

Revisión de la literatura

Rehabilitación pulmonar en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística

Pulmonary rehabilitation in patients diagnosed with cystic fibrosis

👤 **María Angélica García Sanchez¹**, 👤 **Diego Mauricio Chaustre Ruiz²**

¹ Médico residente de tercer año en Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Militar Nueva Granada. Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Hospital Central de la Policía. Bogotá D.C., Colombia.

² Médico Fisiatra. Coordinador del Programa de Rehabilitación Cardiopulmonar, Hospital Central de la Policía. Bogotá D.C., Colombia.

Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética que se hereda de forma autosómica recesiva, tiene características multiorgánicas y se presenta con mayor frecuencia en población caucásica. La disfunción respiratoria es la causa de muerte en cerca del 95% de los pacientes con FQ y una causa importante de morbilidad.

Los programas de rehabilitación pulmonar en casos de FQ deben centrarse en las necesidades específicas de cada paciente, mejorar su tolerancia al ejercicio y su movilización de secreciones, disminuir el riesgo de complicaciones e impactar en su calidad de vida.

Palabras clave. Rehabilitación, ejercicio, fibrosis quística.



Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease inherited in an autosomal recessive manner; it has multi-organ characteristics and occurs more frequently in the Caucasian population. Respiratory dysfunction is the cause of death in about 95% of CF patients and a major cause of morbidity.

Pulmonary rehabilitation programs in CF cases should focus on each patient's specific needs, improve their exercise tolerance and mobilization of secretions, decrease the risk of complications, and impact their quality of life.

Keywords. Rehabilitation, exercise, cystic fibrosis.



Citación: García Sanchez MA, Chaustre Ruiz DM. Rehabilitación pulmonar en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística. Rev Col Med Fis Rehab. 2023;33(1):56-66. <http://doi.org/10.28957/rcmfr.375>

Correspondencia. María Angélica García Sánchez. Correo electrónico: m.angelica0503@gmail.com

Recibido. 13.10.22. - **Aceptado.** 20.01.23.

ISSN impreso. 0121-0041. **ISSN electrónico.** 2256-5655.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que afecta múltiples órganos y se presenta con mayor frecuencia en población caucásica¹. La evolución clínica de este trastorno se caracteriza por ser progresiva, con un compromiso predominantemente de la función pulmonar. En la actualidad, se estima que hay aproximadamente 90.000 pacientes con diagnóstico de FQ a nivel mundial, con una incidencia estimada de 1 caso por cada 3.500 nacidos vivos en Estados Unidos y una prevalencia en el continente europeo que varía ampliamente y recientemente se estimó en 0,840 casos por cada 10.000 habitantes;^{2,3} asimismo, se ha establecido que se prevé un incremento significativo en el número de casos de FQ asociado al aumento en la esperanza de vida hacia la quinta década de vida⁴.

La FQ está asociada a la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, la cual se localiza en el cromosoma 7; a causa de esto se presenta un defecto del canal de cloro que induce a una alteración de todas las células epiteliales, disminuyendo así el transporte iónico a los tejidos e induciendo a la obstrucción de las glándulas secretoras⁵.

La FQ es una enfermedad que afecta múltiples sistemas, principalmente el pulmonar, el gastrointestinal y el reproductivo, lo que induce a una amplia gama de presentaciones clínicas y mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes que la padecen^{6,7}. La disfunción respiratoria en pacientes con FQ representa aproximadamente el 80-95% de todas las muertes por esta causa, y es además una causa importante de morbilidad⁸.

Los pacientes con FQ frecuentemente tienen síntomas pulmonares y gastrointestinales, y también presentan aumento de peso progresivo, retraso en el crecimiento y debilidad muscular, condiciones que comúnmente están asociadas al sedentarismo y al proceso inflamatorio crónico ocasionados por la misma enfermedad⁹. Es importante aclarar que la afección pulmonar ocasionada por la FQ provoca sedentarismo debido a la baja tolerancia a la realización de ejercicio que presentan estos

pacientes, lo que a su vez impacta negativamente el estado de salud y la calidad de vida de los mismos².

