba del sudor (15).

En resumen, estas diferentes estrategias se suelen aplicar en cada lugar, de acuerdo con la frecuencia de las mutaciones y el coste económico de las mismas (Fig.7) Tras el análisis del gen se pueden identificar dos mutaciones, una mutación o ninguna (15).

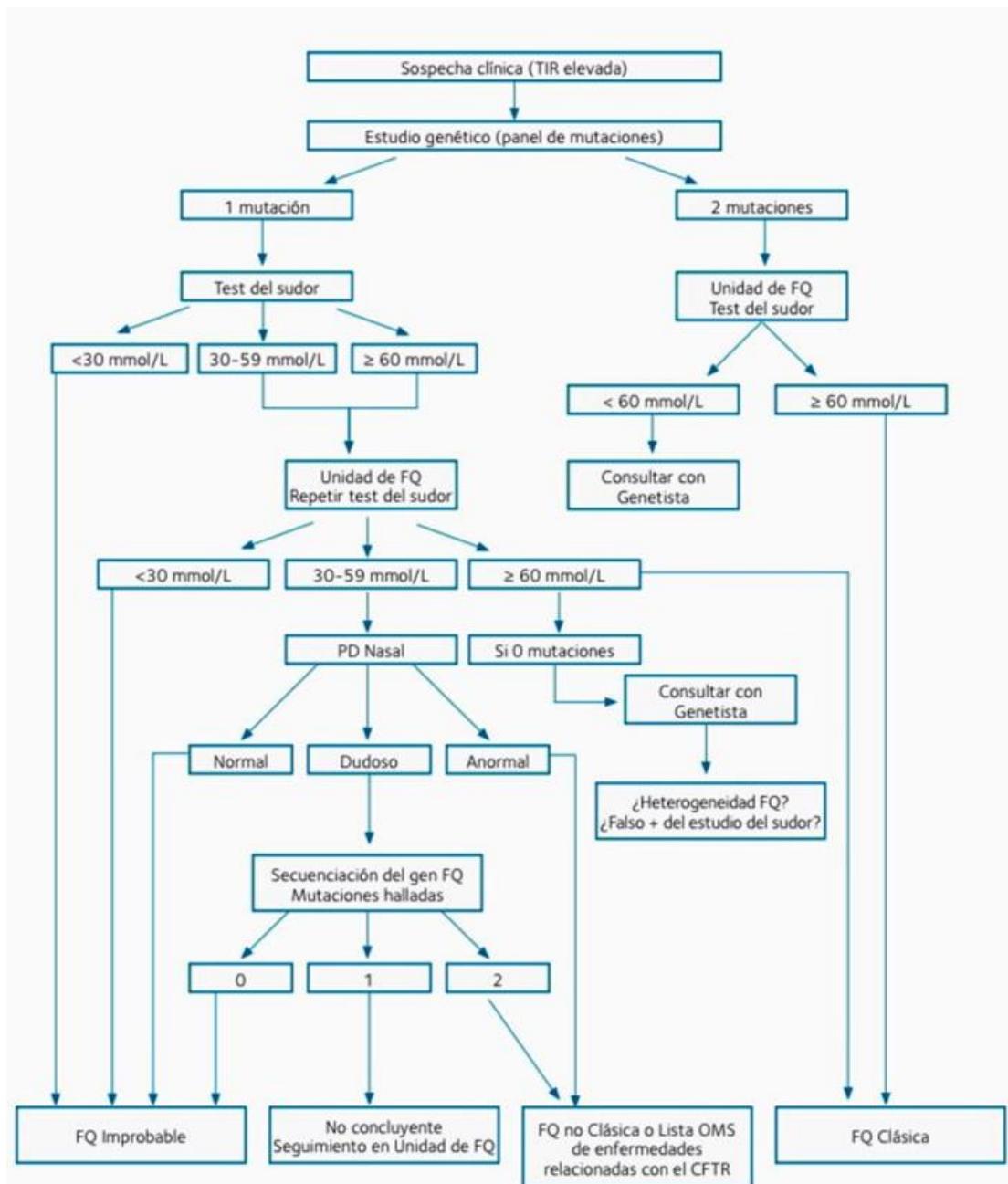


Figura 7: Algoritmo diagnóstico partiendo del estudio genético a utilizar en los programas de cribado neonatal de fibrosis quística (16).

III.a.4.2 Test del Sudor

La prueba del sudor es la más importante para confirmar el diagnóstico ante la sospecha clínica, un resultado de pesquisa neonatal positiva o historia familiar de FQ, es fundamental que sea realizada estrictamente de acuerdo con las normas internacionales (40).

El único test del sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina o QPIT, entendiéndose por tal el realizado por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida de la muestra mediante uno de dos únicos procedimientos validados: papel de filtro o gasa según la descripción originaria de Gibson y Cooke, o bien el método “Macroduct”, que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recogida del sudor. En ambos casos se debe analizar en el laboratorio la muestra, determinando la concentración de cloro (16).

La propuesta del Consenso de 2006 de diagnosticar “fibrosis quística clásica” en presencia de al menos una manifestación fenotípica, junto con una concentración de cloro en el sudor ≥ 60 mmol/L, y “fibrosis quística no clásica o atípica” en presencia de un test del sudor “dudoso” (definido por una concentración de cloro en el sudor de 30-60 mmol/L), o incluso “normal” (cloro < 30 mmol/L), junto con la presencia de 2 mutaciones causantes de enfermedad y/o un PD nasal alterado (Fig.8,9,10) (16).

Criterios diagnósticos de la FQ (Consenso ECFS 2006)	
FQ Clásica o Típica	
≥ 1 característica fenotípica + Cl sudor ≥ 60 mmol/L	Enfermedad sinopulmonar crónica Alteraciones digestivas y nutricionales Síndromes pierde-sal Agenesia congénita bilateral de vasos deferentes
Otras características	Generalmente 2 mutaciones identificadas Suficiencia o insuficiencia pancreática Evolución clínica variable

Figura 8: El Consenso de 2006, declara que “para algunos pacientes con FQ no clásica y afectación de un solo órgano, puede ser más apropiado utilizar una etiqueta diagnóstica atenuativa según la propuesta de la clasificación de la OMS de trastornos relacionados con la FQ” (16).

Criterios diagnósticos de la FQ (Consenso ECFS 2006)	
FQ no Clásica o Atípica	
≥ 1 característica fenotípica + Cl sudor “dudoso” (30-60 mmol/L) o “normal” (< 30 mmol/L) + 2 mutaciones en el gen <i>CFTR</i> identificadas y/o PD nasal alterado	
Otras características	Suficiencia pancreática Afectación pulmonar leve Afectación de uno o más órganos

Figura 9: El Consenso de 2006, declara que “para algunos pacientes con FQ no clásica y afectación de un solo órgano, puede ser más apropiado utilizar una etiqueta diagnóstica atenuativa según la propuesta de la clasificación de la OMS de trastornos relacionados con la FQ” (16).

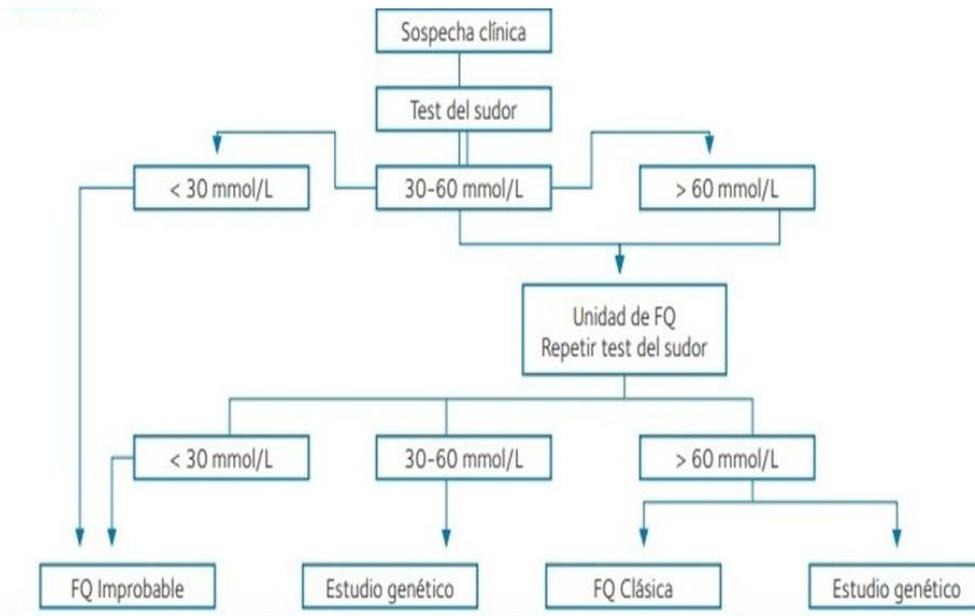


Figura 10: Algoritmo diagnóstico partiendo del test del sudor en pacientes con sospecha clínica de fibrosis quística (16).

III.a.5 Cuadro Clínico

Desde el punto de vista clínico, este tipo de enfermedad puede cursar con diferentes manifestaciones (Fig.11). La afectación respiratoria, junto con la malabsorción, constituyen el modo clásico de presentación en la edad pediátrica (17).

La edad de comienzo de los síntomas-signos respiratorios es muy variable. Los síntomas-signos digestivos y la deshidratación suelen aparecer en los dos primeros años de vida. La enfermedad pulmonar tiende desarrollarse a diferentes edades y algunos autores relacionan las distintas clases de mutaciones del gen CFTR con afectación respiratoria más leve o más grave y una presentación más o menos precoz de los síntomas. Algunos pacientes inician el cuadro clínico en la etapa neonatal o durante la lactancia, mientras que otros pueden permanecer asintomáticos prácticamente hasta la adolescencia o la etapa de jóvenes adultos. También es fácil observar cómo un gran porcentaje de niños presenta una patología respiratoria florida en los primeros años de su vida, para posteriormente atravesar un período de latencia más o menos amplio libre de síntomas respiratorios, reapareciendo posteriormente los mismos (17).

Al nacimiento, o incluso intraútero, la enfermedad se puede presentar con obstrucción intestinal secundaria a íleo meconial o con ictericia, siendo infrecuente la presentación de sintomatología respiratoria en etapa tan temprana de la vida (17).

Durante la lactancia y en la etapa preescolar las manifestaciones respiratorias pueden comenzar en forma de tos seca, acompañándose a veces de dificultad respiratoria y sibilancia (17).

En la etapa escolar y en la adolescencia los pacientes pueden presentar tos blanda, emetizante y episodios de broncoespasmo. Con el paso del tiempo, las manifestaciones respiratorias se van haciendo más llamativas, especialmente cuando se desarrollan bronquiectasias y aparecen tos productiva con esputo amarillento, verdoso y viscoso y se aíslan los microorganismos característicos de esta enfermedad. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición acompañadas en muchas ocasiones de signos de hiperinsuflación pulmonar, y otros son etiquetados de asmáticos de mala evolución. Un 25-50% de enfermos con FQ pueden cursar con hiperreactividad bronquial. Las acropaquias (Fig. 12), pueden aparecer con la progresión de la enfermedad y en relación muchas veces con la gravedad de ésta (17).

Esta cronología puede verse alterada en los pacientes diagnosticados por cribado neonatal debido al diagnóstico precoz de la enfermedad y al tratamiento precoz y agresivo de la misma. También se va a alterar esta secuencia de síntomas y signos en los enfermos con suficiencia pancreática o en los que presentan un solo rasgo distintivo de FQ, como el dolor abdominal secundario al síndrome de obstrucción intestinal distal o a pancreatitis, la patología de la vía aérea superior como la sinusitis crónica y la poliposis nasal, o la presencia de hepatopatía o retraso puberal o del crecimiento. La detección de microorganismos típicos de la enfermedad puede ser fundamental para el diagnóstico en estos casos con FQ atípica o monosintomática. Los pacientes diagnosticados de FQ en la edad adulta pueden tener una sintomatología respiratoria mucho más larga y más de la mitad de ellos pueden tener una función respiratoria normal (17).

En lo que hace referencia a la exploración clínica se detallarán peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y antropometría completa, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial. Se valorará la presencia de cianosis y se inspeccionará la configuración del tórax, evaluando la actitud postural, presencia de cifosis, deformidad torácica tipo pectus carinatum, hiperinsuflación y signos de dificultad respiratoria, auscultando posteriormente corazón y pulmón donde pueden objetivarse roncus, crepitantes, ocasionalmente sibilancias e hipoventilación alveolar (17).

Características fenotípicas sugestivas de FQ

A. Sinupatía o bronconeumopatía crónica manifestada por:

Colonización/infección persistente por microorganismos encontrados habitualmente en pacientes con FQ: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.

Tos y producción de esputo purulento crónicas.

Alteraciones persistentes en radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación).

Obstrucción de las vías aéreas manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo.

Poliposis nasal o alteraciones de los senos paranasales en radiografía convencional o tomografía computarizada.

Acropaquias.

B. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales

Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal.

Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, alteraciones pancreáticas detectadas por técnicas de imagen.

Hepática: ictericia neonatal prolongada, hepatopatía crónica sugerida por el cuadro clínico o por características histológicas de cirrosis biliar focal o multilobulillar.

Nutricional: retraso de crecimiento (malnutrición proteico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles.

C. Síndromes pierde-sal: pérdida aguda de sal, alcalosis metabólica crónica

D. Alteraciones urogenitales en el varón originando azoospermia obstructiva

Figura 11: Características fenotípicas sugestivas de FQ (17).



