



Universidad de Valladolid

**Escuela Universitaria
de Fisioterapia
Campus de Soria**

**Escuela Universitaria de Fisioterapia
Campus Universitario "Duques de Soria"**

Grado en fisioterapia

TRABAJO FIN DE GRADO

**"Revisión bibliográfica sobre la Fibrosis Quística y su
Tratamiento Fisioterápico"**

Presentado por Silvia de Prado de Cima

Tutorizado por Manuel Cuervas-Mons Finat

Soria, 20 julio de 2014

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.2 Descripción de la enfermedad.....	5
2.2.1 Etiopatogenia: Gen CFTR y proteína CFTR	5
2.2.2 Fisiopatogenia.....	8
2.2.3 Manifestaciones clínicas.....	10
2.2.4 Diagnóstico.....	11
2.2.5 Pronóstico.....	14
3. DESARROLLO	16
3.1 Metodología	16
3.2 Discusión y resultados	17
3.2.1 Tratamiento.....	17
4. CONCLUSIONES.....	30
5. BIBLIOGRAFÍA.....	31
6. ANEXOS	34
6.1 Características de los estudios realizados sobre las técnicas de higiene bronquial (29).....	34

1. RESUMEN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética compleja que afecta frecuentemente a la población caucásica, provocando disfunciones multiorgánicas que acaban desencadenando el fallecimiento de quienes la padecen, en un período máximo de cuarenta o cincuenta años. El defecto básico de ésta enfermedad se centra en la alteración del transporte iónico del Cl⁻ a través de la proteína presente en la superficie apical de las células epiteliales especializadas, que es codificada por el gen mutado CFTR (Regulador de la Conductancia Trasmembrana de la Fibrosis quística).

De las múltiples manifestaciones clínicas de las que ésta enfermedad es responsable, la afectación fibroquística pulmonar es la más relevante por estar directamente relacionada con la elevada morbi-mortalidad de éstos pacientes, siendo responsable de la práctica totalidad de los fallecimientos.

El tratamiento actual de la enfermedad es exclusivamente sintomático pero a pesar de ello, la atención integral y temprana ofrecida por un equipo multidisciplinar a los pacientes con FQ, ha permitido el registro de uno de los incrementos más notable de esperanza de vida desde el descubrimiento de la enfermedad hasta el día de hoy.

En ésta revisión bibliográfica se recogen los conocimientos más actuales acerca de la etiología, fisiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Se incluye también una discusión detallada sobre el grado de recomendación de las diferentes técnicas fisioterápicas aplicadas a pacientes con FQ.

La información para la elaboración de éste documento se ha extraído de bases de datos científicas como; PubMed (Medline), PEDro y Biblioteca Cochrane Plus, entre otros. Mediante el planteamiento de preguntas fundamentales y relevantes.

Palabras Clave: Fibrosis Quística, esperanza de vida, manifestaciones clínicas, tratamiento.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Justificación y objetivos

La Fibrosis Quística (FQ) también conocida como Mucoviscidosis, es una de las enfermedades que con mayor frecuencia y gravedad afecta a la población caucásica, presenta una incidencia en Europa de 1 de cada 2000-3000 nacidos vivos y en América de 1 de cada 3500 nacidos vivos. Por el contrario, se ha evidenciado que en el resto de continentes, a pesar de estar bastante infradiagnosticada, su prevalencia es rara (1) (2).

Esta enfermedad fue documentada y descrita de manera exhaustiva por primera vez en 1938 por Dorothy Hansine Andersen pero no se consiguió aislar el gen causante de la enfermedad hasta 1989, mediante el trabajo de investigación dirigido por Lap-Chee Tsui, en el cual se consiguió clonar el gen y encontrar una delección de tres pares de bases en ambas copias (3).

La Fibrosis quística es una enfermedad genética cuyo principal defecto está relacionado con el funcionamiento anómalo de una proteína codificada por el gen CFTR que se expresa en; la superficie apical de todas las células epiteliales especializadas, estructuras, órganos y aparatos con funciones exocrinas, por lo que está así presente entre otros en; las glándulas sudoríparas, las glándulas submucosas, páncreas, aparato reproductor, aparato respiratorio y tracto gastrointestinal (4) (5). De modo que cuándo se produce una mutación del gen CFTR se ven afectados los órganos anteriormente citados, así como todas las glándulas exocrinas, dando lugar a que se lleve a cabo la producción de secreciones anormalmente espesas y deshidratadas (6).

Estas secreciones son las responsables de ser la principal causa de insuficiencia pancreática y daño pulmonar crónico en las tres primeras décadas de vida. La importante morbi-mortalidad de ésta enfermedad está directamente relacionada con la afectación pulmonar, correspondiéndose con el 95% de los fallecimientos de pacientes adultos y siendo además, la principal causa del fallecimiento prematuro en los lactantes (7), lo que requiere que se le preste una especial atención a la disfunción del aparato respiratorio.

Así pues, podemos destacar que la afectación fibroquística pulmonar se caracteriza por la existencia de una serie de procesos tales como; la obstrucción de la vía aérea, la infección bacteriana crónica y la existencia de una respuesta inflamatoria en exceso (8). Ésta tríada de sucesos conlleva a la progresiva degradación anatomofisiológica pulmonar que sufren las personas que padecen la enfermedad (6).

La fibrosis quística es probablemente una de las enfermedades crónicas en las que se ha experimentado una mayor mejora de salud y supervivencia en los últimos años dado que cuando fue descrita por primera vez en 1938 la esperanza de vida se situaba en torno a los seis meses, mientras que la mediana de supervivencia actual se aproxima a los 40 años (9).

Esta mejora es debida a una combinación de factores que incluyen; la detección precoz de la enfermedad y su atención terapéutica temprana, el desarrollo de una sofisticada red de atención integral al paciente con fibrosis quística así como a la aplicación de un tratamiento específico respaldado por un equipo multidisciplinar formado por diferentes profesionales (8).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y dada la importancia de ésta enfermedad, el trabajo que a continuación voy a desarrollar se basa fundamentalmente en el estudio de la afectación fibroquística pulmonar y en el tratamiento más actualizado que existe para combatir la enfermedad, prestando especial atención al tratamiento fisioterápico.

Los objetivos de éste trabajo son:

1. Proporcionar una visión general y actualizada de la Fibrosis Quística.
2. Concienciar al lector de las ventajas que ofrece el tratamiento precoz y multidisciplinar, en la calidad y esperanza de vida de los pacientes con FQ.
3. Favorecer el acercamiento a las diferentes técnicas fisioterápicas susceptibles de ser aplicadas a los pacientes con FQ.
4. Valorar el grado de recomendación de las técnicas de Higiene Bronquial.

2.2 Descripción de la enfermedad

2.2.1 Etiopatogenia: Gen CFTR y proteína CFTR

La Fibrosis Quística es una enfermedad genética que se transmite mediante herencia autosómica recesiva simple, lo que hace necesario que ambos progenitores sean portadores de un alelo de la enfermedad para que sus descendientes lleguen a padecerla. El 50% de los hijos serán portadores no afectados, el 25% serán portadores afectados y el último 25% serán descendientes sanos (6).