El ejercicio es ampliamente reconocido como una estrategia de intervención en el manejo de los pacientes con FQ que se implementa con el objetivo de impactar significativamente en el funcionamiento cardiopulmonar y musculoesquelético^{10,11}. En este sentido, la práctica regular de ejercicio tiene un impacto relevante en la salud de los pacientes con FQ ya que aumenta la limpieza de las vías respiratorias, mejora la función pulmonar, incrementa la capacidad aeróbica y acrecienta la fuerza muscular y la masa corporal magra^{9,12}.

Aunque los pacientes con FQ y sus familias suelen conocer los beneficios del ejercicio, las limitaciones dadas por la disminución de la función pulmonar y las exacerbaciones pueden afectar la capacidad para participar y adherirse regularmente a las actividades físicas⁹.

Impacto de la FQ en la tolerancia al ejercicio

Ensayos clínicos como el de Rodríguez-Miguel *et al.*¹³ han evidenciado que los pacientes con diagnóstico de FQ presentan una disminución del 20% en la capacidad de ejercicio durante la adolescencia y que este deterioro funcional está íntimamente relacionado con la gravedad y la progresión de la enfermedad pulmonar. Por lo tanto, una evaluación periódica de la capacidad de ejercicio para evaluar el consumo de oxígeno (VO₂), así como la eficiencia ventilatoria y la tasa máxima de trabajo, se considera determinante para poder establecer el pronóstico de progresión de esta enfermedad¹³.

En los pacientes con diagnóstico de FQ se produce una reducción en el transporte transepitelial de cloruro, lo que, a su vez, induce a un incremento de la absorción de sodio y agua y a una deshidratación de la mucosa en las vías respiratorias; esta deshidratación, además, genera una producción de mucosidad viscosa que altera la integridad y la funcionalidad mucociliar, y disminuye la movilización y eliminación de secreciones^{10,14,15}. Estos cambios predisponen a un ambiente propicio

para el desarrollo de procesos inflamatorios crónicos a nivel pulmonar y aumentan el riesgo de infecciones, situaciones que resultan en una disminución progresiva de la función pulmonar^{10,16,17}.

La alteración de la capacidad de realización de ejercicio en pacientes con diagnóstico de FQ tiene una etiología multifactorial que depende de condiciones como la disfunción ventilatoria, asociada a un aumento del espacio muerto fisiológico; el cortocircuito arteriovenoso a nivel pulmonar; las alteraciones del estado nutricional y metabólicas de los músculos periféricos; la debilidad de los músculos periféricos; la restricción cardíaca, y el desacondicionamiento físico asociado a la progresión de la enfermedad^{7,18}.

Mejorar la capacidad de realización de ejercicio, representada en el consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx), está asociado con la disminución del riesgo de hospitalizaciones, de la morbimortalidad y del volumen residual, y con el incremento de la resistencia de los músculos respiratorios y la tolerancia al ejercicio. Al respecto, Nix y colaboradores (citados por Williams *et al.*¹⁰), en un estudio clínico, evidenciaron que los pacientes adultos con un VO_2 máx $>82\%$ tenían una tasa de supervivencia a los 8 años del 83%, mientras que esta tasa era del 28% para aquellos con un VO_2 máx $<58\%$, y que esta mejoría en la tasa de supervivencia también se observó en pacientes pediátricos con FQ, en quienes se estableció que fue del 100% a los 7 años en niños con VO_2 máx superior >45 mL $kg^{-1} \cdot min^{-1}$.

La importancia del ejercicio en pacientes con FQ

La actividad física cumple un papel fundamental en el tratamiento de pacientes con FQ, pues su realización, independientemente del grupo etario o la función pulmonar del paciente, tiene un efecto positivo en el curso de la enfermedad, lo que impacta de forma positiva la vida de los pacientes^{19,22}.

De igual forma, la realización de ejercicio mejora la movilización y eliminación de la mucosidad de la vía respiratoria y el funcionamiento del sistema cardiorrespiratorio, y además aumenta el porcentaje de masa muscular; impacta positivamente la densidad

ósea y la postura, y mejora la fuerza y las características morfológicas del tejido muscular. En este sentido, el ejercicio físico influencia significativamente la autopercepción del paciente, su estado emocional y su calidad de vida en general^{14,20,23}. Otros beneficios de la actividad física reportados en pacientes con FQ son la disminución de la mortalidad, la mejora de la calidad del sueño y el impacto positivo en la velocidad de la progresión del deterioro de la función pulmonar¹⁹.