Figura 12: Acropaquias en dedos de la mano (17).

III.b Técnicas de higiene bronquial

III.b.1 Variabilidad de técnicas

Durante mucho tiempo, la fisioterapia torácica ha desempeñado un papel importante para ayudar a eliminar las secreciones de las vías respiratorias y generalmente se inicia tan pronto como se realiza el diagnóstico de FQ. Sin embargo, la realización de fisioterapia torácica puede resultar desagradable, incómoda y llevar mucho tiempo. La fisioterapia torácica temprana se basaba en técnicas para las cuales se necesitaba la asistencia de otra persona, como un fisioterapeuta o un familiar, y que incluían drenaje postural, percusión, vibración y sacudidas realizadas por un asistente y jadeos o tos. Más recientemente, se han desarrollado varias alternativas autoadministradas a estas técnicas convencionales. Estos incluyen el ciclo activo de técnicas de respiración (ACBT: active cycle of breathing techniques), la técnica de espiración forzada (FET: forced expiration technique), el drenaje autógeno (AD: autogenic drainage), la presión espiratoria positiva (PEP), el aleteo, la compresión torácica de alta frecuencia (HFCC: high frequency chest compression) y el ejercicio. Estos métodos de tratamiento ayudan a darle al individuo con FQ más independencia en su manejo (18).

Existen diversas técnicas de depuración de las vías respiratorias (TCA) eficaces. La técnica del ACBT consiste en el control de la respiración, ejercicios de expansión torácica y espiraciones forzadas. El ACBT es eficaz para la eliminación de las secreciones respiratorias con resultados comparables a otros TCA ampliamente utilizados. El ACBT puede ser realizada por todos los pacientes que puedan seguir las instrucciones y es útil en todos los estadios de la enfermedad. La terapia de PEP se define como la respiración contra una PEP de 10-20 cmHO₂ utilizando una mascarilla o boquilla. Según la revisión de Cochrane se determinó que la PEP era igual de eficaz que otras formas de TCA y que los pacientes puedan preferir la PEP. La PEP oscilante (OPEP) combina la PEP con la oscilación del flujo de aire con la PEP, con el fin de aflojar las secreciones (18).

El AD utiliza respiración controlada para conseguir el mayor flujo de aire posible en diferentes generaciones de los bronquios. Los estudios a corto plazo han demostrado que el AD es tan eficaz como el drenaje postural y la percusión, PEP oscilante y ACBT (18).

Varias revisiones sistemáticas señalan que ningún TCA es superior, por lo que la elección del tratamiento debe ser individualizada (18).

El AD implica el uso de la gravedad para drenar la mucosidad de los pulmones. Varios estudios han demostrado la provocación de reflujo gastroesofágico durante el drenaje postural inclinado con la cabeza hacia abajo en lactante, niño y adolescentes con fibrosis

quística. Otros posibles efectos adversos del drenaje postural con inclinación de la cabeza hacia abajo son el aumento de disnea y la desaturación de la oxihemoglobina (18).

El drenaje postural modificado implica la colocación sin inclinación de la cabeza hacia abajo. En un seguimiento de 5 años de lactantes asignados aleatoriamente a drenaje postural estándar o modificado, el grupo modificado presentó menos cambios radiográficos y una función pulmonar significativamente mejor a los 6 años de edad. En un estudio a corto plazo en adultos en el que se comparó el tratamiento en posiciones con la cabeza hacia abajo frente a posiciones horizontales, no hubo diferencias en la cantidad de esputo expectorado, pero los pacientes refirieron menos efectos secundarios en las posiciones horizontales (18).

Una revisión de Cochrane concluyó que los TCA tienen efectos beneficiosos a corto plazo sobre el transporte del moco en la FQ. Un estudio no controlado evaluó los efectos de retirar el aclaramiento de las vías respiratorias durante tres semanas y halló un efecto perjudicial sobre la función pulmonar. Debido a las preocupaciones éticas sobre la suspensión de un tratamiento tan bien establecido, se considera poco probable que se realicen ensayos controlados más sólidos sobre el impacto a largo plazo de los TCA en la FQ (18).

III.b.1.1 Recomendaciones

- ❖ El TCA debe realizarse a lo largo de toda la vida en la FQ (18).
- ❖ La ACBT es una forma eficaz de desobstrucción de las vías respiratorias y puede ser utilizada por personas que estén cursando con un periodo de enfermedad pulmonar aguda y crónica de forma independiente o junto con otros TCA (18).
- ❖ La terapia PEP, la PEP oscilante y el AD son formas eficaces de desobstrucción de las vías respiratorias, que pueden realizarse de forma independiente (18).
- ❖ El drenaje postural en posiciones con la cabeza hacia abajo no debe utilizarse de forma rutinaria en lactantes con FQ ni en pacientes de cualquier edad con reflujo gastroesofágico conocido o sospechado. Se recomienda el drenaje postural modificado en lactantes y niños pequeños en lo que no es posible la participación activa en la terapia de desobstrucción de las vías respiratorias (18).

III.c Ejercicio físico

III.c.1 Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar se definió como una intervención integral, multidisciplinaria y basada en evidencia para pacientes los cuales padecieron enfermedades respiratorias crónicas que son sintomáticas y a menudo tienen disminuidas las actividades de la vida diaria. Integrada en el tratamiento individualizado del paciente, la rehabilitación pulmonar está diseñada para disminuir los síntomas, conseguir una mejora en el estado funcional, aumentar la participación y reducir los costos de atención médica mediante la estabilización o reversión de las manifestaciones sistémicas que se presentaron en la enfermedad (6).

La rehabilitación pulmonar la implementa un equipo interdisciplinario dedicado, que incluye médicos y otros profesionales de la salud; estos últimos pueden incluir kinesiólogos, terapeutas respiratorios, enfermeras, psicólogos, especialistas en conducta, fisiólogos del ejercicio, nutricionistas, terapeutas ocupacionales y trabajadores sociales. La intervención debe ser de carácter individual según las necesidades únicas del paciente, basándose en evaluaciones iniciales y continuas, que incluyan la gravedad, la complejidad y las comorbilidades de la enfermedad. Aunque la rehabilitación pulmonar es una intervención definida, sus componentes están integrados a lo largo del curso clínico de la enfermedad del paciente (6).

III.c.2 Ejercicio Físico

Es un término más específico que implica una actividad física que conlleva una planificación, una estructura y se repite en el tiempo con el fin de llegar a una meta, frecuentemente con el objetivo de mejorar o mantener la condición física del individuo (19).

El entrenamiento con ejercicio físico se define como la participación en un programa de actividad física vigorosa regular diseñada para mejorar la aptitud física, el componente cardiovascular, el componente de fuerza o cualquier combinación de los anteriores. Básicamente existen dos tipos diferentes de entrenamiento con ejercicio físico: el entrenamiento de resistencia aeróbico o el entrenamiento de fuerza anaeróbico, aunque ninguno se o puede considerar únicamente 'aeróbico' o 'anaeróbico' con respecto al aporte energético (3).

El entrenamiento de resistencia generalmente implica períodos de entrenamiento continuo (por ejemplo, correr una maratón) durante un período de tiempo a una intensidad por debajo del umbral anaeróbico. El entrenamiento de fuerza implica entrenamiento (por

ejemplo, levantamiento con pesas) a alta intensidad durante un corto período de tiempo por encima del umbral anaeróbico (3).

El ejercicio físico tiene múltiples beneficios. Contribuye al alivio de la disnea y mejora la tolerancia al ejercicio en personas con FQ. El entrenamiento con ejercicio físico mantiene la función pulmonar al mejorar la eliminación de la mucosidad mediante la combinación de hiperventilación, vibración mecánica, tos y cambios en la reología del esputo que facilitan y aumentan la expectoración del esputo y posiblemente entrenan los músculos respiratorios (3).

El incumplimiento del entrenamiento físico prescrito puede contribuir a empeorar los signos y síntomas de enfermedades respiratorias, infecciones respiratorias más frecuentes y una capacidad reducida para realizar actividades de la vida diaria y, por lo tanto, en última instancia, tener un efecto perjudicial sobre el pronóstico del individuo (3).

III.c.3 Fisiología del ejercicio

La fisiología del ejercicio o fisiología de esfuerzo se ha definido como la ciencia que estudia el funcionamiento de los órganos, aparatos y organismos que componen el cuerpo humano durante el ejercicio físico, desde el nivel celular hasta el nivel integral de la persona, la interacción personal entre ellos y con el medio externo que lo rodea, así como los mecanismos de interacción y regulación funcional que hacen posible la realización del ejercicio. Además engloba el estudio de las modificaciones estructurales como funcionales que el ejercicio físico, ocasiona (20).

III.c.3.1 Control motor en el ejercicio

La variedad de circuitos reflejos de la médula y el tronco del encéfalo simplifican las instrucciones que la corteza debe enviar a estos niveles inferiores. Esto facilita a algunos circuitos e inhibe a otros, se organiza la evolución temporal del movimiento. La corteza es el nivel superior del control motor. La corteza motora primaria y las áreas premotoras se proyectan directamente a la médula a través del haz corticoespinal, pero también modulan a los núcleos del tronco del encéfalo. La coordinación y planificación de secuencias motoras complejas tiene lugar en estas áreas premotoras en interacción con las cortezas asociativas parietales posteriores y prefrontal. Desde el Córtex premotor la elaboración motora se proyecta a la corteza primaria y a la médula, que son las zonas en donde se va a producir la ejecución motora (21).

Las órdenes motoras de la corteza descienden en 2 haces, corticonuclear y corticoespinal (21).

Además de la médula, tronco del encéfalo y corteza, en la planificación y ejecución intervienen el cerebelo y los ganglios basales. Estas estructuras establecen sistemas de retroalimentación que producen un efecto regulador sobre la corteza y sobre los núcleos del tronco del encéfalo, contribuyendo tanto al control de la postura como a la realización normal de los distintos movimientos. El esquema de control motor se puede observar en (fig. 13) (21).

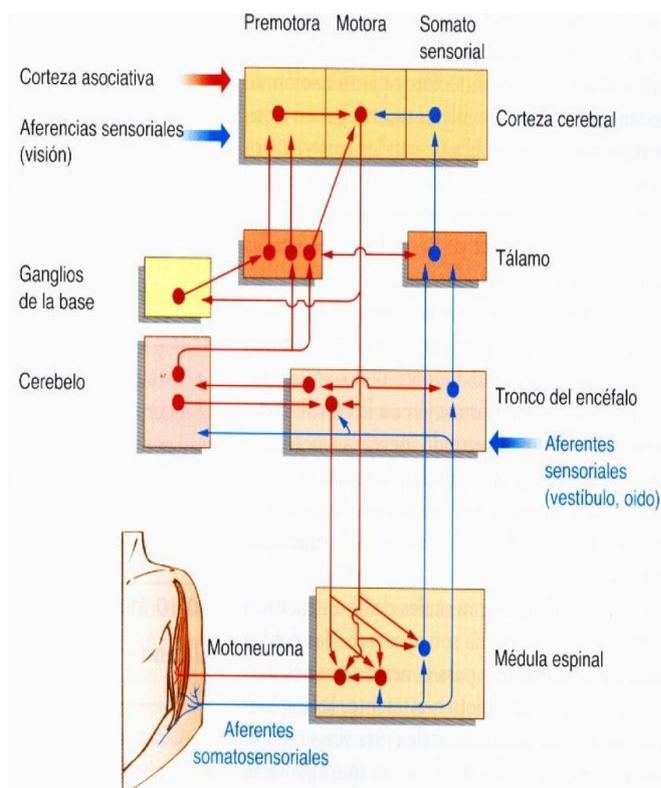


Figura 13: organización general del sistema motor y principales estructuras implicadas. (Modificada de fuchs y cols. Textbook of physiology, editado por patton y cols, saunders Co, 1989; 21 edición) (21).

III.c.4 Entrenamiento de resistencia

Cuando se habla de resistencia aeróbica se está refiriendo a la resistencia a la fatiga durante actividades en las que la re-síntesis de ATP se produce, fundamentalmente, por medio de metabolismo aeróbico (22).

Para alcanzar un rendimiento óptimo se necesitan mantener altos porcentajes de consumo máximo de oxígeno (VO₂max) (22).

III.c.4.1 Factores que afectan la capacidad de resistencia.

Potencia aeróbica o VO₂max: el consumo máximo de oxígeno, o potencia aeróbica, es uno de los determinantes más importantes del rendimiento en actividades de resistencia. Para entender la importancia que tiene se debe recordar que cada litro de oxígeno consumido supone la liberación de energía libre para la resíntesis de ATP. Por lo tanto, los sujetos con cifras elevadas de VO₂max son capaces de producir más energía y de, en principio, realizar más trabajo durante esfuerzos prolongados en los que la producción de energía es eminentemente de carácter aeróbico (22).

El VO₂max es, por lo tanto, es uno de los indicadores indirectos del potencial de un sujeto para alcanzar el alto rendimiento (22).

Economía del gesto: expresa la eficiencia del gesto, entendiendo esto como la relación entre el trabajo físico realizado y la energía consumida para realizar ese trabajo (22).

Umbral anaeróbico: el tercer factor relacionado con la capacidad de resistencia es la capacidad de mantener intensidades de trabajo elevadas sin que haya un aumento en la concentración de lactato (22).

III.c.4.2 Factores del desarrollo de entrenamiento

Nivel inicial del entrenamiento: en personas entrenadas las adaptaciones del entrenamiento no serán tan evidentes, por otro lado, las personas que comienzan a entrenar tendrán adaptaciones que se verán en las primeras semanas.