Dicha enfermedad es consecuencia de una mutación del gen localizado en la región trigésimo primera del brazo largo del cromosoma siete (7q31.2) que recibe el nombre de gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Éste gen es el responsable de codificar una proteína que está presente en la superficie celular de la membrana apical de las células epiteliales, denominada proteína CFTR (10).

En condiciones normales, las señales extracelulares favorecen la expresión del gen CFTR, mediante un transcrito del ARN mensajero. Éste ARN migra a través de los poros nucleares hasta el retículo endoplasmático dónde interactúa con los ribosomas. Aquí, en combinación con el ARN de transferencia, el gen CFTR se traduce en cadenas de aminoácidos que se ensamblan dando lugar a la formación de la proteína CFTR inmadura. Ésta necesita una etapa post-traducciona de maduración en el aparato de Golgi, que finaliza con su inclusión en vesículas de transporte que migran a la superficie apical de la membrana de las células epiteliales. De modo que las mutaciones que se producen en el gen CFTR pueden afectar a cualquiera de las etapas de síntesis proteica descritas con anterioridad, pero todas ellas dan como resultado la no producción de la proteína o la producción anómala de la misma, con alteraciones estructurales o de plegamiento, ocasionando la pérdida parcial o total de su funcionalidad (10) (11).

Hasta la fecha se han descrito más de 1900 mutaciones del gen CFTR y aproximadamente el 80% de todas ellas están representadas en una de las seis clasificaciones descritas a posteriori (10). De las más de 1900 mutaciones identificadas hasta el momento, sólo 20 de ellas tienen una frecuencia >0,1%

siendo la más común la mutación Clase II F508, con una frecuencia alélica del 90% en todo el mundo, en la cual se produce una delección de la fenilalanina en la posición 508 de la proteína (12).

- Clasificación de las mutaciones del gen CFTR en función de sus efectos sobre la proteína que codifica (3) (10):
 - Clase I: Síntesis defectuosa de la proteína. Se producen defectos sintéticos de larga duración debido a truncamientos prematuros, existencia de alelos que carecen de sentido o bien, defectos de empalme.
 - Clase II: Anormalidades en el plegamiento, procesamiento y circulación de la proteína. Se producen alteraciones de procesamiento a nivel del retículo endoplasmático del aparato de Golgi, dando lugar a que la proteína no se pliegue ni se glucosile, lo que resulta en una degradación prematura de la misma.
 - Clase III: Regulación defectuosa. Existe una cantidad normal de CFTR en la superficie apical de las células pero no es funcional ya que en éste tercer tipo de mutación, no tienen lugar ni la unión ni la hidrólisis del ATP, lo que imposibilita el transporte de iones a través de los canales proteicos.
 - Clase IV: Reducción de la conductancia. Existen cantidades de CFTR normales pero su función es reducida ya que los iones cloruro y bicarbonato son incapaces de pasar libremente a través del canal por defectos de conductancia.
 - Clase V: Reducción de abundancia de la proteína. Constituye la forma más leve de mutación, en algunas ocasiones puede incluso no producir patología.
 - Clase VI: Alteración de la regulación de los canales iónicos. Puede afectar tanto a los propios de la proteína codificada por el gen CFTR o bien a otros canales.

Si se producen dos mutaciones “graves” (de clase I, II o III), se determina la existencia de un fenotipo de fibrosis quística clásica (Insuficiencia pancreática, infecciones sinopulmonares y síntomas digestivos) mientras que si se produce

al menos una mutación “leve” (de clase IV o V) en uno o varios alelos, se determina un fenotipo de fibrosis quística atípica (manifestaciones clínicas reducidas y leves) (13).

La proteína codificada por el gen CFTR, está compuesta por 1480 aminoácidos y se encuentra con frecuencia en la membrana apical de las células epiteliales pero, está presente también, en células no epiteliales como son; células sanguíneas, cerebrales, hepáticas, cardíacas y renales. Su principal función reside en el transporte de iones cloruro pero también participa en el transporte de iones bicarbonato y moléculas de glutatión (14).

De manera que la proteína CFTR, es un polipéptido que pertenece a la superfamilia de proteínas transportadoras ABC, lo que implica que además de tratarse de una proteína transportadora activa, presenta una conformación en canal, dependiente de ATP Y AMPc. Son múltiples las funciones que ésta superfamilia de proteínas llevan a cabo; participan en la eliminación de desechos metabólicos, en la captación de nutrientes, en la regulación de las funciones del canal iónico y ofrece además resistencia a los fármacos utilizados para combatir el cáncer (15).

La proteína en sí, está constituida por cinco dominios; dos dominios transmembrana (TMD1/TMD2) que poseen a su vez, seis hélices alfa cada uno, dos dominios de unión a los nucleótidos citoplasmáticos (NBD1/NBD2) y un dominio regulador (dominio R), que contiene los sitios de fosforilación para la cinasa A y C. Los dos dominios transmembrana forman un canal a través del cual pasa el cloro. La activación del canal viene mediada por aumentos inducidos por agonistas del Adenosina monofosfato cíclico (AMPc) que se ligan a las células epiteliales, lo que activa la proteína cinasa A, que se encarga de fosforilar el dominio R, esto se traduce en la apertura de los canales de cloro. Finalmente, tiene lugar la unión e hidrólisis de la Adenosina Trifosfato (ATP) a nivel de los nucleótidos citoplasmáticos, los cuales se disocian para producir el cierre de los poros del canal (16).

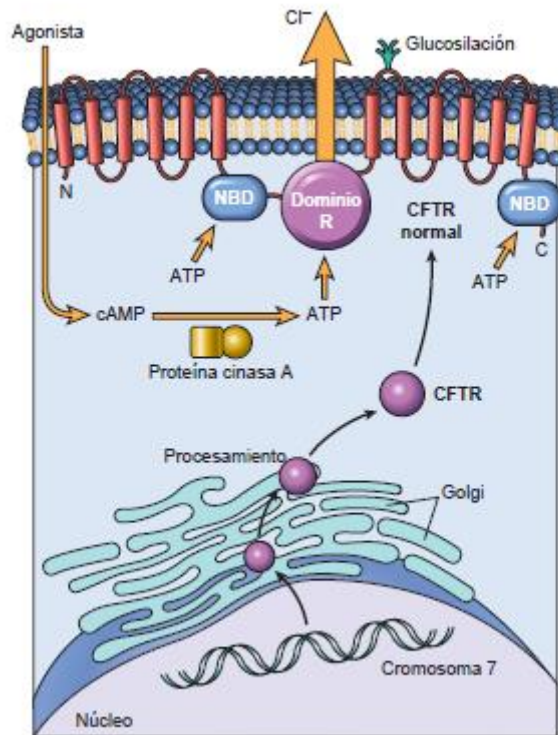


Figura 1: Estructura y activación normales de la proteína CFTR (Arriba). Paso de gen a proteína (Abajo). Imagen extraída de "Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional" 2010. (17)

2.2.2 Fisiopatogenia

La mutación del gen CFTR, condiciona el funcionamiento anómalo de la proteína que codifica, dando lugar a que el defecto básico de la fibrosis quística se relacione con una alteración del transporte de cloro a través del epitelio de las glándulas sudoríparas, vías aéreas, páncreas y tracto gastrointestinal.