La presentación, la progresión y la gravedad de la FQ tiene múltiples efectos sobre la tolerancia al ejercicio, por lo que se ha evidenciado que un estilo de vida activo es indispensable para el mantenimiento del estado de salud en pacientes con esta enfermedad. De igual forma, los efectos positivos del entrenamiento físico se asocian con la mejoría de la movilización y la eliminación de secreciones en las vías respiratorias, pero además se ha evidenciado que este impacta en el funcionamiento de los canales iónicos que tienen la capacidad de aumentar la hidratación y la limpieza de la mucosidad y también mejora el funcionamiento cardiorrespiratorio; aumenta la fuerza y la resistencia de los músculos respiratorios, e impacta positivamente en la densidad mineral ósea y el estado nutricional en general²⁴⁻²⁶.

En un ensayo clínico, Lowman *et al.*²⁷ sugieren que la realización de ejercicio físico de intensidad moderada en pacientes con FQ bloquea parcialmente la conductancia de sodio sensible a la amilorida en el epitelio respiratorio, y que la inhibición de la conductancia de sodio luminal puede reducir la reabsorción y aumentar el contenido de agua de la mucosidad, y además favorece la secreción de líquido de las vías respiratorias y la eliminación mucociliar en el pulmón de estos pacientes, convirtiéndose en una herramienta valiosa en el manejo efectivo de secreciones.

Evaluación de la capacidad de ejercicio en pacientes con FQ

La evaluación de la capacidad funcional en pacientes con FQ es de gran utilidad en la práctica clínica para establecer el pronóstico de la enfermedad y cuantificar su impacto en las actividades de la vida diaria.

La capacidad de ejercicio puede ser evaluada a través de múltiples pruebas de laboratorio y de campo²⁸; por ejemplo, para evaluar la capacidad de ejercicio aeróbico en pacientes con FQ existen múltiples protocolos, entre los cuales se incluye la prueba de caminata de 6 minutos (TC6M)^{29,31}, el test Time Up and Go (TUG)³² y la prueba de lanzadera modificada, y adicionalmente se ha recomendado la realización de protocolos del ciclo de cicloergómetro, que incluye cuantificación del intercambio gaseoso (método de evaluación recomendado en pacientes con FQ)^{28,33,34}.

Troosters y colaboradores (citados por Burtin & Hebertreit³³), en un ensayo clínico, informaron que hasta el 75% de los pacientes con diagnóstico de FQ recorren una distancia menor al límite inferior en la prueba de caminata de 6 minutos, mientras que el 90% de estos pacientes presentan una disminución marcada de la actividad aeróbica máxima, que a su vez está directamente relacionada con un aumento en la morbimortalidad de esta población.

Adicionalmente, Conbret *et al.*³⁵ encontraron en su estudio multicéntrico que la distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos está directamente relacionada con el VO₂ máx durante el ejercicio en niños con obstrucción severa y disminución moderada de la función pulmonar.

Rehabilitación pulmonar

Los pacientes con diagnóstico de FQ que realizan ejercicio de forma regular pueden aumentar su capacidad aeróbica según se ha evidenciado en diversos ensayos clínicos, lo cuales también han demostrado que esto, a su vez, mejora la eliminación de secreciones, la función pulmonar y la calidad de vida. Además, van de Weert-van Leeuwen *et al.*²⁶ encontraron en su investigación que la supervivencia de los pacientes con FQ está íntimamente relacionada con los niveles de aptitud aeróbica de cada individuo.

La actividad física se define como cualquier movimiento corporal generado por la contracción del músculo esquelético que induce al aumento del gasto de energía, y para su ejecución en pacientes con diagnóstico de FQ se recomienda una relación dosis respuesta adecuada dada por una frecuencia

cardíaca >70% de la frecuencia cardíaca máxima con el objetivo principal de mejorar el rendimiento físico de la persona²⁰.