Frecuencia: para la población en general la frecuencia de entrenamiento recomendable se sitúa entre las 2 y 5 sesiones por semana.

Intensidad: uno de los parámetros fundamentales que determinan la carga total de entrenamiento. El parámetro más utilizado para el monitoreo de la intensidad es la frecuencia cardíaca (22).

Cuando se utiliza la frecuencia cardíaca como parámetro de control de la intensidad del ejercicio, se expresa normalmente como porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima o bien como porcentaje de la frecuencia cardíaca de reserva. La frecuencia cardíaca de reserva es definida por la diferencia entre la frecuencia cardíaca máxima y la cardíaca de reposo (22)

El denominado método karvonen, utiliza este parámetro para establecer la intensidad de entrenamiento expresándose en un porcentaje de la frecuencia cardíaca de

reserva. La intensidad mínima para inducir adaptaciones con este tipo de entrenamiento es del 60% de la frecuencia cardiaca de reserva (22).

Volumen: el volumen de la carga de trabajo en el entrenamiento es determinado por la duración de cada sesión y el número de sesiones por semana. La duración está determinada por factores como la intensidad. En intensidades de 60-70% para la población general el tiempo de sesión estaría entre 20-30 minutos, pero aumentando la intensidad los tiempos de sesión serían más breves (22).

III.c.4.3 Métodos del entrenamiento de resistencia

Los objetivos fundamentales del entrenamiento de resistencia están relacionados con:

- ❖ Mejora de la capacidad de obtención y transporte del oxígeno (factores centrales del VO₂max).
- ❖ Mejora de la capacidad de utilización del oxígeno por parte de los músculos.
- ❖ Desplazamiento de la curva de lactato.
- ❖ Mejora de la economía del movimiento.

Para conseguir esto se utilizan 2 métodos de entrenamiento: el método continuo y el método fraccionado. En la figura 14 se evidencia un entrenamiento de resistencia guiado por un profesional (22).

Método continuo: sus características principales son que no hay periodos de descanso intercalados y su larga duración. Los límites están normalmente entre los 30 minutos a 2 horas y entre el 60-70% y el 90-95% de la frecuencia cardiaca máxima (22).

Método fraccionado: método que alterna periodos de esfuerzo con periodos de recuperación. La razón fundamental de la utilización del entrenamiento fraccionado es que permite completar volúmenes de trabajo acumulado a altas intensidades que con el método continuo no se pueden alcanzar. El método fraccionado a su vez se subdivide por sus distintas intensidades (Interválico extensivo largo, medio y corto (22)).



Figura 14: entrenamiento de resistencia; El ejercicio físico es medicina para la fibrosis quística, 2016 (23).

III.c.5 Entrenamiento de fuerza

Entre los objetivos del entrenamiento para el desarrollo de la fuerza muscular se encuentran, por una parte, los dirigidos a mejorar la fuerza tensional máxima, explosiva y, por otro lado los encaminados a tener un nivel de fuerza submáxima durante acciones musculares repetitivas (24).

Un programa de fuerza deberá seguir principios de sobrecarga, de progresión en las cargas, de especificidad y de individualidad del entrenamiento. Este tipo de programa de entrenamiento deberá producir un estímulo lo suficientemente intenso, por encima del que suponen las actividades regulares de la vida diaria, para producir las respuestas adaptativas deseadas (24).

III.c.5.1 Componentes del entrenamiento de fuerza:

Intensidad: la intensidad de un estímulo es el grado de esfuerzo que exige un ejercicio y en el entrenamiento con cargas viene representado por el peso que se utiliza, así también como por el número máximo de repeticiones que se pueden dar con un determinado peso. Clásicamente se ha comentado que el desarrollo de la fuerza se consigue más eficazmente con cargas altas y pocas repeticiones.

Volumen: es una medida de la cantidad total del ejercicio efectuado. Se expresa en función al número de repeticiones, kilogramos levantados o duración de la sesión o periodo de entrenamiento. Clásicamente se realizaban de 6-12 repeticiones, tres series, tres días a la semana. Sin embargo se desconoce cuál es el volumen óptimo de entrenamiento.

Acción muscular: actividad concéntrica (contra la gravedad), excéntrica (a favor de la gravedad), fuerza isométrica (no hay movimiento ni trabajo mecánico).

Periodo de descanso: El tiempo de descanso entre las series y ejercicios afecta de manera significativa a las respuestas hormonales, metabólicas y neuromusculares. En un nivel medio y avanzado de entrenamiento de fuerza se recomienda un descanso entre 2-3 minutos en ejercicios multiarticulares (ej.: sentadilla).

Frecuencia óptima: es el número de sesiones de entrenamiento por semana que dependerá del volumen de entrenamiento, la intensidad, el nivel de condición, la recuperación y el número de grupos musculares entrenados en cada sesión. En términos generales se recomienda una frecuencia de 3 sesiones por semana con 48 horas de descanso entre sesiones de entrenamiento (24).

En la figura 15 se muestra un entrenamiento de fuerza en camilla de cuádriceps.



Figura 15: entrenamiento de fuerza; El ejercicio físico es medicina para la fibrosis quística, 2016 (23).

III.c.6 La ventilación en el ejercicio físico

La ventilación aumenta de manera lineal con la intensidad del trabajo físico desde condiciones de reposo hasta ejercicios de intensidad moderada (< umbral anaeróbico); el gasto cardiaco, por su parte, aumenta de forma tangencial con la intensidad del ejercicio hasta casi el esfuerzo máximo. Por consiguiente, la relación V/Q (en figura 16 se muestra la relación V/Q) durante la realización de ejercicios de intensidad moderada tiende a mantenerse cerca de la unidad con relaciones ligeramente superiores (1,2-1,3) en las bases y en los vértices. Durante el ejercicio de intensidad moderada la ventilación y perfusión

regionales se hacen más uniformes, produciendo una relación V/Q mucho más equilibrado en todo el pulmón (25).

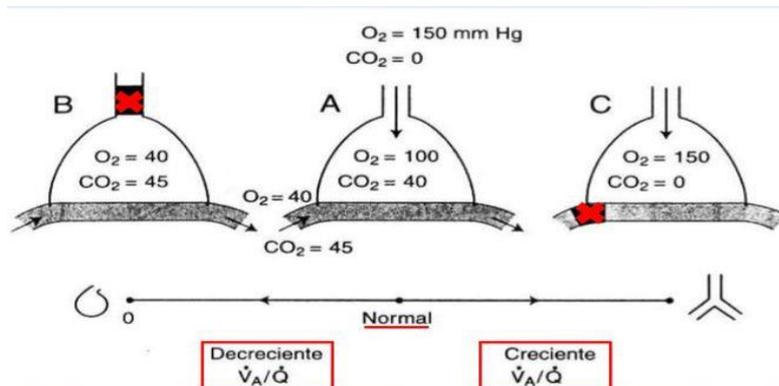


Figura 16: alteración V/Q; West JB. Fisiología respiratoria fundamentos. Lippincot 2012: Guyton AC, Hall JE. Fisiología médica. Elsevier 2007 (25).

Las personas sanas raramente sienten que realizan un esfuerzo al respirar, incluso durante el ejercicio de intensidad moderada. Sin embargo, en aquellos individuos afectados de alguna patología respiratoria, el simple trabajo de la respiración puede representar un esfuerzo considerable. En pacientes con patología el coste energético de la ventilación se incrementa de un modo muy importante, pudiendo llegar a representar hasta el 40 % del consumo de oxígeno necesario para realizar un ejercicio en cuestión. Esto, a su vez, disminuye la cantidad de oxígeno disponible para los músculos no respiratorios, limitando considerablemente la capacidad para realizar ejercicio (25).

III.c.7 Ejercicio físico en la fibrosis quística.

Programas de ejercicio en pacientes con FQ con respecto a la intensidad, los intervalos, el volumen y el tiempo del ejercicio (depende también el estado de la enfermedad) en relación con las respuestas inflamatorias producidas por el ejercicio pueden mejorar aún más la calidad de vida, la condición física y la expectativa de vida de los pacientes (26).

Una sola sesión de ejercicio induce a la liberación sistémica de péptidos inmunomoduladores dominada por la interleucina-6 y otras citoquinas (26).

Los pacientes con FQ sufren infecciones e inflamaciones pulmonares crónicas que llevan a una enfermedad obstructiva, a una intolerancia al ejercicio, etc. El ejercicio regular tiene efectos beneficiosos con respecto a la preservación o mejora de la función pulmonar, capacidad de ejercicio, fuerza muscular, etc. Cada vez hay más pruebas de que el ejercicio

puede modular la función inmune en personas sanas y en pacientes que padecen enfermedades inflamatorias crónicas (26).

La modulación inmunitaria en la FQ tiene como objetivo prevenir el daño mediado por el sistema inmunitario al tejido pulmonar. En personas sanas se ha demostrado que el ejercicio disminuye la inflamación y la cantidad de infecciones virales. No obstante; el ejercicio moderado podría provocar diferentes respuestas inflamatorias en pacientes con afecciones inflamatorias crónicas. Los niveles de aptitud física suelen verse disminuidos en pacientes con una enfermedad crónica. El ejercicio moderado prescrito debe evaluarse con respecto a la intensidad, los intervalos, el volumen y el momento (por ejemplo: estado de la enfermedad) (26).

III.d Función respiratoria

El pulmón está diseñado para el intercambio gaseoso. Su principal función es permitir que el oxígeno se desplace desde el aire hacia la sangre venosa y que el dióxido de carbono lo haga en sentido opuesto. El pulmón también desempeña otras funciones, metaboliza algunos componentes, filtra materiales no deseados de la circulación y actúa como un depósito de sangre. Pero su función principal es el intercambio gaseoso (27).

La medida principal de la función pulmonar en personas con FQ es el volumen espiratorio forzado en un porcentaje de segundo predicho (FEV1). Uno de los principales objetivos de la atención clínica es minimizar la pérdida de la función pulmonar (disminución del FEV1) a lo largo de la vida de los pacientes. Comprender la trayectoria natural del FEV1 en personas con FQ es fundamental para dirigir la intervención temprana y prevenir la progresión del daño pulmonar, y para informar la derivación de pacientes para trasplante de pulmón y nuevas estrategias terapéuticas (8).

III.d.1 FEV1 y Capacidad Vital Forzada.

La espirometría es una prueba sencilla y muy útil para analizar la función pulmonar donde se mide una sola espiración forzada. En la siguiente (Fig. 17) se muestra un trazado espirométrico que se obtiene cuando el sujeto realiza una inspiración máxima y luego espira al máximo con todas sus fuerzas. El volumen espirado en el primer segundo se llama volumen espiratorio forzado o FEV1 y el volumen espirado total es la capacidad vital forzada (FVC) (28).

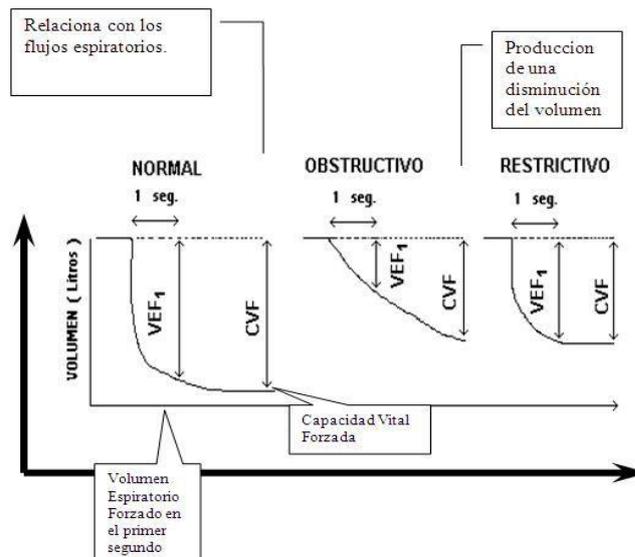


Figura 17: espirometría, y patrones obstrutivo, restrictivo y normal (28).

En condiciones normales el FEV1 representa el 80% de la FVC.

En la enfermedad se pueden distinguir 2 patrones generales. En las enfermedades restrictivas tanto el FEV1 como la FVC están disminuidos, pero es característico que la relación entre ellas sea normal o esté aumentada. En las enfermedades obstructivas, el FEV1 está mucho más disminuido que la FVC lo que da una relación baja. Una manera útil de encarar las espiraciones forzadas es valerse de más curvas flujo-volumen. Nos recuerda que, después de haber respirado una cantidad relativamente pequeña de aire, el flujo es limitado por la compresión de las vías aéreas y es establecido por la fuerza de retroceso elástico del pulmón y la resistencia de la vía aérea por encima del punto de colapso (28).

El FEV1 disminuye porque aumenta la resistencia de las vías aéreas o porque está reducido el retroceso elástico del pulmón, y muestra una independencia notable con respecto al esfuerzo respiratorio. Por lo tanto el aumento de la resistencia y la presión de retroceso elástico pueden ser factores importantes en la reducción del FEV1. En la figura 18 se ve la curva flujo-volumen luego de una espirometría (28).