En condiciones normales, la proteína CFTR presente en los conductos de las glándulas sudoríparas, se encarga de reabsorber los iones cloro (Cl^-) lumbales y aumentar la reabsorción de sodio (Na^+). En personas que padecen FQ, se produce una disminución de la reabsorción de cloruro sódico (NaCl) dando lugar a la producción de un sudor hipertónico (3).

La función de la proteína CFTR en el epitelio respiratorio e intestinal, consiste en transportar activamente cloro (Cl^-) desde el intersticio hacia la luz y

favorecer la reabsorción de sodio (Na^+) y agua (H_2O) en sentido contrario. Cuando existe alteración génica, aparece una relativa impermeabilidad de la membrana apical de las células epiteliales al paso del cloro, produciéndose una reducción parcial o total de la secreción de cloro hacia la luz. Además, la reabsorción activa de sodio luminal está aumentada, lo que a su vez incrementa la reabsorción pasiva de agua, disminuyendo el contenido de agua de la capa superficial líquida que recubre las células mucosas, propiciando la formación de secreciones deshidratadas y espesas que dificultan el aclaramiento mucociliar y provocan la obstrucción de las vías aéreas, propiciando un deterioro gradual de las mismas, que se caracteriza por el taponamiento de las pequeñas vías respiratorias, las infecciones bacterianas, la inflamación local crónica y finalmente las bronquiectasias (3) (6) (10) (18) (19).

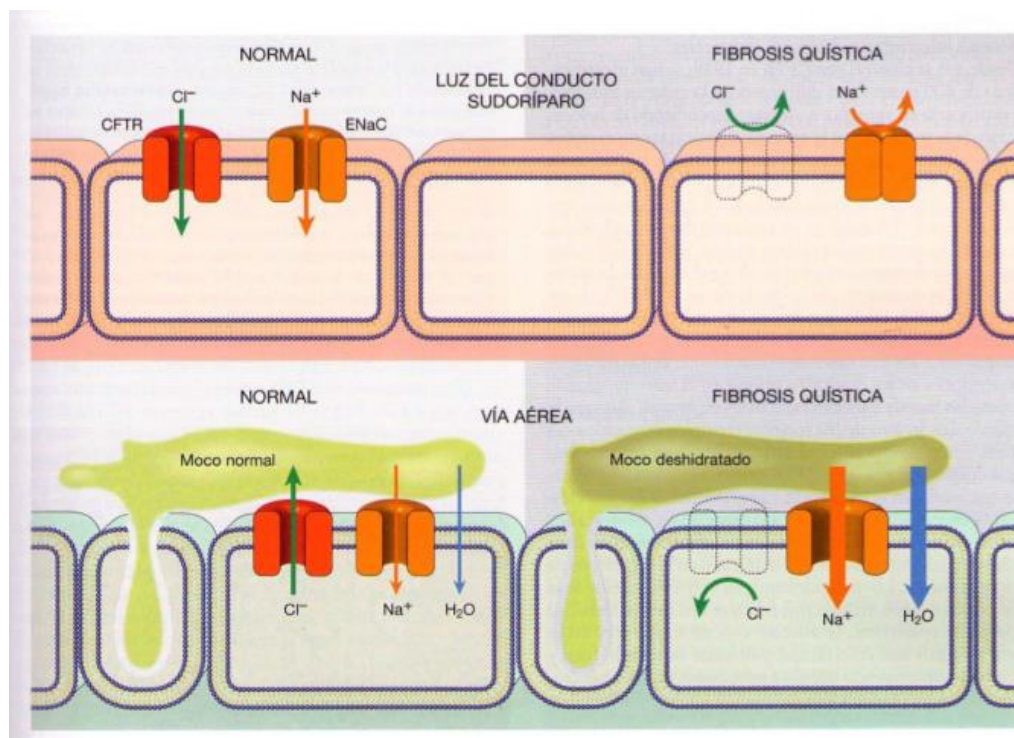


Figura 2: Los pacientes con FQ presentan un aumento de la concentración de cloruro (Cl^-) y sodio (Na^+) en el sudor (arriba). En la vía aérea presentan una menor secreción de Cl^- y un aumento de reabsorción de Na^+ y agua (abajo). Imagen extraída de "Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional" 2010. (17)

2.2.3 Manifestaciones clínicas

Los pacientes con FQ suelen padecer además, una obstrucción del colédoco por cálculos biliares, presentando La FQ es una enfermedad cuya clínica resulta muy variopinta y cambiante, puede manifestarse desde el nacimiento o en etapas más avanzadas de la vida adulta. Su afectación va de leve a grave y de simple a multiorgánica.

Una de las manifestaciones clínicas más característica de los pacientes con FQ es el *Síndrome pierde-sal*; en el que se produce una depleción aguda de sal acompañada de alcalosis metabólica crónica (18).

Afectación intestinal: En el 15% de los casos, los lactantes que padecen la enfermedad, presentan íleo meconial en el momento del nacimiento o poco después. Los individuos adultos pueden padecer obstrucciones intestinales distales que cursan con episodios de dolor en el cuadrante inferior derecho y prolapso rectal en el 20% de los casos (20).

Afectación pancreática y gastrointestinal: En el 90-95% de los pacientes con FQ, existe una secreción defectuosa de enzimas digestivas e insuficiencia pancreática exocrina que se asocia a una malabsorción de grasas y proteínas, así como a un incremento de pérdida fecal de grasas, lo que se asocia a esteatorrea y retraso en el desarrollo (6). Las manifestaciones de ésta malabsorción aparecen durante el primer año de vida, en forma de; heces voluminosas, distensión abdominal y escasa ganancia de peso. Dicha malabsorción conduce a un déficit de vitaminas liposolubles (A, D, K), e hipoproteinemias que puede dar lugar a edemas generalizados. Las alteraciones pancreáticas producidas en la FQ pueden dar lugar al padecimiento de diabetes con una prevalencia del 25% en pacientes >25 años (7).

Afectación cardiorrespiratoria: Las manifestaciones cardiorrespiratorias, constituyen la principal causa de muerte en pacientes con FQ. Entre ellas destacamos la existencia de; tos crónica con expectoración, infecciones pulmonares persistentes, enfermedades pulmonares obstructivas y cardiopatías pulmonares (21).