Por su parte, el entrenamiento con ejercicio físico se define como la participación en un programa de actividad física vigorosa regular diseñado para mejorar el rendimiento físico, la función cardiovascular, la fuerza muscular o la combinación de estos².

Existen dos tipos de entrenamiento que se clasifican como aeróbico o anaeróbico, dependiendo del suministro de energía requerido en la realización de la actividad. De esta forma, el entrenamiento aeróbico comprende periodos de entrenamiento continuo durante un periodo de tiempo determinado a una intensidad menor del umbral anaeróbico, mientras que el entrenamiento anaeróbico comprende una actividad a alta intensidad por un periodo de tiempo breve que supera el umbral anaeróbico².

La implementación de programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con FQ es fundamental para el control de la sintomatología y la progresión de la enfermedad, pues esta intervención tiene diferentes objetivos, tales como 1) aumentar y optimizar la movilización y eliminación de secreciones mucosas bronquiales; 2) disminuir la sensación de disnea y el impacto de esta; 3) mejorar la tolerancia a la realización de ejercicio, y 4) impactar la calidad de vida³⁶⁻³⁹. Además, con el objetivo de lograr un mayor impacto en el control sintomático de la enfermedad, los programas de rehabilitación pulmonar para pacientes con FQ deben caracterizarse por un enfoque integral que incluya entrenamiento aeróbico, técnicas de manejo de secreciones bronquiales, entrenamiento respiratorio, facilitación de la tos e implementación de estrategias posturales y de relajación³⁷.

En síntesis, la actividad física y el entrenamiento físico son componentes indispensables en el tratamiento de pacientes con FQ ya que tienen el objetivo de controlar y disminuir el impacto de la progresión de la enfermedad^{20,40}. En este sentido, la implementación de programas de rehabilitación pulmonar debe ser centrado en las necesidades específicas de cada paciente, el cual es evaluado de forma individualizada; además, teniendo en cuenta que se puede considerar que todos los pacientes

con enfermedad pulmonar crónica pueden ser potencialmente candidatos para un programa de rehabilitación, la selección de cada uno de ellos debe centrarse en las necesidades clínicas en términos de síntomas, aptitud física o actividad física realizada por cada uno³⁴.

Se ha evidenciado que aquellos pacientes que se encuentran en un programa de ejercicio dirigido al control de los síntomas y el deterioro funcional y que presentan descompensación aguda de su enfermedad con requerimiento de manejo intrahospitalario presentan un descenso de la capacidad de ejercicio del 1% por día a partir del séptimo día de la interrupción de la actividad física. Esto evidencia la necesidad de establecer un programa de ejercicios acorde a los recursos de cada lugar y adaptado a cada paciente hospitalizado para evitar el deterioro funcional³⁴.

Estudios clínicos han evidenciado que la instauración de rehabilitación pulmonar en pacientes con exacerbación aguda de forma intrahospitalaria genera un aumento significativo de la capacidad de ejercicio medido por el consumo de oxígeno, el adecuado control de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida³⁴.

En cuanto a los programas de ejercicio domiciliario, en pacientes con diagnóstico de FQ se ha encontrado que esta modalidad es una valiosa herramienta en la reducción de las limitaciones al acceso a programas de rehabilitación pulmonar, dificultades de transporte o programación, lo que a su vez genera un aumento en la adherencia a los programas de ejercicio en estos pacientes, con un rango de 57% a 88%²⁷.

Recomendaciones generales de entrenamiento

En la actualidad no existe un consenso que determine una recomendación específica en cuanto al tiempo de entrenamiento ni a la duración del mismo en pacientes con diagnóstico de FQ³⁴. Sin embargo, en casos de FQ leve a moderada se recomienda realizar actividad física de forma intermitente y estacionaria, con una frecuencia de 3 a 5 veces por semana, con una duración por sesión de 30 a 45 minutos; en cuanto a la intensidad, la indicación es trabajar con el 70-85% de la frecuencia cardíaca máxima y el 60-80% del pico VO_2 ; las actividades

recomendadas son ciclismo, caminata, ejercicio aeróbico, remo, tenis y natación³⁸.