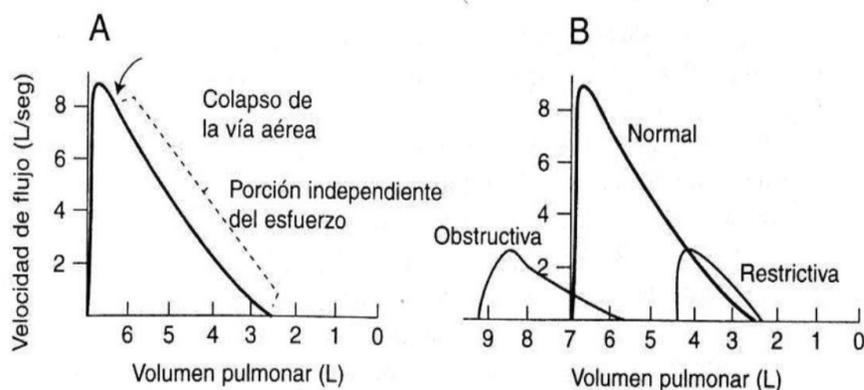


Figura 18: Curva flujo-volumen obtenida por el registro del índice de flujo en función del volumen durante una espiración forzada a partir de la inspiración máxima.. West JB; Fisiología rspiratoria, 7ma edición, editorial panamericana (28).

La prueba más sencilla y útil en el marco clínico es la espiometría forzada. Sin importar mucho los índices que derivan de esta prueba, el FÉV, y la FVC se notifican con frecuencia. Además, es esencial poder medir la gasometría arterial si se está atendiendo a pacientes con insuficiencia respiratoria, y es, a menudo, una prueba valiosa en cualquier caso. Después de esto, la importancia relativa de las pruebas se convierte más en una preferencia personal, aunque un laboratorio de función pulmonar bien equipado debe poder medir volúmenes pulmonares, ventilación desigual, diferencia alveolo arterial de PO, espacio muerto fisiológico y cortocircuito, capacidad de difusión para el monóxido de carbono, resistencia de las vías respiratorias, distensibilidad pulmonar, respuesta ventilatoria al CO, y a la hipoxia, y la respuesta del paciente al esfuerzo. En laboratorios grandes, pueden realizarse pruebas más específicas, como la distribución topográfica de la ventilación y el flujo sanguíneo (28).

III.d.2 Pimax y Pemax:

Presión inspiratoria máxima (Pimax): es la máxima presión generada en un esfuerzo inspiratorio realizado desde un volumen de reserva. Se utiliza para evaluar la fuerza de los músculos respiratorios. Se puede realizar con la cooperación del paciente (aunque su reproducibilidad mejora si se realiza sin ella). La vía aérea se tapa durante 20-25 segundos con una válvula unidireccional que permite espirar pero no inhalar y que obliga al paciente al esfuerzo inspiratorio. Se han utilizado puntos de corte variables de entre ≤ -15 y ≤ -30 cm H₂O. Debe tenerse en cuenta que no es útil para evaluar la resistencia de los músculos respiratorios o la carga a la que serán sometidos (29).

Presión espiratoria máxima (Pemax): es un índice poco estudiado que sería útil para evaluar la capacidad tusígena en los distintos pacientes, aplicable en cierto grupo de (neurológicos). El valor esperado sería ≥ 30 cm H₂O (29).

Pico flujo tosido (PFT): La tos es un mecanismo fisiológico complejo cuyo objetivo es expulsar sustancias inhaladas capturas por el sistema mucociliar, así como secreciones respiratorias asociadas o no a procesos infecciosos. Su efectividad depende de una secuencia neural coordinada que involucra a los músculos inspiratorios, espiratorios y glóticos; distingue tres fases en el mecanismo de la tos: la fase inspiratoria, la compresiva y la fase espiratoria (38).

Durante la fase inspiratoria se produce la abducción de la glotis seguida de la contracción del diafragma y músculos accesorios de la inspiración, con rápido ingreso de aire a los pulmones que puede variar desde el 50 % del volumen corriente hasta valores superiores al 50 % de la capacidad vital. En la fase compresiva se produce aducción de la glotis con contracción de los músculos espiratorios, elevando la presión intratorácica hasta valores superiores a 300 cm H₂O. Finalmente, en la fase espiratoria la glotis se abre de manera abrupta y, con la contracción de músculos espiratorios, se produce un pico flujo tosido espiratorio (PFT) que puede llegar a los 700 L/min (38).

Existen enfermedades que pueden comprometer los mecanismos de la tos. En las personas con debilidad muscular asociada a enfermedad neuromuscular (ENM), la incapacidad para toser y para generar flujos espiratorios adecuados constituye el principal limitante para mantener una adecuada salud del sistema respiratorio. Esto predispone a complicaciones derivadas de la insuficiencia respiratoria y a mayor morbilidad y mortalidad asociadas, en las que las infecciones del sistema respiratorio constituyen la principal causa de admisión hospitalaria en las personas con ENM (38).

Con respecto al PFT, se ha reportado que el valor mínimo necesario para lograr una óptima higiene de secreciones es de 160 L/min. Cuando un paciente con ENM posee valores inferiores a 270 L/min se debe introducir algún método de asistencia tusígena que, aplicado según necesidad y habilidad de cada paciente, tendrá como objetivo aumentar el PFT asistiendo a los grupos musculares comprometidos (38).

Cuando la debilidad involucra a los músculos inspiratorios puede aplicarse presión positiva en la vía aérea, mientras que los músculos espiratorios pueden asistirse mediante la compresión abdominal y torácica o con la aplicación de presión negativa en la vía aérea durante la fase espiratoria (38).

IV. JUSTIFICACIÓN

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva dominante que va a afectar a la producción de moco y generar alteraciones a nivel pulmonar y a la larga de forma sistémica, esta afección provoca una disminución de la calidad y la esperanza de vida, provocando la muerte en el 90% de los pacientes.

Analizándolo desde el punto de vista de la kinesiología se debe tomar como base el tratamiento de distintas maniobras de despeje de la vía aérea para eliminar secreciones, disminuir la resistencia, mantener una vía permeable y repercutir de esta forma favorablemente sobre la función respiratoria. Otra forma de tratamiento significativo es el ejercicio físico para mejorar las capacidades del paciente en términos de fuerza muscular, función pulmonar, eliminación de esputo.

En muchos estudios se han apartado los tratamientos con base en las técnicas de higiene bronquial (THB) de los basados en el ejercicio físico como principal tratamiento, comparando la eficacia de uno sobre el otro.

Se realizó esta investigación por medio de una revisión bibliográfica, para conocer si los tratamientos de terapias de higiene bronquial y el ejercicio físico, en lugar de contraponerse uno por sobre otro, se pueden complementar, de manera tal que pueda influir sobre los pacientes afectados con dicha patología como es la FQ.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

Procedimiento

El estudio se llevó a cabo mediante una revisión bibliográfica a través de búsquedas realizadas en la base de datos Pubmed, Biblioteca Virtual en Salud, Google académico y la Biblioteca Electrónica de Ciencia y Tecnología del minCyT. Con el objetivo de examinar la influencia de las terapias de higiene bronquial y el ejercicio físico sobre la función respiratoria con un período de búsqueda que se dictamina desde el año 2013 al 2023.

V.a Criterios de inclusión/exclusión y palabras claves

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos que incluyan pacientes con fibrosis quística entre 7-30 años de edad.
- Ensayos clínicos controlados.
- Periodo de búsqueda desde 2013-2023.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos que hagan referencia a alteraciones digestivas, renales, pancreáticas, madurativas, sexuales y reproductivas del paciente.
- Artículos que incluyan pacientes que se hayan realizado trasplante de pulmón.
- Artículos que incluyan paciente con capacidad funcional con severidad que se encuentran en lista de espera para trasplante de pulmón.

PALABRAS CLAVES

- Función respiratoria.
- Fibrosis quística.
- Ejercicio físico.
- Técnicas de higiene bronquial.

V.b Términos Decs/Mesh y términos libres

TÉRMINOS DECS/MESH Y TÉRMINOS LIBRES

DECS	MESH	TÉRMINOS LIBRES
Pruebas de función respiratoria	Respiratory Function Tests	Función respiratoria
Fibrosis Quística	Cystic Fibrosis	Fibrosis Quística
Ejercicio Físico	Exercise	Ejercicio físico
Manejo de la Vía Aérea	Airway	Manejos de las vías aéreas
Entrenamiento	Training	Entrenamiento del músculo respiratorio

V.c Combinaciones

COMBINACIONES DE LA BÚSQUEDA PARA RECUPERAR ARTÍCULOS:

BIBLIOTECA VIRTUAL DE SALUD

- (fibrosis quística) AND (pruebas de función respiratoria).

PUBMED

- (cystic fibrosis) AND (exercise OR training).
- (cystic fibrosis) AND exercise AND AIRWAY.
- (cystic fibrosis) AND training.

GOOGLE ACADÉMICO

- fibrosis quística AND ejercicio físico.

BIBLIOTECA ELECTRÓNICA DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA DEL MINCYT

- fibrosis quística AND técnicas de higiene bronquial.

V.d Resultados de la búsqueda

COMBINACIONES Y RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA:

PUBMED

- La combinación de (cystic fibrosis) AND (exercise OR training) nos arrojó 2163 resultados de los cuáles se seleccionaron 5.

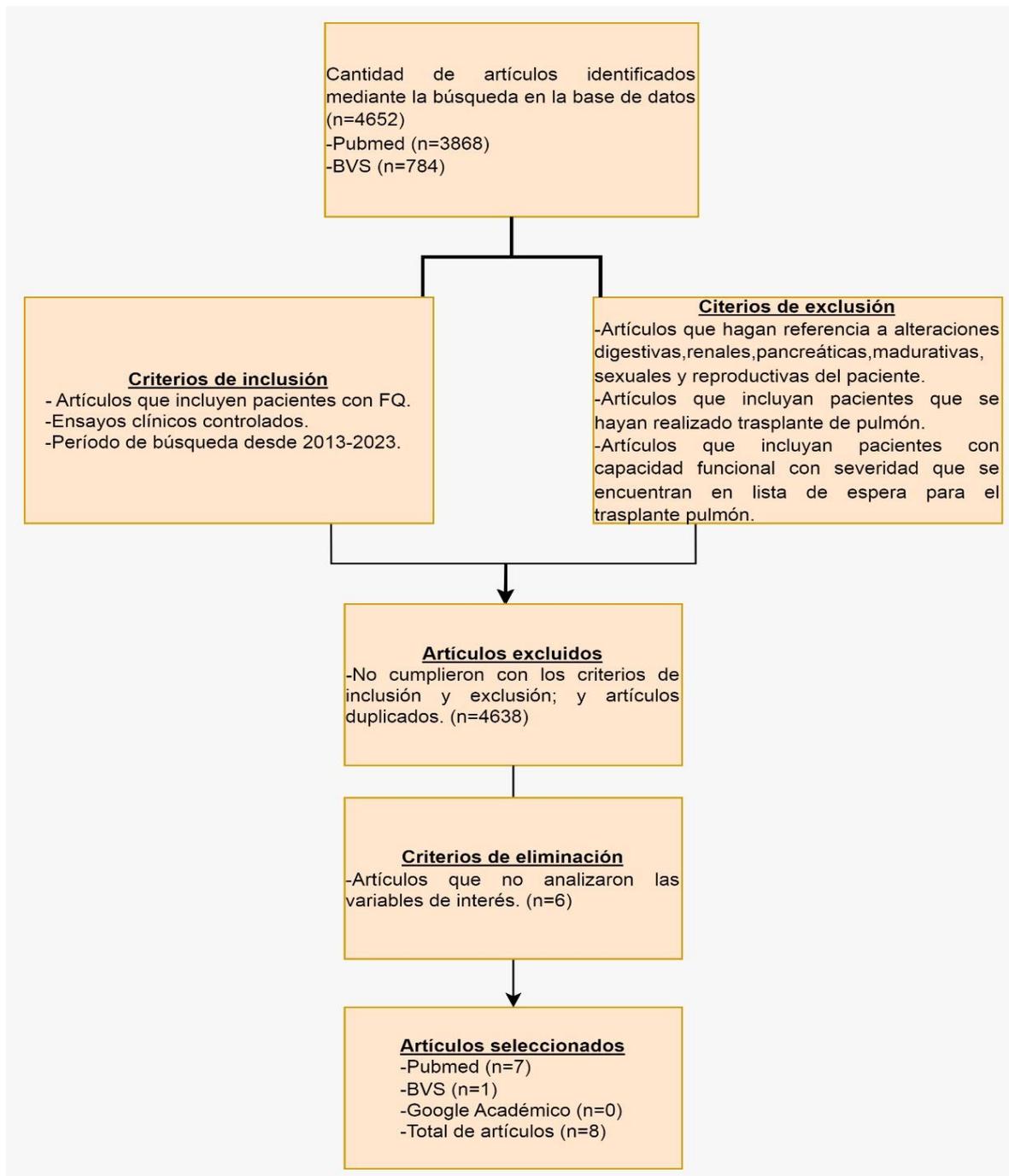
- La combinación de (cystic fibrosis) AND exercise AND AIRWAY dio como resultados 160 de los cuáles se seleccionó 1 artículo.

- Con la combinación de (cystic fibrosis) AND training los resultados que se obtuvieron fueron 1545 y se seleccionó 1 artículo.

BVS:

- La Combinación de (fibrosis quística) AND (pruebas de función respiratoria) dio como resultado 784 de los cuales se seleccionaron 1 artículos.

El total de los resultados son 4652, leyendo y analizando títulos, abstract y/o la totalidad de los artículos, se seleccionaron un total de 8 artículos.