La degradación anatomofisiológica que tiene lugar a nivel pulmonar como consecuencia de la producción de secreciones mucosas deshidratadas y

espesas, las cuales a su vez provocan la obstrucción del paso de aire, acabando dando lugar a infecciones recurrentes por colonización de patógenos como Pseudomonas Aeruginosas, Staphylococcus Aureus y Haemophilus Influenzae, entre otros, dando lugar finalmente a una serie de alteraciones detectables radiográficamente o tomográficamente como son; bronquitis crónica, bronquiectasia, abscesos pulmonares, atelectasias y pólipos nasales (20).

Afectación hepática: Aparece en fases más tardías de la enfermedad fibroquística pero constituye la tercera causa de mortalidad en éstos pacientes. La hepatopatía sintomática se manifiesta en la pubertad con una prevalencia del 13-17%, pero 1/3 de los pacientes con FQ presenta hepatomegalia asintomática, dolor abdominal e ictericia de aparición aguda. El 10% desarrollan cirrosis biliar difusa.

Afectación del aparato genitourinario: El 99% de los varones con FQ son infértiles como consecuencia de una azoospermia obstructiva que guarda relación con la ausencia congénita y bilateral del conducto deferente. En general la infertilidad en mujeres es menos grave y en éstos casos, se debe a un engrosamiento del moco cervical (10) (22).

2.2.4 Diagnóstico

Uno de los aspectos más importantes en relación a la fibrosis quística es su diagnóstico precoz, dado que está asociado a una mayor supervivencia de quienes padecen la enfermedad puesto que facilita la percepción de un tratamiento especializado y temprano.

Se sospecha de la existencia de fibrosis quística en aquellos casos en los que; el test de despistaje del recién nacido resulta positivo, en pacientes cuyos hermanos padecen la enfermedad y/o ante la presencia de uno o más rasgos fenotípicos de los mencionados en el apartado anterior (23).

El diagnóstico prenatal de la FQ consiste en estudiar las características genéticas de aquellas personas que se plantean tener descendencia y cuyos

familiares de primer grado padecen la enfermedad. El cribaje que se lleva a cabo puede ser; secuencial, dónde se analiza primero a un miembro de la pareja y en caso de obtener un resultado positivo se analiza al otro miembro, o bien, puede analizarse a ambos miembros de la pareja al mismo tiempo (23).

El diagnóstica neonatal se lleva a cabo mediante la extracción de una muestra de sangre del talón del lactante, con la finalidad de estudiar una enzima pancreática conocida como Tripsinógeno inmunorreactivo (IRT), cuyos valores suelen estar elevados en pacientes que padecen la enfermedad.

Si la prueba es positiva, se procede con un segundo análisis de la enzima o bien, se lleva a cabo un estudio genético del ADN del paciente, en busca de la existencia de mutaciones del gen CFTR causantes de la enfermedad. El hallazgo de anomalías a éste respecto, condiciona la realización de un estudio sobre la composición electrolítica del sudor del paciente mediante estimulación por iontoforesis de pilocarpina. Si se obtiene un valor de cloruro de 60 mEq/l, se confirma el diagnóstico de fibrosis quística en todos los grupos etarios (24).

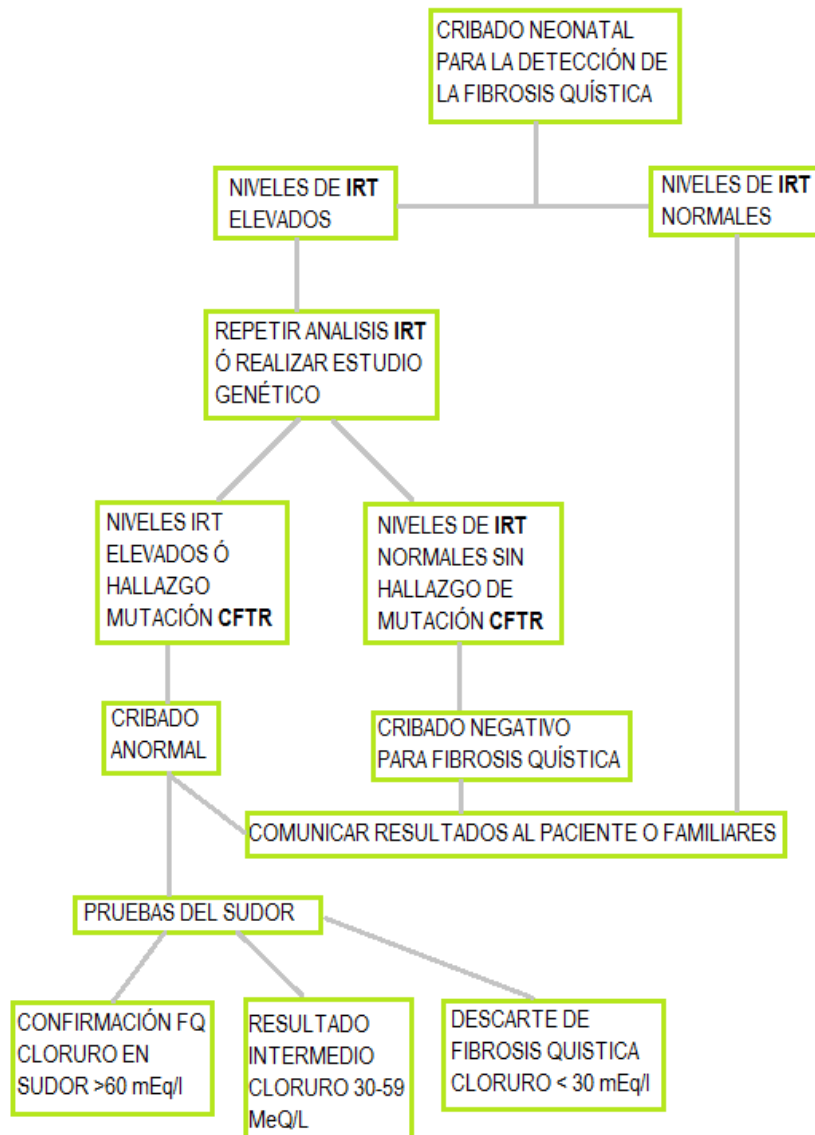


Figura 3: Árbol de decisión diagnóstica de la Fibrosis quística (FQ).

IRT; Enzima tripsinógeno inmunorreactiva. CFTR; gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ. Imagen extraída del artículo “A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. 2012” (23).

De modo que el diagnóstico de FQ se fundamenta en la evidencia clínica, en los resultados de las pruebas diagnósticas y en el número y tipo de mutaciones del gen CFTR de los pacientes. Con ésta información podemos conocer el lugar que nuestro paciente ocupa en el espectro diagnóstico de fibrosis quística (Figura 4) lo cual sirve de guía al personal sanitario a la hora de pautar el tratamiento, su frecuencia y seguimiento.