Por su parte, en los casos de FQ grave se recomienda realizar actividad física de forma intermitente, con una frecuencia de 5 veces por semana, con una duración por sesión de 20 a 30 minutos; en cuanto a la intensidad, la indicación es trabajar con el 60-80% de la frecuencia cardíaca máxima y el 50-70% del pico VO_2 ; las actividades recomendadas son uso de cicloergómetro, marcha, ejercicio de fortalecimiento, gimnasia y actividades del día a día³⁸.

Terapia respiratoria en pacientes con FQ

La mayoría de pacientes con diagnóstico de FQ se caracterizan clínicamente por presentar deformidades posturales; estas alteraciones anatómicas son condiciones que no se pueden prevenir y son causadas por un desbalance muscular secundario al aumento del trabajo respiratorio que se genera a medida que la enfermedad pulmonar avanza; además, esta condición anatómica, a su vez, se asocia con función pulmonar deteriorada, dolor dorsolumbar y deterioro significativo de la calidad de vida⁴¹.

La musculatura involucrada en la mecánica ventilatoria también se asocia a la estabilización del cuerpo, siendo esta la razón por la cual la implementación de una rutina de ejercicios posturales en pacientes con diagnóstico de FQ aumenta la función respiratoria, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, pues previene las deformidades posturales características de la enfermedad en estado avanzado⁴¹.

Las herramientas terapéuticas enfocadas en mejorar la movilización y eliminación de secreciones en pacientes con diagnóstico de FQ son esenciales en el manejo integral de esta población debido a que tienen el objetivo de optimizar el estado respiratorio y reducir la progresión de la enfermedad pulmonar^{3,42-44}.

Los principales objetivos de la fisioterapia torácica son mejorar la eliminación de la mucosidad, aumentar la producción de esputo y optimizar la función de las vías respiratorias. Este recurso terapéutico ha sido el tratamiento estándar utilizado para el manejo de las secreciones mucosas excesivas en casos de FQ

desde la década de 1950, pero además, en la década de 1990 se introdujo el uso de la técnica del ciclo activo de respiración, la terapia con máscara de presión espiratoria positiva, el método con máscara de presión espiratoria positiva de alta presión, los dispositivos oscilantes de las vías respiratorias, el drenaje autógeno, las herramientas de compresión torácica de alta frecuencia y la maniobra inspiratoria con resistencia¹⁵.

El drenaje postural fue una de las primeras técnicas utilizadas para el tratamiento de pacientes con FQ; esta hace uso de la fuerza de la gravedad para facilitar el deslizamiento de la mucosidad desde la periferia hacia las vías respiratorias centrales: mediante la implementación de la tos, asociada a espiración forzada o aspiración bronquial, se puede movilizar y posteriormente eliminar la mucosidad. Para la realización de esta maniobra se aplica presión positiva intermitente en la pared torácica con el fin de provocar una oscilación del flujo de aire y un aumento del flujo espiratorio⁴⁵⁻⁴⁷.

El drenaje autógeno es una técnica de respiración controlada que utiliza diferentes profundidades y velocidades de la respiración exhalada con el objetivo de movilizar la mucosidad por las vías respiratorias y provocar una tos espontánea. Esta técnica provee ventajas clínicas gracias a que mejora el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC); adicionalmente, se ha demostrado que mejora la resistencia inspiratoria en todas las vías respiratorias^{48,49}.

La presión espiratoria positiva es una técnica que consiste en exhalar contra un flujo o una resistencia con el objetivo de producir una presión positiva en las vías respiratorias durante la fase espiratoria. Esta terapia promueve, durante la inspiración, el flujo de aire más allá de la obstrucción, con lo que se provoca la acumulación de un mayor volumen de aire detrás de las secreciones y se crea un gradiente de presión sobre la obstrucción, lo cual favorece el movimiento de las secreciones de forma centrípeta. Adicionalmente, la presión positiva que se genera en la vía aérea evita el colapso prematuro de las vías respiratorias periféricas durante la exhalación.