V.e Diagrama de flujo

VI. RESULTADOS

Título y Año:	Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomized crossover trial. 2019		
Autores:	Dwyer T, et al (30).		
Diseño:	Ensayo cruzado aleatorio		
Población:	Intervención:	Variables:	Resultados:
Pacientes \geq 17 años con diagnóstico confirmado de FQ (pruebas genéticas y/o prueba de sudor positiva previa) y su médico tratante los consideraba clínicamente estables. (n=15)	Las intervenciones consistieron en 20 minutos de respiración en reposo (control), ejercicio en cinta rodante al 60% del consumo máximo de oxígeno del participante o terapia PEP (incluidos resoplidos y tos). La eliminación de moco se midió mediante la técnica de radioaerosol e imágenes con cámara gamma. -Grupo Ejercicio en cinta rodante (N=4) -Grupo Terapia PEEP sentado (N=4) -Grupo en Respiración en reposo (N=7)	<u>Aclaramiento de moco:</u> se inhaló un radioaerosol y se midió la eliminación de moco mediante imágenes dinámicas. <u>Tos:</u> se contó manualmente la cantidad de toses. <u>Sensación de congestión en el pecho:</u> se analizó mediante la escala visual analógica (VAS).	El ejercicio en cinta rodante eliminó significativamente menos mucosidad durante la intervención en comparación con la terapia PEP para todo el pulmón derecho y la región central, pero no hubo diferencias significativas en la región periférica. Hubo significativamente menos tos con el ejercicio en cinta rodante en comparación con la terapia PEP durante la intervención (valor de p= 0,01). Hubo una mejora significativamente menor en la sensación de congestión después del ejercicio en cinta rodante en comparación con la terapia PEP (valor de p=0,001).

Título y Año:	Effects of inspiratory muscle training on postural stability, pulmonary function and functional capacity in children with cystic fibrosis: A randomised controlled trial. 2019		
Autores:	Zeren M et al (31).		
Diseño:	Ensayo aleatorio		
Población:	Intervención:	VARIABLES:	Resultados:
Sujetos con edades comprendidas entre los 8 y 18 años con diagnóstico de FQ según el informe de consenso de la Cystic Fibrosis Foundation. (n=36)	Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo PT (fisioterapia torácica) (n=18) - Grupo PT + IMT (fisioterapia torácica más entrenamiento de músculos inspiratorios) (n=18) Ambos grupos recibieron un programa integral de fisioterapia torácica 2 veces al día durante 8 semanas. El grupo PT + IMT recibió entrenamiento 2 veces al día durante 15 minutos.	<u>FEV1- FVC</u> : se midió mediante espirometría. <u>Estabilidad Postural</u> : se midió mediante el sistema biodex balance. <u>Pimax – Pemax</u> : se evaluó mediante un medidor de presión bucal. <u>SPO2</u> : se evaluó mediante el test de marcha de 6 minutos (6MWD: 6 minute walking distance).	La Pemax es un predictor independiente de la estabilidad. El FEV1, FVC, Pemax, 6MWD y la Estabilidad mejoraron significativamente en ambos grupos, sin diferencias significativas entre los grupos (valor de p=0,83). La Pimax mejoró en ambos grupos pero la magnitud de la mejora fue mayor en el grupo PT + IMT (valor de p=0,001).

Título y Año:	Short-Term Effect of Different Physical Exercises and Physiotherapy Combinations on Sputum Expectoration, Oxygen Saturation, and Lung Function in Young Patients with Cystic Fibrosis. 2016		
Autores:	Kriemler S et al (32).		
Diseño:	Ensayo clínico cruzado.		
Población: Sujetos de 16 a 29 años con FQ (n=12).	Intervención: Los sujetos fueron asignados al azar en 3 grupos, Grupo trampolín y fisioterapia, Grupo bicicleta y fisioterapia, Grupo billar y fisioterapia. Se realizaron 3 intervenciones en días no consecutivos de una semana, con partes de ejercicio y fisioterapia que duraron 30 minutos seguidos por descansos de 30 minutos.	Variables: <u>Peso del esputo:</u> se midió mediante una balanza electrónica de precisión. <u>FEV1 – FVC:</u> se evaluó a partir del espirómetro. <u>Saturación transcutánea de oxígeno:</u> se utilizó un saturómetro en el dedo.	Resultados: La expectoración de esputo durante y después del ejercicio de trampolín fue significativamente más alta que después de la realización de billar, mientras que el ejercicio de trampolín tuvo resultados similares al ciclismo en relación a la expectoración. El ejercicio (trampolín y ciclismo) fue igualmente efectivo para inducir la expectoración de esputo que la fisioterapia. Todas las sesiones de fisioterapia dieron lugar a producciones de esputo comparables. El aumento de Saturación transcutánea de O2 fue significativamente mayor (valor de p=0,007) después de la combinación de trampolín-fisioterapia y ciclismo-fisioterapia frente a billar-fisioterapia. Ni el ejercicio ni la fisioterapia tuvieron un efecto significativo (valor de p=0,81) sobre la función pulmonar (CVF, FEV1).

Título y Año:	Effects of treadmill exercise versus Flutter on respiratory flow and sputum properties in adults with cystic fibrosis: a randomised, controlled, cross-over trial. 2017		
Autores:	Dwyer T et al (33).		
Diseño:	Ensayo cruzado aleatorio		
Población:	Intervención:	Variables:	Resultados:
Pacientes con al menos 17 años de edad con diagnóstico confirmado de FQ. (n=24)	Se dividieron los grupos de forma aleatorizada. Las intervenciones consistieron en 20 min de respiración en reposo (grupo control) , ejercicio físico en cinta rodante al 60% del consumo de VO2 máx(grupo de entrenamiento) y terapia flutter (grupo de terapia flutter)	<p><u>Flujo espiratorio máximo (PEF:peak expiratory flow):</u> se midió con un neumotacógrafo.</p> <p><u>Propiedades del Esputo:</u> se separaron manualmente de la saliva y se almacenaron en tubos, luego se midió el peso de una alícuota de esputo antes y posteriormente de la liofilización hasta la sequedad.</p> <p><u>Facilidad de expectoración:</u> escala VAS.</p> <p><u>Sensación de congestión torácica:</u> escala VAS.</p>	<p>El ejercicio en cinta rodante y Flutter dieron como resultado aumentos significativos similares en el PEF.</p> <p>El ejercicio en cinta rodante y la terapia Flutter dieron como resultado reducciones significativas similares en la impedancia mecánica del esputo, pero solo el ejercicio en cinta rodante causó un aumento transitorio en la hidratación del esputo.</p> <p>El ejercicio en cinta rodante mejoró la facilidad de la expectoración y la terapia Flutter mejoró la sensación subjetiva de congestión torácica valor de p=0,02.</p>

Título y Año:	Acute effects of combined exercise and oscillatory positive expiratory pressure therapy on sputum properties and lung diffusing capacity in cystic fibrosis: a randomized, controlled, crossover trial. 2018		
Autores:	Radtke T et al (34).		
Diseño:	Ensayo cruzado aleatorio		
Población:	Intervención:	Variables:	Resultados:
Pacientes adultos de 18 años con FQ. (n=16)	Se asignó a los pacientes a las diferentes condiciones experimentales. - <u>Experimento A</u> (condición de control): pacientes que realizaron ejercicios de ciclismo continuo de intensidad moderada sin terapia flutter. - <u>Experimento B</u> (condición experimental): ejercicio de ciclismo en intervalos que incorpora la terapia flutter.	<u>Propiedades del esputo:</u> se midió mediante un reómetro. <u>Facilidad de expectoración:</u> se midió mediante escala VAS <u>Capacidad de difusión pulmonar:</u> se realizó una respiración durante 3 visitas consecutivas. <u>Viscoelasticidad:</u> después de cada medición reológica, se midió la velocidad de separación entre las placas.	No se encontraron diferencias en las propiedades del esputo, excepto por la facilidad de expectoración durante la recuperación, favoreciendo el experimento A (A: valor de $p=0,180$, B: valor de $p=0.482$). No se encontraron diferencias en los cambios absolutos de la difusión pulmonar y sus componentes entre los experimentos, excepto un volumen alveolar más alto inmediatamente después del ejercicio que favoreció al experimento A.

“Técnicas de Higiene Bronquial y ejercicio físico en pacientes con Fibrosis Quística”

Título y Año:	Exercise programme in patients with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. 2014		
Autores:	Rovedder P et al (35).		
Diseño:	Ensayo controlado aleatorio		
<u>Población:</u>	<u>Intervención:</u>	<u>Variables:</u>	<u>Resultados:</u>
Pacientes clínicamente estables con FQ y mayores de 16 años. (n=41)	Se asignaron de forma aleatoria a los participantes en dos grupos. <u>Grupo ejercicio:</u> pacientes que siguieron un protocolo de ejercicio en casa, supervisado por teléfono (n=19) <u>Grupo control:</u> pacientes que mantuvieron sus actividades habituales (n=22)	<u>Fuerza:</u> mediante una repetición máxima (1RM). <u>SPO2:</u> se evaluó mediante 6MWD. <u>FEV1-FVC:</u> se tomó mediante un estudio espirométrico. <u>Calidad de vida:</u> se midió a partir de QoLQ = cuestionario de calidad de vida en fibrosis quística para pacientes de edad ≥ 14 años. SF-36 = cuestionario genérico sobre calidad de vida.	El grupo de ejercicio presentó un aumento significativo en la fuerza muscular. No hubo diferencias en las puntuaciones de la calidad vida y específicamente para la FQ, y en la distancia en el 6MWT. La intervención promovió efectos positivos sobre el consumo de VO ₂ máx, el %FVC previsto (valor de p=0,445) y la calidad de vida de los pacientes con FQ.

Título y Año:	Interval exercise training in cystic fibrosis — Effects on exercise capacity in severely affected adults. 2014		
Autores:	Gruber W et al (36).		
Diseño:	Ensayo controlado aleatorio		
<u>Población:</u>	<u>Intervención:</u>	<u>Variables:</u>	<u>Resultados:</u>
Se ofrecieron de forma voluntaria 109 pacientes adultos hospitalizados gravemente con FQ de una clínica de rehabilitación.	Los participantes fueron distribuidos en dos grupos según los resultados de la saturación de oxígeno (SPO2) durante la prueba de ejercicio incremental. Sujetos que desaturaron (SPO2 <90%) a muy baja potencia ($\leq 0,3$ W/kg) o tenían una SPO2 $\leq 90\%$ en reposo fueron asignados a entrenamiento intervalado (TI). Los demás participantes fueron asignados a un programa de ejercicio estándar (SEP). Y además ambos grupos recibieron fisioterapia torácica intensiva diaria entre 30 y 60 minutos (una o dos veces al día) bajo la supervisión de un fisioterapeuta experimentado.	<p><u>FEV1-FVC:</u> se midió mediante espirometría.</p> <p><u>Consumo de oxígeno máximo (VO2pico) y Consumo de oxígeno submaximo:</u> prueba de ejercicio incremental</p> <p><u>Umbral anaeróbico (IVA):</u> se midió a través de una prueba incremental.</p> <p><u>SPO2:</u> se midió con oximetría de pulso</p>	<p>FEV1-FVC fueron menores en el grupo IT que en el grupo SEP (valor de $p=0,01$) y se mantuvieron estables durante ambas intervenciones.</p> <p>El VO2pico y el IVA aumentaron en ambos grupos. Sin embargo, sólo después del SEP se encontró un aumento en la Ppico. En comparación con SEP. El IT mejoró en mayor medida la capacidad de ejercicio submáximo, mientras que la capacidad de respuesta en el rendimiento máximo (VO2 pico) fue mayor en SEP.</p> <p>En cuanto a la SpO2, durante el ejercicio, la hipoxemia arterial puede tener un efecto adverso sobre la capacidad máxima de ejercicio.</p>

Título y Año:	Airway clearance by exercising in mild cystic fibrosis (ACE-CF): A feasibility study. 2018		
Autores:	Ward N et al (37).		
Diseño:	Ensayo controlado aleatorio		
<u>Población:</u>	<u>Intervención:</u>	<u>VARIABLES:</u>	<u>Resultados:</u>
Se reclutaron adultos (≥ 18 años de edad) con un diagnóstico confirmado de FQ mediante una prueba de sudor positiva (cloruro > 60 mmol/L) o la identificación de dos mutaciones genéticas que causan FQ. (n=17)	Todos los participantes después de un periodo de lavado de 4 semanas de PEP diaria y ejercicio, fueron divididos en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> - grupo control: PEP+ejercicio - grupo intervención: sólo ejercicio 	<p><u>FEV1</u>: se evaluó con espirometría.</p> <p><u>Exacerbaciones respiratorias</u>: se utilizó el Cuestionario de Tos de Leicester (LCQ).</p> <p><u>Calidad de vida</u>: se midió utilizando el Cuestionario de Fibrosis Quística (Revisado) (CFQ-R).</p>	El cambio medio en el FEV1 durante el periodo de intervención fue similar entre los grupos. El grupo “pep+ejercicio” (valor en el periodo de intervención fue de 0,00 (-0,08-0,15 L) y grupo “ejercicio” -0,03 (-0,19 - 0,13 L).

VI.a Análisis de los resultados

Luego del análisis de los artículos científicos seleccionados se procedió al análisis de los resultados mediante la realización de gráficos de barra donde se compararon los valores de las variables de interés, la comparación de valores fue tanto de resultados de los grupos de un artículo, como así también comparados con otros. En todos los artículos se compararon los valores de los grupos previos de la intervención, con los valores posteriores a esta misma, con excepción de la variable “número de toses durante la intervención” ya que en los artículos solo se expresan los valores luego de la intervención.