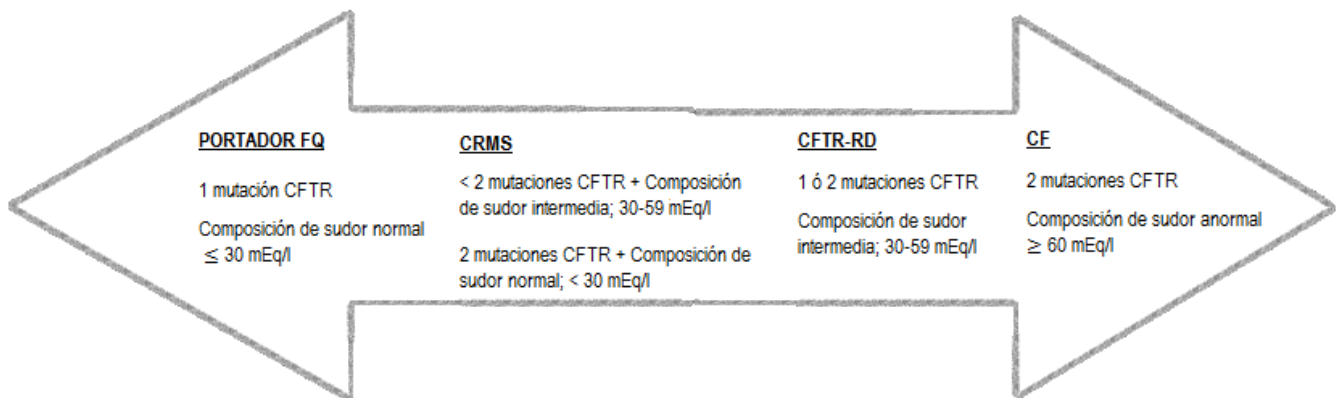


Figura 4. Espectro diagnóstico de FQ. CF; Cystic fibrosis, pacientes con diagnóstico claro y forma de presentación típica. CFTR-RD; Enfermedades relacionadas con el gen CFTR, forma de presentación atípica (ausencia congénita bilateral de conductos deferentes, bronquiectasias diseminadas, pancreatitis). CRMS; Síndrome metabólico relacionado con CFTR, síntomas clínicos de FQ escasos con pronóstico favorable y tratamiento menos agresivo. PORTADOR FQ; Escasas manifestaciones clínica de FQ, excepcionalmente presentan sinusitis o pancreatitis crónica. Imagen extraída del artículo “A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. 2012” (23).

2.2.5 Pronóstico

La expectativa de vida en los pacientes que padecen FQ, ha mejorado considerablemente desde su descubrimiento hasta el día de hoy, en la actualidad su esperanza de vida oscila entre la 4ª y 5ª década (9).

El pronóstico de éstos pacientes está íntimamente relacionado con la presencia de la mutación $\Delta F508$, ya que determina la aparición precoz de la sintomatología y causa una mayor alteración de las funciones orgánicas.

Además de dicha mutación, existen tres factores que determinan en gran medida la supervivencia de éstos pacientes, así como su calidad de vida, se trata de; la afectación pulmonar, el aspecto nutricional y la afectación hepática y pancreática.

El último recurso al que se opta en éste tipo de pacientes es, al trasplante de pulmón. Tanto es así que, la FQ Constituye la principal causa de trasplante pulmonar en niños de hasta 18 años de edad. La supervivencia al año de los pacientes trasplantados se encuentra en torno al 90%, pero a los 5 años la supervivencia es de sólo el 50%, probablemente debido al desarrollo de rechazo crónico (25).

3. DESARROLLO

3.1 Metodología

La información recogida en éste documento durante el transcurso del año 2014, ha sido extraída de bases de datos científicas con cobertura internacional cómo; PubMed (Medline), PEDro, Biblioteca Cochrane Plus y Excerpta Medical Database (EMBASE). También se consultaron bases de datos científicas de cobertura nacional cómo ENFISPO (Enfermería, Fisioterapia, Podología) y DOCUMED (Documentación Médica Española).

La búsqueda en PubMed consistió en una primera pregunta fundamental en la que se usaron los términos “*Cystic Fibrosis*”. Posteriormente fueron relacionados con otros términos de búsqueda cómo; “*Disease*”, “*Etiology*”, “*CFTR*”, “*Symptoms*”, “*Diagnosis*”, “*Evolution*”, “*Prognosis*”, “*Treatment*”, “*Physiotherapy*”, “*Bronchial Hygiene*”, mediante operadores lógicos cómo AND y OR.

Para limitar la búsqueda se utilizaron filtros adicionales en cuanto al tipo del artículo, la disponibilidad del mismo, la fecha de publicación y el lugar de la misma. De modo que;

- En *article types* se seleccionó *review*.
- En *text availability* se seleccionó la opción de *full text available*.
- En *publication dates* se concretó la búsqueda de artículos publicados en los últimos 5 años para la obtención de artículos actualizados.
- En *journal categories* se limitó la búsqueda a las 120 revistas de mayor impacto, mediante la selección de *core clinical journals*.

Tras dicha búsqueda se obtuvo un total de 44 revisiones bibliográficas, de las cuales 9 fueron descartadas por no permitir el acceso al contenido completo del artículo y otras 8 revisiones fueron descartadas por no mostrar demasiada relación con el tema.

Las 27 revisiones bibliográficas resultantes, fueron consultadas para la elaboración del documento.

La estrategia de búsqueda de la pregunta relevante que se planteó para la elaboración de la discusión del trabajo, fue la siguiente;

“Pulmonary Disease” AND “Physical Therapy Methods” AND “Efficacy”.

Se utilizaron los mismos filtros que los descritos para la pregunta fundamental, obteniéndose 3 artículos de los cuales uno fue descartado porque su temática no estaba relacionada con la enfermedad en cuestión.

3.2 Discusión y resultados

3.2.1 Tratamiento

En la actualidad no existe cura para la fibrosis quística, de manera que los tratamientos son meramente sintomáticos y su finalidad es lograr un incremento de la esperanza de vida así como una mejora en la calidad de vida de los pacientes (9).

El tratamiento de la FQ se lleva a cabo por un equipo multidisciplinar formado por neumólogos, gastroenterólogos, fisioterapeutas, nutricionistas y asistentes sociales, entre otros. Todos éstos profesionales trabajan de forma coordinada para ofrecer un tratamiento integral a los pacientes que padecen la enfermedad, desde que tiene lugar la detección de la misma hasta el fallecimiento del sujeto.

Los cinco pilares en los que se base el tratamiento de la enfermedad son; la terapia génica, la terapia farmacológica, la nutrición, la fisioterapia y el ejercicio físico (23).

3.2.1.1 Terapia génica

La terapia génica se basa en el desarrollo de dos agentes denominados “correctores” y “potenciadores”.

Los correctores tratan de favorecer la biosíntesis y maduración normal de la proteína CFTR, permitiendo que su localización sea la correcta, en la

membrana epitelial celular. Por su parte, los potenciadores se encargan de favorecer la conductividad del cloro a través de la proteína CFTR.