La terapia de presión espiratoria positiva de baja presión es la técnica más empleada; esta consiste en mantener una presión espiratoria baja,

entre 10 cmH₂O y 20 cmH₂O, y posteriormente realizar una exhalación ligeramente activa contra resistencia. Esta técnica se emplea especialmente en pacientes que presentan inestabilidad de las vías respiratorias durante la espiración forzada. Por su parte, la terapia de presión espiratoria positiva de alta presión es empleada en la práctica clínica con menor frecuencia; esta requiere presiones de 40 cmH₂O a 120 cmH₂O y es utilizada especialmente en pacientes que presentan inestabilidad de las vías respiratorias durante la espiración forzada^{47,50}.

Conclusiones

La FQ es una enfermedad multisistémica que afecta significativamente los sistemas pulmonar, gastrointestinal y reproductivo, lo que ocasiona una amplia gama de presentaciones clínicas y además causa altas tasas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con este diagnóstico⁷.

La disfunción respiratoria en pacientes con FQ representa aproximadamente el 80-95% de la mortalidad por esta enfermedad y es una causa importante de morbilidad⁸. En la actualidad, a nivel mundial se han reportado aproximadamente 90.000 pacientes con diagnóstico de FQ^{2,3} y se prevé un aumento significativo en el número de casos de esta patología debido al incremento en la esperanza de vida hacia la quinta década en todo el mundo⁴.

El ejercicio, que es ampliamente reconocido como una estrategia de intervención en el manejo de los pacientes con FQ, se implementa con el objetivo de impactar significativamente en el funcionamiento cardiopulmonar y musculoesquelético^{10,11}.

Los programas de rehabilitación son intervenciones integrales que se han aplicado y estudiado principalmente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el objetivo de controlar los síntomas, reducir la sensación de disnea, aumentar la tolerancia al ejercicio, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, reducir el riesgo de complicaciones y disminuir de manera efectiva los costos del sistema de salud⁵¹. Múltiples ensayos clínicos han evidenciado que los pacientes con diagnóstico de FQ que realizan ejercicio regular pueden mejorar su capacidad aeróbica, así como la eliminación de secreciones, la función pulmonar y,

con esto, la calidad de vida. Además, se encontró que la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad está íntimamente relacionada con los niveles de aptitud aeróbica de cada individuo²⁷.

En este sentido, a partir de la presente revisión de la literatura es posible concluir que los programas de rehabilitación pulmonar deben centrarse en las necesidades específicas e individuales de cada paciente para así aumentar la tolerancia al ejercicio, mejorar la movilización de secreciones, disminuir el riesgo de complicaciones respiratorias e impactar de esta forma en la calidad de vida^{37,41}.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales, que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar a las personas participantes que respondieron la encuesta, esto con el fin de proteger su identidad, y que se contó con la aprobación de los encuestados para divulgar los datos.

Contribución de los autores

María Angélica García Sánchez realizó la revisión de la literatura y, al igual que Diego Mauricio Chaustre Ruiz, participó en la redacción del documento.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. 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.* 2018;18(1):99. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0661-1>.
2. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD002768. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002768.pub4>.
3. McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD003147. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003147.pub5>.
4. Tomlinson OW, Denford S, Barker AR, Schneiderman JE, Campisi ES, Douglas H, *et al.* The impact of physical activity and exercise interventions for physical health in people with cystic fibrosis: protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2021;10(1):64. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-021-01614-8>.
5. Estévez-González AJ, Donadio MVE, Cobo-Vicente F, Fernández-Luna Á, Sanz-Santiago V, Villa Asensi JR, *et al.* Effects of a Short-Term Resistance-Training Program on Heart Rate Variability in Children With Cystic Fibrosis—A Randomized Controlled Trial. *Front Physiol.* 2021;12:652029. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.652029>.
6. Bishop CT. Case report: Three adult brothers with cystic fibrosis (delF508-delF508) maintain unusually preserved clinical profile in the absence of standard CF care. *Respir Med Case Rep.* 2021;33:101413. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101413>.
7. Shei RJ, Mackintosh KA, Peabody Lever JE, McNarry MA, Krick S. Exercise Physiology Across the Lifespan in Cystic Fibrosis. *Front Physiol.* 2019;10:1382. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.01382>.
8. Hilton N, Solis-Moya A. Respiratory muscle training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD006112. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006112.pub4>.
9. Adair D, Hider A, Filbrun AG, Tapley C, Bouma S, Iwanicki C, *et al.* Assessing the Utility of an Outpatient Exercise Program for Children With Cystic Fibrosis: A Quality Improvement Project. *Front Pediatr.* <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.734292>.
10. Williams CA, Wedgwood KCA, Mohammadi H, Prouse K, Tomlinson OW, Tsaneva-Atanasova K. Cardiopulmonary responses to maximal aerobic exercise in patients with cystic fibrosis. *PLoS ONE.* 2019;14(2):e0211219. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0211219>.
11. Moola FJ, Garcia E, Huynh E, Henry L, Penfound S, Consunji-Araneta R, *et al.* Physical Activity Counseling for Children With Cystic Fibrosis. *Respir Care.* 2017;62(11):1466-73. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4187/respcare.05009>.
12. Webb AK, Dodd ME, Moorcroft J. Exercise and cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1995;88(Suppl 25):30-6.
13. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Ishii H, Crandall R, McKie KT, Forseen C, *et al.* Exercise Intolerance in Cystic Fibrosis: Importance of Skeletal Muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(4):684-93. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1249/MSS.0000000000002521>.
14. Reix P, Aubert F, Werck-Gallois MC, Toutain A, Mazzocchi C, Moreux N, *et al.* Exercise with incorporated expiratory manoeuvres was as effective as breathing techniques for airway clearance in children with cystic fibrosis: a randomised crossover trial. *J Physiother.* 2012;58(4):241-7. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016/S1836-9553\(12\)70125-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1836-9553(12)70125-X).

15. Mckoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD007862. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007862.pub4>.
16. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(12):1567-75. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201606-1107CI>.
17. Turkovic L, Caudri D, Rosenow T, Breuer O, Murray C, Tiddens HAWM, *et al.* Structural determinants of long-term functional outcomes in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1900748. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00748-2019>.
18. 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.* 2019;53(4):1801793. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01793-2018>.
19. Dietz-Terjung S, Gruber W, Sutharsan S, Taube C, Olivier M, Mellies U, *et al.* Association between habitual physical activity (HPA) and sleep quality in patients with cystic fibrosis. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2021;25(2):609-15. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s11325-020-02130-0>.
20. Welsner M, Gruber W, Mellies U, Olivier M, Sutharsan S, Taube C, *et al.* Trainability of Health-Related and Motor Performance Fitness in Adults with Cystic Fibrosis within a 12-Month Partially Supervised Exercise Program. *Pulm Med.* 2021;2021:5581812. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1155/2021/5581812>.
21. Hebestreit H, Lands LC, Alarie N, Schaeff J, Karila C, Orenstein DM, *et al.* Effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis: an international multi-centre randomised controlled trial (ACTIVATE-CF): study protocol. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):31. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0596-6>.
22. Chin M, Aaron SD. Disconcerting and Counterintuitive Findings from a Trial of Exercise in Cystic Fibrosis: Can Exercise Make Our Patients Worse? *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(3):269-70. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202110-2446ED>.
23. Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, von Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ Jr. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(1):18-23. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.08.003>.
24. Valencia-Peris A, Lizandra J, Moya-Mata I, Gómez-Gonzalvo F, Castillo-Corullón S, Escribano A. Comparison of Physical Activity and Sedentary Behaviour between Schoolchildren with Cystic Fibrosis and Healthy Controls: A Gender Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5375. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18105375>.
25. Nicolson WB, Bailey J, Alotaibi NZ, Krick S, Lowman JD. Effects of Exercise on Nutritional Status in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022;14(5):933. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390/nu14050933>.
26. van de Weert-van Leeuwen PB, Arets HGM, van der Ent CK, Beekman JM. Infection, inflammation and exercise in cystic fibrosis. *Respir Res.* 2013;14(1):32. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-32>.
27. Lowman JD, Solomon GM, Rowe SM, Yuen HK. Gaming Console Home-Based Exercise for Adults with Cystic Fibrosis: Study Protocol. *Int J Caring Sci.* 2020;13(2):1530-40.