Variables:

- ❖ VEF1
- ❖ FVC
- ❖ SpO2 EN 6MWD
- ❖ Facilidad de expectoración
- ❖ PiMax/PeMax
- ❖ Sensación de congestión
- ❖ Propiedades del esputo
- ❖ Número de toses durante la intervención

FEV1: los datos de esta variable se extrajeron y compararon de los artículos de, Nathan Ward, et al (37) y de Susi Kriemler, et al (32).

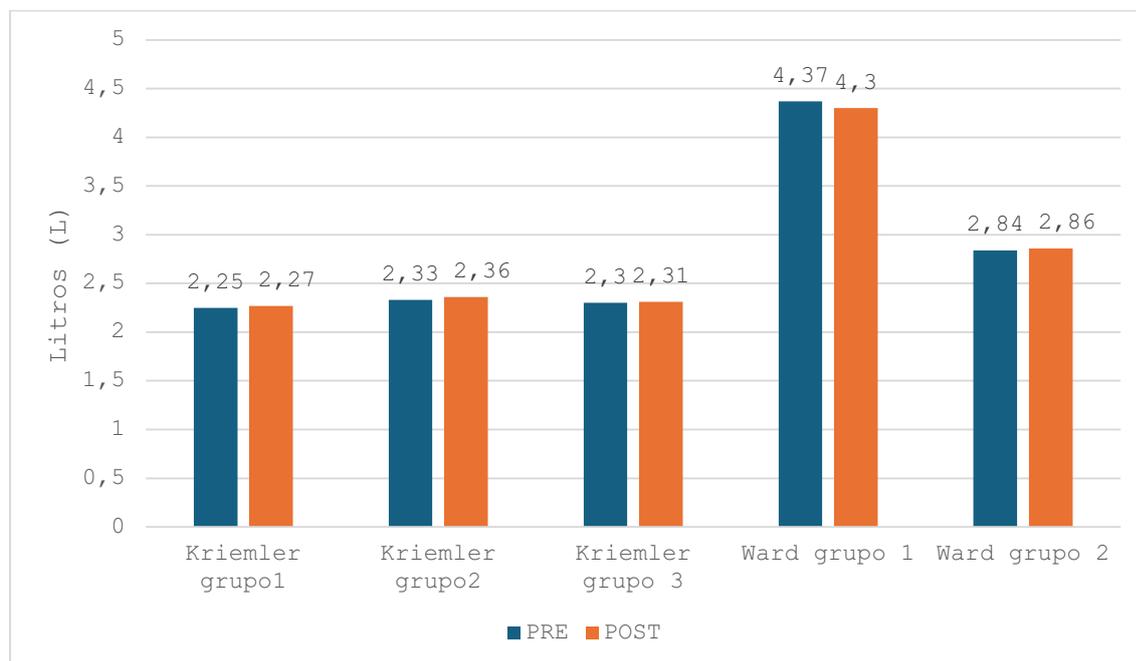


Gráfico N. °1: FEV1.

Kriemler: Grupo 1 corresponde a “ejercicio de trampolín + fisioterapia”, grupo 2 corresponde a “ciclismo + fisioterapia”, grupo 3 corresponde a “billar + fisioterapia”. No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos.

Ward: Grupo 1 corresponde a grupo “PEP más ejercicio”, grupo 2 corresponde a grupo “solo ejercicio”. No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos.

Facilidad de expectoración: se recolectaron y compararon los datos de los artículos de Thomas Radtke et. al (34) y de Dwyer et. al (33).

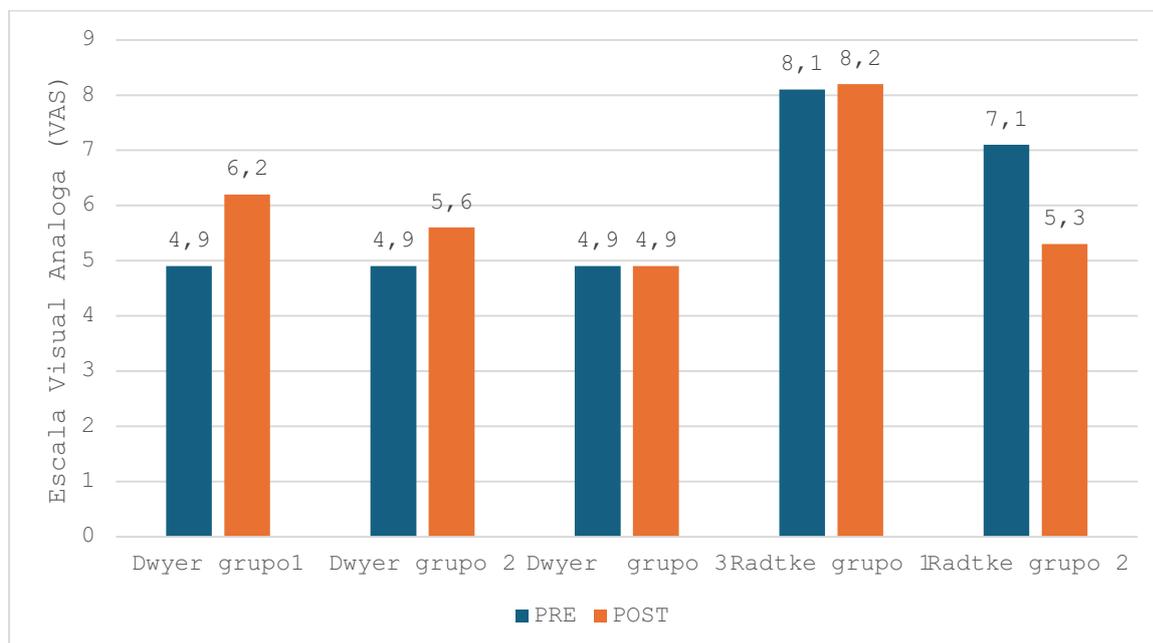


Gráfico N. °2: Facilidad de expectoración.

Dwyer: Grupo 1 corresponde a grupo “ejercicio en cinta rodante”, grupo 2 corresponde a grupo “terapia flutter”, grupo 3 corresponde a grupo “control”. La intervención uno mejoró significativamente en comparación con la intervención tres, pero no hubo diferencias significativas en el grupo intervención dos en relación al uno y tres.

Radtke: Grupo 1 corresponde a experimento A o grupo “ciclismo”, grupo 2 corresponde a experimento B o grupo “ciclismo + flutter”. En la intervención uno fue significativamente mayor que la intervención dos.

Sensación de congestión: la información es de los artículos TJ. Dwyers et al (33) y de TJ. Dwyers, Daviskas E., et. al (30).

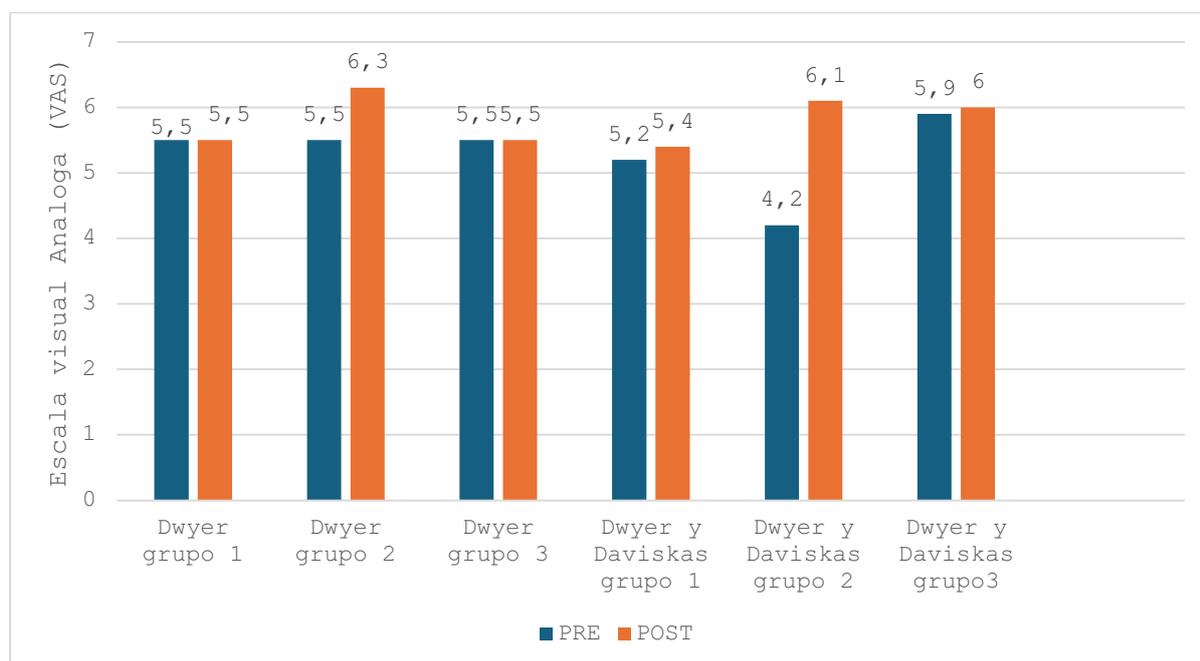


Gráfico N. °3: Sensación de congestión.

Dwyer: Grupo 1 corresponde a grupo “ejercicio en cinta rodante”, grupo 2 corresponde a grupo “terapia flutter”, grupo 3 corresponde a grupo “control”. El grupo de intervención dos mejoró significativamente en comparación al grupo tres pero no hubo diferencias significativas con la intervención uno.

Dwyer y Daviskas: Grupo 1 corresponde a “ejercicio en cinta rodante”, grupo 2 corresponde a “terapia PEP”, grupo 3 corresponde a “respiración en reposo”. La intervención dos muestra una mejora significativamente mayor en comparación con la intervención uno y la intervención tres.

FVC: se recolectó información de los artículos de Gruber, et. al (36), P. Rovedder, et. al (35) y de M. Zeren, et. al (31).

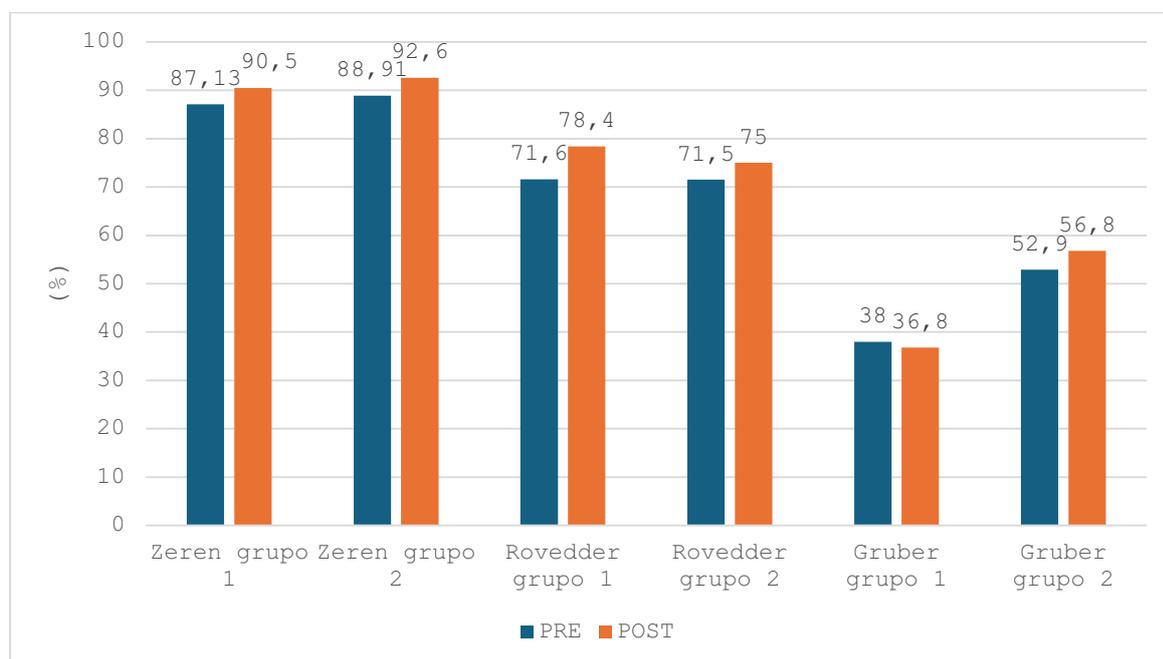


Gráfico N. °4: FVC.

Zeren: Grupo 1 corresponde a grupo “PT + IMT”, grupo 2 corresponde a grupo “PT”. Tanto el grupo de intervención 1 y 2 aumentaron significativamente, pero no hubo diferencias significativas entre ambos.

Rovedder: Grupo 1 corresponde a grupo “ejercicio”, grupo 2 corresponde a grupo “control”. Ambos grupos aumentaron pero no hubo diferencias significativas.

Gruber: Grupo 1 corresponde a grupo “ejercicio intervalado”, grupo 2 corresponde a “ejercicio estándar”. El grupo 2 fue significativamente mayor a la intervención 1.

SpO₂ al final de 6 MWD : los datos de esta variable fueron recolectados de los artículos de P. Rovedder, et. al (35) y M. Zeren, et. al (31).