Recientemente se ha desarrollado una sustancia potenciadora conocida como "Ivacaftor" que en pacientes con al menos una mutación G551D, ha demostrado generar mejoría de la función pulmonar, el estado nutricional y la reducción de los valores de cloro en sudor. Se trata por tanto, de la primera medicación que actúa sobre el defecto básico de la enfermedad. En la actualidad, muchas otras se encuentran en desarrollo (26).

3.2.1.2 Terapia farmacológica

El tratamiento farmacológico va a centrarse fundamentalmente en combatir la infección e inflamación producida por los patógenos que con frecuencia colonizan las vías aéreas de los pacientes con FQ, así como, mejorar el aclaramiento mucociliar de éstos pacientes (6).

Para combatir la infección de las vías aéreas, se lleva a cabo la administración de una serie de antibióticos que se encargan de reducir la carga bacteriana y de mejorar la función pulmonar del paciente. En las fases iniciales de la enfermedad, es característica la colonización por parte de *Haemophilus Influenzae* y *Staphylococcus Aureus*, ambos patógenos se tratan casi exclusivamente durante las exacerbaciones agudas y según antibiograma, con betalactámicos (27). Posteriormente, casi la totalidad de los pacientes, sufren colonización de *Pseudomonas Aeruginosas*, que se instauran en la vía aérea produciendo una matriz que favorece las colonizaciones posteriores e impide que los antibióticos alcancen las concentraciones adecuadas, lo que se asocia íntimamente al deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar (23). El tratamiento de éste patógeno es clave y se basa en lo siguiente; si se produce su detección por primera vez, se debe aplicar un tratamiento precoz y agresivo basado en antibiótico inhalados (Tobramicina, colimicina) y antibióticos orales (Ciprofloxacino) e intravenosos. Si la colonización ya es crónica, se realiza un tratamiento de mantenimiento para reducir las exacerbaciones y enlentecer el círculo infección-inflamación, mediante inhalación antibiótica mantenida con o

sin antibióticos orales ó intravenosos (combinación de betalactámicos y aminoglucósidos) (6).

Para mejorar el aclaramiento mucociliar de éstos pacientes, se administran **broncodilatadores** de tipo betaadrenérgico y anticolinérgico cómo primer paso de la terapia inhalada.

También se administran **mucolíticos** como son; *ADNasa* (Desoxirribonucleasa) que destruye el aumento de ADN producto de la degradación de los neutrófilos mejorando la viscosidad de las secreciones y facilitando su eliminación la *solución salina hipertónica* (7% en volumen 5-10 ml) siempre posterior a un broncodilatador por su efecto irritante de las vías aéreas y el *Manitol*, que genera un gradiente osmótico facilitando el movimiento de agua hacia la luz bronquial (27).

Por último, se administran **antiinflamatorios** cómo; *Macrólidos* (ej: *Azitromicina*) que presentan propiedades antiinflamatorias ya que inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de los mediadores inflamatorios, *Corticoides* cuyo uso a largo plazo está contraindicado por no mostrar beneficios en la función pulmonar y por sus efectos colaterales (excepto en niños con bronquiolitis) y por último, el *Ibuprofeno* que está asociado a una disminución de la caída de la función pulmonar (23) (27).

3.2.1.3 Terapia nutricional

El aspecto nutricional es muy importante en los pacientes que padecen FQ ya que se ha evidenciado que la cuidadosa atención nutricional de éstos pacientes, mejora su estado de salud general y su tasa de supervivencia. Actualmente, en los pacientes con FQ menores de dos años, se lleva a cabo una evaluación trimestral de su estado nutricional y una evaluación anual en pacientes mayores de dos años. En dicha evaluación se tienen en cuenta los siguientes parámetros; datos antropométricos, composición corporal, estado de desarrollo puberal, evaluación bioquímica, aspectos psicosociales de la conducta alimentaria y adherencia a las recomendaciones nutricionales y médicas.

En base a lo anterior, se determina la ingesta energética necesaria para cada paciente. Por lo general, el aporte calórico se establece entre un 120-150% de la ingesta dietética recomendada (IDR), con un aporte de grasas del 40% del total calórico y un aporte proteico del 15-20% mayor que la IDR.

La recomendación de ésta dieta hipercalórica se debe a la insuficiencia pancreática y a la mala absorción de grasas y vitaminas liposolubles que presentan los pacientes con FQ. Esto, a su vez, hace necesaria la administración de suplementos enzimáticos pancreáticos en cada comida. También se requiere de la administración de suplementos vitamínicos y minerales como son; vitamina A, D, E, K y Zinc, en pacientes con malabsorción grave y fallo de crecimiento (28).

3.2.1.4 Tratamiento fisioterápico

Constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento en éstos pacientes y debe, por tanto, iniciarse inmediatamente después de la confirmación del diagnóstico.

La Asociación Americana de Rehabilitación Cardiovascular y Pulmonar (AARCVP) recomienda el uso de técnicas de desobstrucción de la vía aérea en aquellos pacientes con grandes dificultades para la evacuación de las secreciones mucosas (tabla 1). Las técnicas recomendadas son; Facilitación de la tos, drenaje postural, presiones, vibraciones, dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria (Máscara PEP y Flutter) y drenaje autógeno (29).

La AARCVP sugiere que las necesidades del paciente y la experiencia del terapeuta juegan un papel importante en la atención individual. Los pacientes tratados con broncodilatadores deben ser informados acerca de la importancia de la ingesta de medicamentos antes de aplicar técnicas de fisioterapia respiratoria (29).

Una serie de directrices de la Sociedad Torácica Británica (STB) y la Asociación de Fisioterapeutas Especializados en Cuidados Respiratorios (STB / AFECR) confirman que hay más estudios que demuestran la eficacia de las

técnica de higiene bronquial en pacientes con FQ que en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (Tabla 1) (29).

Las directrices de la STB / AFECR de 2009 recomiendan las siguientes técnicas: Ciclo activo de respiración (incluyendo TEF), Drenaje autógeno y dispositivos de presión positiva espiratoria y presión positiva espiratoria oscilatoria (29).

También ponen de manifiesto que el uso combinado de técnicas de higiene bronquial como por ejemplo, técnica de espiración forzada (TEF) y drenaje postural, resulta más eficaz que cuando se aplican de forma aislada. Según éstas directrices, la compresión dinámica de la vía aérea, inducida por la TEF, no limita la eliminación del moco en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Los dispositivos de Presión Espiratoria Positiva (Máscara PEP y sistema Pari PEP) y Presión Espiratoria Positiva Oscilatoria (Flutter, Acapella, Cornet) son tan eficientes en el aclaramiento de las vías respiratorias como las técnicas fisioterápicas convencionales (TFC). Las directrices también subrayan la importancia de respetar las preferencias de los pacientes a la hora de seleccionar las técnicas de higiene bronquial. Los dispositivos de Presión Espiratoria Positiva, se proponen como una alternativa eficaz al drenaje postural y a las técnicas manuales (Vibración, Presión, Golpeteo) (29).

La Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea (STA /SRE) sugieren que una combinación de técnica como Drenaje postural, Presiones y técnicas de espiración forzada, mejora el aclaramiento de las vías respiratorias, pero no la función pulmonar. La combinación de técnicas de facilitación de la tos, con la máscara PEP, ofrece mejores resultados que cuando se estimula la tos de forma aislada (29).

La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva, recomienda las técnicas que facilitan la tos y las espiraciones forzadas de bajo volumen. Las Presiones y el drenaje postural, pueden ser beneficiosos en pacientes con necesidades de evacuación de más de 25 ml de esputo al día o en pacientes con atelectasia (29).

El Comité de la Fundación Pulmonar de Fibrosis Quística, publicó en el año 2009, una guía de directrices prácticas que recoge las siguientes consideraciones (6):

1. Los pacientes con FQ deben someterse diariamente a alguna de las terapias de higiene bronquial descritas a posteriori.
2. Ningún método de higiene bronquial ha demostrado ser superior a otro, pero esto no quiere decir que sean equivalentes en todos los pacientes.
3. Debe desarrollarse una estrategia que permita determinar qué terapia funciona mejor para cada paciente, para ello se utiliza un algoritmo por el cual se van introduciendo todas las terapias a una edad apropiada con la finalidad de determinar cuál será la más efectiva para el paciente en cuestión.
4. La actividad física constituye un factor importante en la adherencia al tratamiento fisioterápico.

RECOMENDACIONES	TÉCNICAS RECOMENDADAS	COMENTARIOS	GRADO DE RECOMENDACIÓN
STA/ERS, 2006	DP, P, TEF, Máscara PEP, Tos asistida	Incremento de la efectividad de la limpieza de las vías aéreas. No hay evidencia de mejora en la función pulmonar. La combinación de máscara PEP y tos asistida, resulta más efectiva que la tos asistida aislada	A (Dudoso. Criterios basados en una única revisión sistemática)

STB/AFEER, 2009	Ciclo Activo de Respiración, TEF, DA, PEP, PEP oscilatoria.	El Ciclo Activo de Respiración y el DA, reflejan importantes mejoras de la función pulmonar, gasometría arterial, tolerancia al ejercicio y reducción de fatiga.	C: Ciclo activo de respiración, DA, PEP y PEP oscilatoria. En personas con problemas de obstrucción crónica estable. D: DP sólo en aquellos pacientes en los que no esté contraindicado.
-----------------	---	--	---

Tabla 1: Grado de recomendación de las Técnicas de Higiene Bronquial. STA/ERS: Sociedad Torácica Americana/Sociedad Respiratoria Europea. BTS/AFEER: Sociedad Torácica Británica/Asociación de Fisioterapeutas Especializados en Cuidados Respiratorios. DP: Drenaje Postural. DA: Drenaje Autógeno. P: Presiones. TEF: Técnica de Espiración Forzada. Tabla extraída del artículo “Efficacy of physical therapy methods in airway clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease” 2010 (28).

- Técnicas de Higiene Bronquial

Existe una gran variedad de técnicas de higiene bronquial aplicables a estos pacientes, la estrategia que se sigue en todos los casos es la siguiente (23):

1. Dilatar la vía aérea para lograr un flujo de aire retrógrado que facilite la movilización de las secreciones.
2. Movilizar las secreciones desde vías aéreas de menor calibre hacia vías aéreas de mayor calibre.
3. Evacuar las secreciones a través de diferentes técnicas fisioterápicas de higiene bronquial.

Las técnicas fisioterápicas respiratorias que se aplican a éstos pacientes son:

1. *Drenaje postural, percusión y vibración*: Se les conoce cómo técnicas terapéuticas pasivas que están basadas en la suposición de que la aplicación de una fuerza externa sobre la pared torácica, facilita el despegue y movilización de las secreciones mucosas así como el aclaramiento de las vías aéreas.

El *drenaje postural* se basa en el conocimiento detallado de la anatomía topográfica del árbol bronquial. Es una técnica que consiste en colocar al paciente en diferentes posiciones de tal manera que se favorezca el desplazamiento de las secreciones mucosas hacia bronquios de mayor tamaño.

Las *percusiones* se basan en la aplicación de impulsos rítmicos sobre la pared torácica de determinadas regiones pulmonares, para favorecer el despegue de las secreciones mucosas.

Las *vibraciones* son movimientos apremiantes que se aplican en la pared torácica durante la fase inspiratoria.

Estas tres técnicas se utilizan fundamentalmente en pacientes incapaces de cooperar ya sea por déficit intelectual o cognitivo. Están contraindicadas en pacientes con; broncocontracción, dolor torácico, hemoptisis, neumotórax o dificultad respiratoria importante. La posición de Trendelenburg está especialmente contraindicada en niños menores de dos años por producir reflujo gastroesofágico, de modo que el drenaje postural se está reemplazando por posiciones con la cabeza elevada a 30°- 45° (23) (29).

2. *Ciclo activo de respiración*: Es un método que consiste en movilizar activamente las secreciones bronquiales y puede realizarse en cualquier posición de drenaje. Dicho método consta de tres fases; control respiratorio, ejercicios de expansión torácica y técnica de espiración forzada.

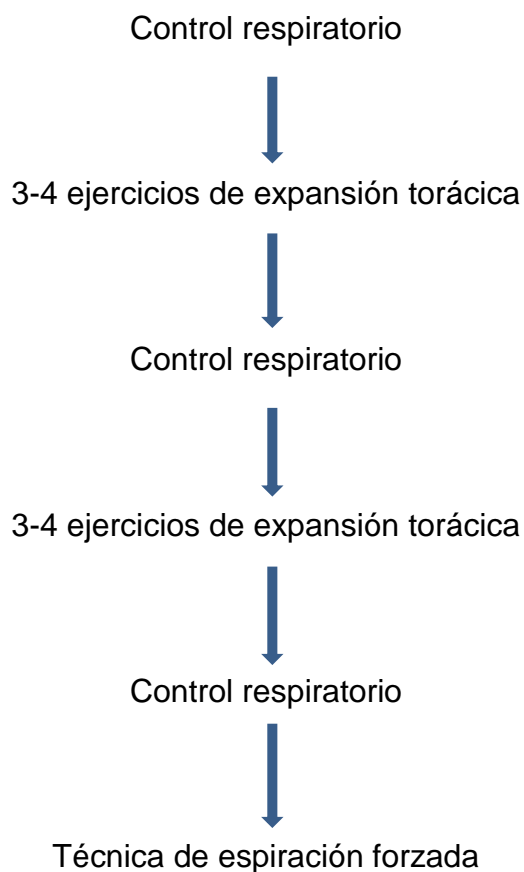
El control respiratorio se basa en la repetición de respiraciones diafragmáticas suaves y a volumen corriente buscando la relajación del

paciente así como la normalización de sus flujos respiratorios para evitar la broncocontracción.

Los ejercicios de expansión torácica consisten en realizar inspiraciones máximas combinadas con espiraciones suaves con pausas inspiratorias de 2-3 segundos para favorecer el paso del aire a través de los canales colaterales.