28. Martin C, Chapron J, Hubert D, Kanaan R, Honoré I, Paillasseur JL, *et al.* Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. *Respir Med.* 2013;107(12):1881-7. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.001>.
29. Innocenti D, Masi E, Taccetti G, Genito M, Balestri E, Berghelli AR, *et al.* Six minute walk test in Italian children with cystic fibrosis aged 6 and 11. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;92(3). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2021.2047>.
30. Ortiz-Álvarez LM, Hoyos-Castro DC, Valencia-Valencia D. Valores de referencia del test de marcha en 6 minutos para niños y adolescentes sanos colombianos de 7 a 17 años de edad. *Rev Colomb Med Física Rehabil.* 2016;26(1):19-29. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v26n1a2>.
31. Leite LR, Queiroz KCV, Coelho CC, Vergara AA, Donadio MVF, Aquino E da S. Functional performance in the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev Paul Pediatr.* 2020;39:e2019322. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019322>.
32. Nicolini-Panisson RD, Donadio MVF. Timed “Up & Go” test in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(3):377-83. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822013000300016>.
33. Burtin C, Hebestreit H. Rehabilitation in patients with chronic respiratory disease other than chronic obstructive pulmonary disease: exercise and physical activity interventions in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration.* 2015;89(3):181-9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1159/000375170>.
34. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística: actualización. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(1):s17-35.
35. Combret Y, Boujibar F, Gennari C, Medrinal C, Sicinski S, Bonnevie T, *et al.* Measurement properties of the one-minute sit-to-stand test in children and adolescents with cystic fibrosis: A multicenter randomized cross-over trial. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246781. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246781>.
36. Pehlivan E, Niksarlıo lu EY, Balcı A, Kılıç L. The Effect of Pulmonary Rehabilitation on the Physical Activity Level and General Clinical Status of Patients with Bronchiectasis. *Turk Thorac J.* 2019;20(1):30-5. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.18093>.
37. Elbasan B, Tunali N, Duzgun I, Ozelik U. Effects of chest physiotherapy and aerobic exercise training on physical fitness in young children with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr.* 2012;38:2. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-38-2>.
38. Williams CA, Benden C, Stevens D, Radtke T. Exercise Training in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: Theory into Practice. *Int J Pediatr.* 2010;2010:670640. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1155/2010/670640>.
39. Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Dimitriou G. Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* 2013;107(5):684-90. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.016>.
40. Turchetta A. Pulmonary rehabilitation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Paediatr Child Health.* 2008;18(Suppl 1):S24-5. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016/S1751-7222\(08\)70009-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1751-7222(08)70009-X).
41. Güngör S, Gencer-Atalay K, Bahar-Özdemir Y, Keniş-Coşkun Ö, Karadağ-Saygı E. The clinical effects of combining postural exercises with chest physiotherapy in cystic fibrosis: A single-blind, randomized-controlled trial. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2021;67(1):91-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5606/tftrd.2021.5214>.

42. Chaudary N, Balasa G. Airway Clearance Therapy in Cystic Fibrosis Patients Insights from a Clinician Providing Cystic Fibrosis Care. *Int J Gen Med.* 2021;14:2513-21. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S274196>.
43. Morrison L, Milroy S. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD006842. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006842.pub4>.
44. Manos J. Current and Emerging Therapies to Combat Cystic Fibrosis Lung Infections. *Microorganisms.* 2021;9(9):1874. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9091874>.
45. Miller S, Hall DO, Clayton CB, Nelson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax.* 1995;50(2):165-9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1136/thx.50.2.165>.
46. Tattersall R, Walshaw MJ. Posture and cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2003;96(Suppl 43):18-22.
47. Belli S, Prince I, Savio G, Paracchini E, Cattaneo D, Bianchi M, *et al.* Airway Clearance Techniques: The Right Choice for the Right Patient. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:544826. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.544826>.
48. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD009595. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009595.pub2>.
49. Burnham P, Stanford G, Stewart R. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(12):CD009595. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009595.pub3>.
50. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD011699. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011699.pub2>.
51. Griese M, Busch P, Caroli D, Mertens B, Eismann C, Harari M, *et al.* Rehabilitation Programs for Cystic Fibrosis - View from a CF Center. *Open Respir Med J.* 2010;4:1-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2174/1874306401004010001>.