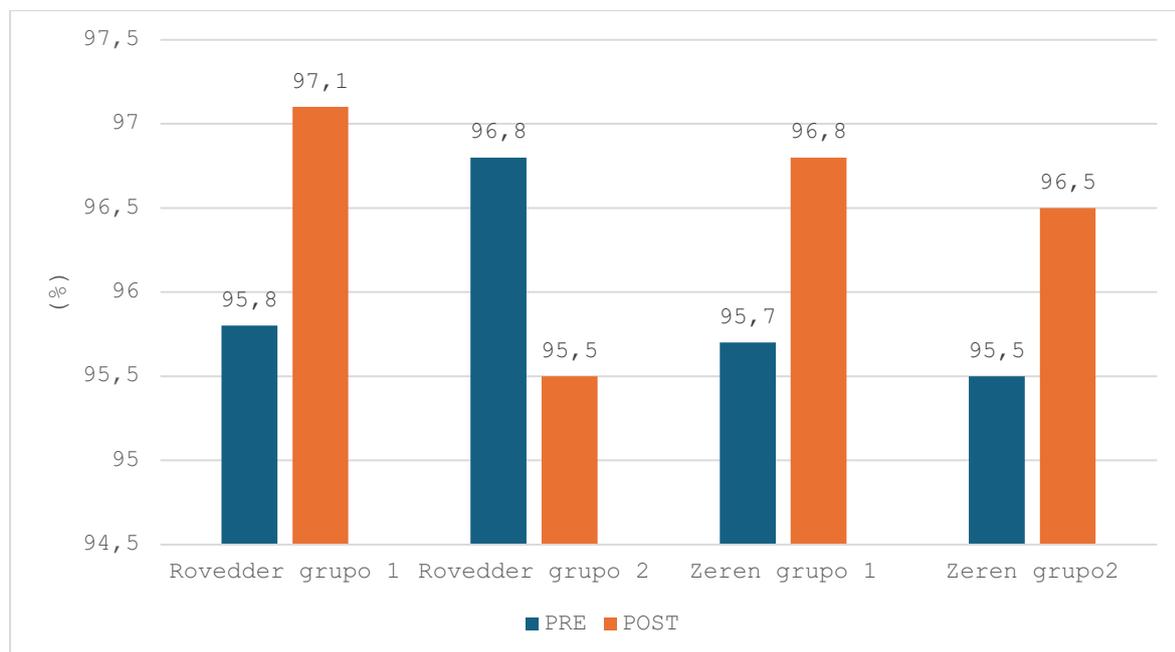


Gráfico N. °5: SpO₂ al final de 6 MWD.

Rovedder: Grupo 1 corresponde a grupo “ejercicio”, grupo 2 corresponde a grupo “control”. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Zeren: Grupo 1 corresponde a grupo “PT+IMT”, grupo 2 corresponde a grupo “PT”. Ambos grupos tuvieron una reducción significativa de la desaturación de O₂, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Números de toses durante la intervención: para analizar esta variable se recuperaron datos de los artículos de Dwyer, et. al (33) y Dwyer y Daviskas (30).

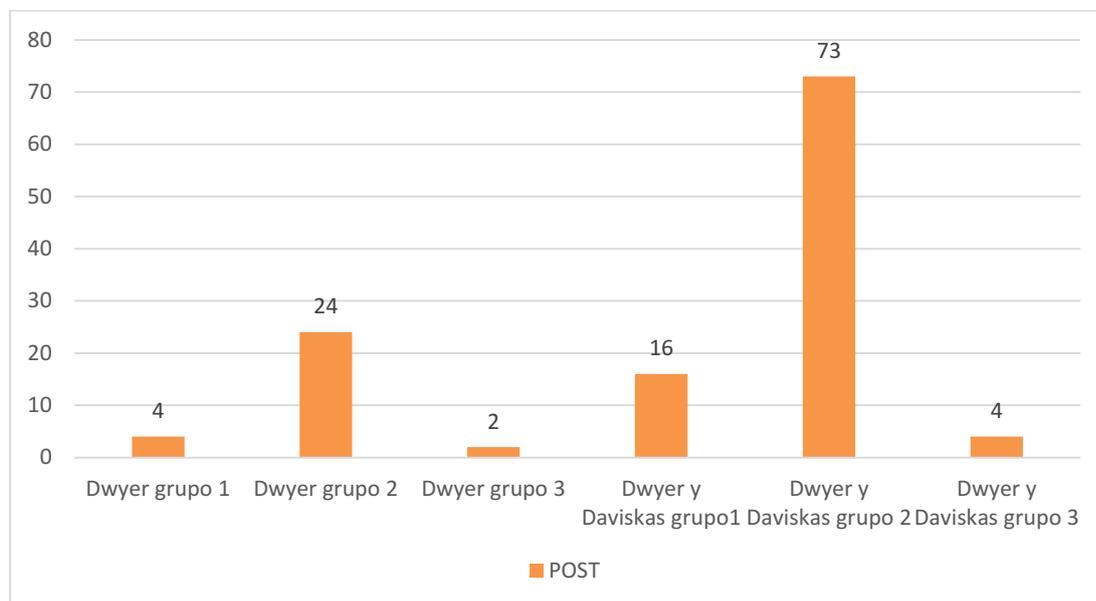


Gráfico N. °6: Números de toses durante la intervención.

Dwyer: Grupo1 corresponde a grupo “ejercicio en cinta rodante”, Grupo 2 corresponde a grupo “terapia flutter”, grupo 3 corresponde a grupo “control”. El grupo 2 fue significativamente mayor que los grupos 1 y 3. Y el grupo 1 fue significativamente mayor que el 3.

Dwyer, Daviskas: Grupo1 corresponde a “ejercicio en cinta rodante”, grupo 2 corresponde a “terapia PEP”, grupo 3 corresponde a “respiración en reposo”. El grupo 2 fue significativamente mayor que los grupos 1 y 3.

PiMAXy PeMAX: Para esta variable se utilizaron datos del artículo de M. Zeren, et. al (31).

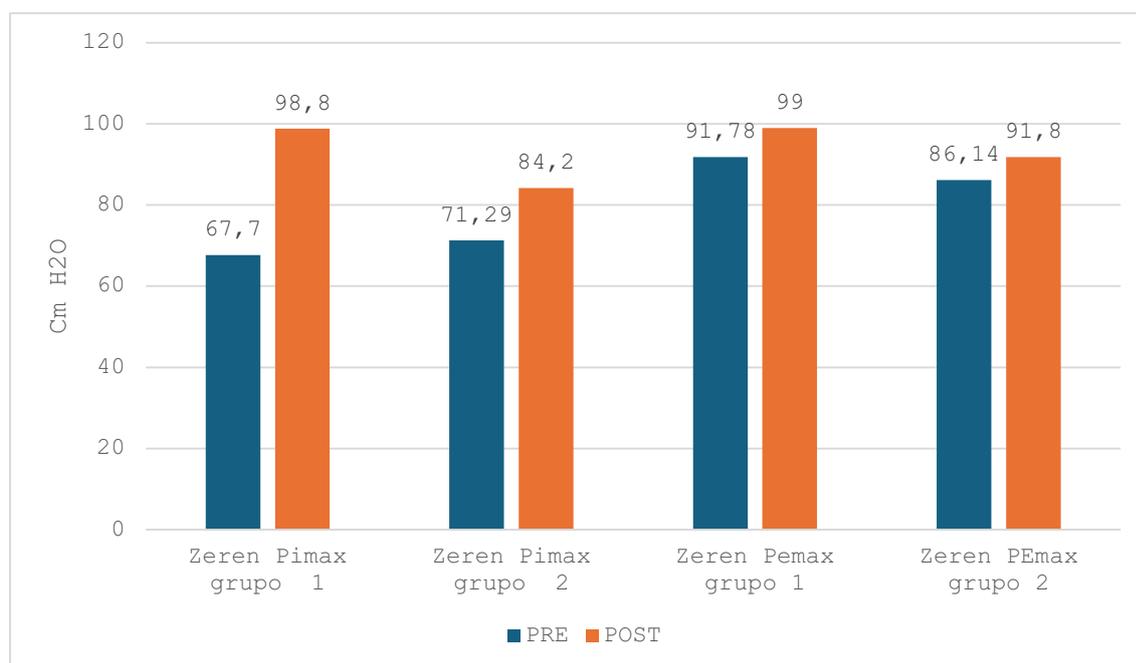


Gráfico N. °7: PiMAXy PeMAX.

Zeren Pimax: Grupo 1 corresponde a grupo “PT+ IMT”, grupo 2 corresponde a grupo “PT”. Hubo una mejora significativa en ambos grupos.

Zeren Pemax: Grupo 1 corresponde a grupo “PT+ IMT”, grupo 2 corresponde a grupo “PT”. Hubo una mejora significativa en ambos grupos.

VII. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado anteriormente la FQ es una enfermedad que afecta al sistema respiratorio haciendo que dificulte la eliminación de secreciones afectando de este modo la función pulmonar. Como tratamiento las THB y el ejercicio físico repercute en: FEV1, FVC, SPO2, facilidad de expectoración, sensación de congestión, tos y pimax-pemax.

En cuanto al FEV1 no hubo diferencias significativas (valor de $p= 0,81$) entre las intervenciones, ni tampoco aumentos significativos luego de ellas sobre la variable propiamente dicha según la información brindada del artículo Kriemler, S et al (32). Con respecto al artículo de Nathan Ward, et al (37); reflejó la ausencia de cambios entre el grupo “pep + ejercicio” (valor en el periodo de intervención fue de 0,00 (-0,08-0,15 L)) y grupo “ejercicio” (-0,03 (-0,19 - 0,13 L)) evidenciando que no hubo diferencia significativa en ambos desde el valor predicho del FEV1 y luego de las intervenciones. Ward aclara en su artículo que los pacientes que sufrieron exacerbaciones no fueron retirados del estudio por lo cual arrojaron resultados atípicos en el cambio del FEV1, esto afectó a la interpretación de los datos.

Con respecto a la facilidad de expectoración que fue analizada en el artículo. Dwyer, T et al (33); el ejercicio en cinta rodante mejoró significativamente la facilidad subjetiva de expectoración en comparación con el control después de 20 minutos de recuperación (valor $p=0,02$). No hubo diferencias significativas en la facilidad de expectoración después de la terapia Flutter en comparación con el control o la terapia Flutter en comparación con el ejercicio en cinta rodante. Luego se llevó a cabo una comparación con los resultados del artículo de Radtke, T et al (34); quienes dividieron en dos grupos (experimento a) que constaba de pacientes que realizaron ejercicio de ciclismo continuo de intensidad moderada sin terapia Flutter versus (experimento b) pacientes que llevaron a cabo ejercicio de ciclismo en intervalos con terapia Flutter cuyo resultado fue a favor del experimento A con una mayor facilidad de expectoración. A: 8,2 (4,7, 8,9) valor $p=0,180$ B: 5,3 (4,3, 9,2) Valor de $p=0,482$. La facilidad de expectoración del esputo fue mayor durante la recuperación del ciclismo continuo versus el ejercicio de ciclismo con Flutter. Esto sugiere que los pacientes perciben el beneficio de la terapia de limpieza de las vías respiratorias no inmediatamente sino durante la recuperación del ejercicio. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no se puede interpretar debido a la falta de una diferencia mínima importante para la escala analógica visual. Dwyer comentó en su estudio que quizás el

ejercicio en cinta rodante facilitó la expectoración de esputo pero los participantes no pudieron expectorar lo suficiente como para sentir menos congestión.

Según la variable de sensación de congestión torácica, se recaudó información del artículo Dwyer, T et al (33); en donde se midieron los resultados de 3 grupos de intervención, el primero “ejercicio en cinta rodante”, el segundo, “terapia flutter” y el tercer grupo que corresponde a “grupo control”. En el análisis se vio que no hubo diferencias significativas en la sensación subjetiva de congestión torácica después del ejercicio en cinta rodante en comparación con el ejercicio de control o en cinta rodante en comparación con la terapia Flutter. La terapia Flutter mejoró significativamente la sensación subjetiva de congestión torácica en comparación con el control inmediatamente después de la intervención (valor de $p=0,02$) y después de 20 minutos de recuperación (pre-post + 20 diferencia de medias 0,9 cm, IC del 95%: 0,2 a 1,7). Como se mencionó anteriormente Dwyer, T et al (33) los pacientes en este estudio no expectoraron suficiente esputo como para sentir menos congestión en el grupo de ejercicio en cinta rodante. Los resultados que se mencionaron fueron comparados con el artículo de 2019 de Dwyer, T et al (30); quien afirmó que las THB fueron más beneficiosas en la mejora de la sensación subjetiva de congestión torácica, ya que hubo una mejora significativamente mayor en la sensación de congestión torácica después del tratamiento con PEP en comparación con el control, tanto inmediatamente después de las intervenciones como 60 minutos después de las intervenciones y hubo una mejora significativamente menor en la sensación de congestión torácica después del ejercicio en cinta rodante en comparación con la terapia PEP inmediatamente después y 60 minutos después de las intervenciones.

Para la variable FVC se encontró que en el artículo de Gruber, et al (36); la FVC del grupo IT (entrenamiento intervalado) tuvieron valores significativamente menores (valor de $p= 0,01$) con respecto al grupo SEP (ejercicio estándar), pero en ambos grupos los valores se mantuvieron estables luego del periodo de intervención. Otro artículo que se analizó es el de Zeren, M et al (31); en el cual se evidenciaron aumentos significativos en los valores de FVC tanto en el grupo “PT+IMT” como en el grupo “PT” (Grupo “PT + IMT”: valor de base: 87,1. Después del tratamiento: 90,47 Valor de $p=0,002$. - Grupo “PT”: valor de base: 88,91. Después del tratamiento: 92,06. Valor de $p=0,001$). Pero entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas en cuanto al aumento de FVC de uno comparado con el otro (Valor de $p=0,833$). En cuanto a este artículo, se evidenció que una intervención de fisioterapia torácica genera resultados significativamente favorables en cuanto a capacidad funcional, en los estudios espirométricos, etc. Por último para esta variable se analizó el

artículo de Rovedder, P et al (35); que afirmó que la intervención promovió efectos positivos sobre el porcentaje de FVC luego de tres meses, pero el cual no fue significativo en comparación con el grupo control (Valor de $p=0,445$). Para terminar esta variable cabe destacar que en todos los artículos se utilizó un espirómetro para medir la FVC.

En la variable de SPO₂, se realizó un 6MWD para poder medir los valores de los grupos en los distintos artículos analizados y corroborar si hay diferencias entre el antes y después del tratamiento. Los artículos que se utilizaron fueron los de Rovedder, P et al (35); y el de Zeren, M et al(31); en el primero de ellos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de ejercicio y control, luego de tres meses de intervención en la variable SPO₂ al final del 6 MWD. No fue así en el segundo artículo donde luego del tratamiento, ambos grupos de intervención (grupo PT+IMT y grupo PT) tuvieron una reducción significativa de la de desaturación de O₂ al finalizar el 6 MWD (grupo PT+IMT: valor de $p=0,002$ – grupo PT: valor de $p=0,01$). Pero no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (valor de $p=0,65$). El grupo PT + IMT antes del tratamiento tenía una SPO₂ de 95,7%, luego del periodo de intervención su SPO₂ luego del 6MWD fue de 96,8% y el grupo PT tuvo un valor previo de 95,5% y posterior al tratamiento la saturación mejoró a 96,5 % luego del 6MWD.

En relación a la cantidad de toses, se tomó información del artículo de Dwyer, T et al (33); todas las toses (espontáneas y dirigidas) se contaron manualmente durante cada período de intervención y recuperación de 20 minutos. Hubo significativamente más tos durante el ejercicio en cinta rodante y la terapia Flutter en comparación con el control, y durante la terapia Flutter en comparación con el ejercicio en cinta rodante. Tenga en cuenta que a los participantes se les indicó que tosieran 18 veces durante el FET en la intervención de terapia Flutter. No hubo diferencias entre las intervenciones en el número de toses espontáneas durante los 20 minutos de recuperación (valor de $p=0,01$). En el artículo de Dwyer, T (30) et al; en este estudio hubo significativamente menos tos con el ejercicio en cinta rodante que con el grupo que realizó terapia PEP (valor de $p=0,01$).

Por último en la variable PIMAX-PEMAX, se utilizó el artículo de Zeren, M et al(31); en el cual hubo un aumento significativo (valor de $p=0,01$) en los valores de PIMAX-PEMAX en ambos grupos (grupo PT+IMT y grupo PT), mientras que la magnitud de la mejora en el valor del PIMAX fue mayor en el grupo PT+IMT con un valor previo de 67 cmH₂O Y UN valor post intervención de 98,8 cmH₂O (31,1 cmh₂O, de mejoría) en comparación con el grupo PT que inició con un valor de 71,29 y con un valor final de 84,20 (13 cmh₂O de mejoría), esto fue un valor significativo (valor de $p=0,001$).

VIII. CONCLUSIÓN

En relación al objetivo general que se planteó, las THB y el ejercicio físico influyen sobre la función respiratoria de los pacientes con FQ, se evidenció como el ejercicio físico puede generar mejoras sobre el FEV1, pero se debe tener en cuenta el grado de intensidad ya que un programa de ejercicios muy intenso podría generar un aumento de exacerbaciones pulmonares y repercutir sobre esta variable. La FVC tuvo aumentos significativos, ya sea por programa de ejercicios como por THB. Otra variable relacionada con la función respiratoria que fue analizada en este estudio como es la PIMAX-PEMAX en las cuales confirman la influencia tanto del ejercicio como de las THB al generar aumentos significativos en los valores de las presiones.

Con respecto a la eliminación de moco por parte de las THB mediante la variable de “facilidad de expectoración”, se determinó que el ejercicio físico, tuvo un aumento significativo en esta variable, en comparación con el grupo control, lo cual no se obtuvo en la terapia flutter, dando a entender que el ejercicio genera una mayor facilidad a la hora de expectorar en comparación con las THB. Por el contrario, en la sensación de congestión torácica, se vio una mejora significativa en los pacientes que realizaron THB en comparación a los de ejercicios. Y en relación a la cantidad de toses se evidenció una mayor cantidad de toses con el ejercicio físico y las THB, pero la terapia de higiene tuvo mejoras estadísticamente significativas. Esto nos demostró los efectos del ejercicio en el acondicionamiento de la vía aérea.

En relación con la SPO2 y los cambios que ocurrieron, luego del 6MWD se encontró una disminución de la desaturación tanto para los pacientes que realizaron ejercicio físico como los que lo hicieron combinados con THB.

Para finalizar se puede decir que tanto las terapias de higiene bronquial y el ejercicio físico son importantes para el tratamiento de los pacientes con fibrosis quística, ya que en los estudios analizados se vieron resultados favorables tanto en la función respiratoria como en la depuración de las vías aéreas; pero en la mayoría de los artículos recalcan la falta de evidencia científica necesaria para considerar al ejercicio físico una forma independiente de limpieza de las vías aéreas.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vázquez Cordero C, Baranda García F. Diagnóstico. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p. 109-122. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf
2. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology* [Internet]. 2016 [citado el 3 de octubre de 2023];21(4):656–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12764>
3. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Base de datos Cochrane Syst Rev*: 2017;11:002768. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002768.pub4>
4. Warnock L, Gates A, van der Schans CP. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. En: Warnock L, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001401.pub2/full>
5. Mckoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Libr* [Internet].;2016(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007862.pub4>
6. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet].2013;188(8):e13–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201309-1634st>
7. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* [Internet]. 2011;37(2):416–25. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/37/2/416.full.pdf>
8. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2018;12(11):905–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2018.1519400>

9. Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev [Internet]. 2016;20:55–66. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.03.002>

10. Pablo Morales Pérez - Elena Sánchez Zapardiel. Identificación, estructura y expresión de gen CFTR. En: Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p. 29-40. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf

11. Carlos Bousoño García - Javier Pérez Frías. Fibrosis quística: Del ayer al hoy. En: Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p.17- 30. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf

12. Harry Cuppens. Mutaciones en la fibrosis quística. En: Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p.49-62. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf

13. Jesús Molano - Tegra Barreiro. El canal de iones cloruro CFTR. En: Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p. 41-48. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf

14. Malena Cohen-Cymbberknoh - Eitan Kerem - Arnon Elizur. Inflamación de la vía aérea. En: Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p.83-95. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf

15. Silvia Gartner - Nicolás Cobos. Cribado Neonatal. En: Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p.125-137. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf

16. Carlos Vázquez Cordero - Félix Baranda García. Diagnóstico. En: Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p. 109-123. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf

17. Antonio Salcedo Posadas - Martín Navarro Merino. Manifestaciones clínicas. En: Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim; 2012. p. 149-159. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf

18. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. Respirology [Internet]. 2016 [citado el 3 de octubre de 2023];21(4). Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1111/resp.12764>.

19. S. Laín. Conceptos generales de actividad física y condición física. En: Federación Española de Fibrosis Quística. El ejercicio es medicina en la fibrosis quística. España;2016.

p. 19-34. Disponible en: <https://fgvalenciana.com/wp-content/uploads/el-ejerc%C3%ADcio-es-medicina.pdf>

20. Lopez Calbet J.A. Fisiología del ejercicio: concepto y revisión histórica. En: Lopez Chicharro J., Fernandez Vaquero A. Fisiología del ejercicio 3era Edición. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 1-32. Disponible en:

<file:///D:/Datos/Downloads/FISIOLOGIA%20DEL%20EJERCICIO%20-%20LOPEZ-CHICHARRO.pdf>

21. Garcia-Baro J.A., Vaticón Herreros M.D. Organización funcional del sistema motor. En : Lopez Chicharro J., Fernandez Vaquero A. Fisiología del ejercicio 3era Edición. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana; 2006. p. 33-50 Disponible en:

<file:///D:/Datos/Downloads/FISIOLOGIA%20DEL%20EJERCICIO%20-%20LOPEZ-CHICHARRO.pdf>

22. Pardo Gil J. Entrenamiento de resistencia aerobica. En: Lopez Chicharro J., Fernandez Vaquero A. Fisiología del ejercicio 3era Edición. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana; 2006. p. 471-485. Disponible en:

<file:///D:/Datos/Downloads/FISIOLOGIA%20DEL%20EJERCICIO%20-%20LOPEZ-CHICHARRO.pdf>

23. Perez Ruiz M., Villa J.R. Preguntas frecuentes que se plantean todos aquellos que comienzan hacer ejercicio físico. En: Federación Española de Fibrosis Quística. El ejercicio es medicina en la fibrosis quística. España;2016. p. 83-98. Disponible en:

<https://fgvalenciana.com/wp-content/uploads/el-ejerc%C3%ADcio-es-medicina.pdf>

24. Izquierdo Redin M., Gonzalez-Badillo J.J., Gorostiaga Ayestarán E.M. Prescripción del entrenamiento de fuerza. En: Lopez Chicharro J., Fernandez Vaquero A. Fisiología del ejercicio 3era Edición. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana; 2006. P 143-155. Disponible en: <file:///D:/Datos/Downloads/FISIOLOGIA%20DEL%20EJERCICIO%20-%20LOPEZ-CHICHARRO.pdf>
25. Lopez Chicharro J., Mulas A.L. La ventilación pulmonar durante el ejercicio físico. En: Lopez Chicharro J., Fernandez Vaquero A. Fisiología del ejercicio 3era Edición. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana; 2006. p 357-369. Disponible en: <file:///D:/Datos/Downloads/FISIOLOGIA%20DEL%20EJERCICIO%20-%20LOPEZ-CHICHARRO.pdf>
26. Van de Weert-van Leeuwen PB, Arets HGM, van der Ent CK, Beekman JM. Infection, inflammation and exercise in cystic fibrosis. *Respir Res* [Internet]. 2013 [citado el 21 de marzo de 2024];14(1):32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-32>
27. J.B.West. Estructura y función. En: J.B.West Fisiología respiratoria 7ma edición. Buenos Aires, Bogotá. Editorial médica panamericana 2005 p1-12. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1_XsteDZiC6RKh7QEL42I4M7-Ad2mAUrd/view?usp=drivesdk
28. J.B.West. Examen funcional respiratorio. En: J.B.West Fisiología respiratoria 7ma edición. Buenos Aires, Bogotá. Editorial médica panamericana 2005 p 160- 172. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1_XsteDZiC6RKh7QEL42I4M7-Ad2mAUrd/view?usp=drivesdk
29. Comité de neumonología crítica de la SATI. Ventilación mecánica. En: editorial médica panamericana; Buenos Aires, Bogotá. 2005 p. 239. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/ar/libro/ventilacion-mecanica-sociedad-argentina-de-terapia-intensiva-duo>.
30. Dwyer TJ, Daviskas E, Zainuldin R, Verschuer J, Eberl S, Bye PTP, et al. Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(4):1801793. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/53/4/1801793.full.pdf>.

31. Zeren M, Cakir E, Gurses HN. Effects of inspiratory muscle training on postural stability, pulmonary function and functional capacity in children with cystic fibrosis: A randomised controlled trial. *Respir Med* [Internet]. 2019;148:24–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.013> .
32. Kriemler S, Radtke T, Christen G, Kerstan-Huber M, Hebestreit H. Short-term effect of different physical exercises and physiotherapy combinations on sputum expectoration, oxygen saturation, and lung function in young patients with cystic fibrosis. *Lung* [Internet]. 2016;194(4):659–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-016-9888-x> .
33. Dwyer TJ, Zainuldin R, Daviskas E, Bye PTP, Alison JA. Effects of treadmill exercise versus Flutter® on respiratory flow and sputum properties in adults with cystic fibrosis: a randomised, controlled, cross-over trial. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2017;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0360-8> .
34. Radtke T, Böni L, Bohnacker P, Maggi-Beba M, Fischer P, Kriemler S, et al. Acute effects of combined exercise and oscillatory positive expiratory pressure therapy on sputum properties and lung diffusing capacity in cystic fibrosis: a randomized, controlled, crossover trial. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2018 [citado el 16 de febrero de 2024]; 18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0661-1> .
35. Rovedder PME, Flores J, Ziegler B, Casarotto F, Jaques P, Barreto SSM, et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *Respir Med* [Internet]. 2014;108(8):1134–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.022> .
36. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Beneke R. Interval exercise training in cystic fibrosis — Effects on exercise capacity in severely affected adults. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014; 13(1):86–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2013.06.005> .
37. Ward N, Stiller K, Rowe H, Morrow S, Morton J, Greville H, et al. Airway clearance by exercising in mild cystic fibrosis (ACE-CF): A feasibility study. *RespirMed* [Internet]. 2018; 142:23–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.07.008> .
38. HerreroMV. Presiones y pico flujo tosido en la asistencia mecánica de la tos Presiones utilizadas y pico de flujo de tos durante la asistencia mecánica para la tos [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedmil/cmm-2020/cmm201m.pdf> .

39. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival, and impact of CFTR gene discovery. *Genes (Basilea)* [Internet]. 2020 [citado el 5 de mayo de 2024];11(6):589. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes11060589> .

40. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis química. Actualización Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. *Pediatría Arch Argent* [Internet]. 2021 [citado el 5 de mayo de 2024];119(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33459002/> .