La técnica de espiración forzada consiste en realizar una respiración controlada, seguida de una inspiración profunda por la nariz y una espiración forzada a través de la boca, con glotis abierta, para conseguir una movilización de las secreciones hacia vías aéreas superiores.

Éste ciclo se repite tantas veces como sea necesario hasta conseguir una espiración de sonido seco, limpio y no productivo (29).



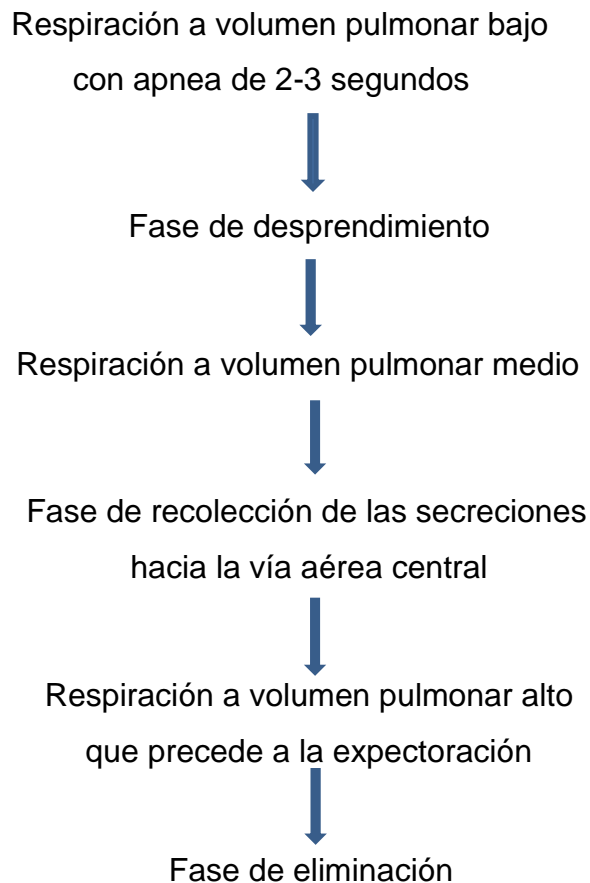
3. *Drenaje Autógeno*: Es un técnica activa que consiste en respirar a diferentes volúmenes pulmonares, realizando inspiraciones nasales

lentas y espiraciones bucales con glotis abierta, manteniendo una apnea inspiratoria de 3 segundos.

Ésta técnica permite movilizar las secreciones de las vías aéreas de menor calibre hacia vías aéreas de mayor calibre, favoreciendo la eliminación de las mismas.

El Drenaje Autógeno se puede aplicar en los diferentes decúbitos así como en posición de sedestación y se trata de una técnica que consta de tres fases; desprendimiento periférico de mucosidades, acumulación de secreciones en vías aéreas de gran calibre y trasporte de secreciones desde las vías aéreas de gran calibre hasta la boca.

Se trata de una técnica que puede ser autoaplicada por los pacientes y comienza a enseñárseles desde la niñez ya que requiere de cierta capacidad y práctica para que su realización sea correcta. La independencia que proporciona ésta técnica así como su fácil aplicación, ha convertido al drenaje autógeno en una de las terapias respiratorias más utilizadas por pacientes con FQ (29).



4. *Dispositivos de presión positiva espiratoria (PEP):* Se destacan fundamentalmente dos tipos, la máscara PEP y el sistema Pari PEP.

La máscara PEP consta de una válvula inspiratoria y otra espiratoria, que se encargan de ofrecer resistencias espiratorias variables. El objetivo es ventilar las áreas colapsadas por vía colateral, mejorando así la distribución del aire pulmonar y la Capacidad Residual Funcional de los pacientes. Se recomienda realizar ciclos respiratorios de 10-15 repeticiones con volúmenes inspiratorios medios y espiraciones prolongadas de 3-5 segundos, la máscara se retira tras cada ciclo y se realizan una o dos espiraciones forzadas. Se aconseja su uso en pacientes mayores de 3 o 4 años, con una duración superior a los 30 minutos (29).

El sistema Pari PEP se basa en el mismo principio que la máscara PEP pero presenta la ventaja de poder utilizar al mismo tiempo una pipeta de nebulización que acorta los tiempos y permite que el paciente se nebulice solución fisiológica o hipertónica y broncodilatadores. Está contraindicado su uso mientras se nebulizan mucolíticos o antibióticos.

5. *Dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria:* Fundamentalmente destacamos la existencia de tres dispositivos; Flutter, Acapella y Cornet (23).

El Flutter es un dispositivo que genera una presión positiva oscilatoria endobronquial que favorece el desprendimiento de los tapones mucosos y la permeabilización de las zonas obstruidas e inhibe el colapso bronquial. La eliminación de las secreciones movilizadas se realizará mediante espiraciones forzadas.

Se inspira por la nariz realizando respiraciones diafragmáticas y se espira a través del dispositivo colocado a una determinada inclinación angular para que la vibración de la bola de acero que contiene el dispositivo en su interior, sea óptima. Se recomienda el uso de éste dispositivo a partir de los cuatro años de edad, con ciclos de 10-15 repeticiones combinadas con espiraciones forzadas y en sesiones de 20 minutos de duración, dos o más veces al día.

Acapella es un dispositivo con boquilla y válvula reguladora que permite graduar la resistencia; el aire espirado trasmite una vibración a las paredes de la vía aérea, generando una presión positiva espiratoria. No es necesario colocarlo en una posición determinada ya que el dispositivo vibra en los diferentes ángulos que se le coloque.

Cornet es un dispositivo semejante al Flutter que puede utilizarse en cualquier posición y combinarse con ejercicios respiratorios.

6. *Dispositivo de oscilación de alta frecuencia aplicado a la pared torácica:*
Se trata de una técnica de higiene bronquial pasiva en la que el paciente no controla los flujos respiratorios.

El dispositivo es un compresor de aire conectado a un chaleco hinchable. El compresor aplica sobre la pared torácica del paciente una presión y una vibración, específicas según el tipo de paciente del que se trate. Ésta técnica puede asociarse también con nebulizaciones (23).

- Ventilación No Invasiva (VNI)

Éste tipo de terapia no se utiliza como técnica de Higiene Bronquial si no que se usa para lograr la relajación del paciente durante el tratamiento.

La VNI mejora el gasto energético de los pacientes en estadíos avanzados de la enfermedad y además atenúa los efectos adversos de la terapia física como son; la reducción de la saturación de oxígeno y la disminución del rendimiento de los músculos respiratorios (23).

3.2.1.5 Ejercicio Físico

La práctica de actividad física permite aumentar el volumen pulmonar, mejorar la postura global y la tolerancia al ejercicio. Debe realizarse ejercicio físico desde edades tempranas siguiendo las pautas habituales de neurodesarrollo y

debe incentivarse sobre todo, la práctica de ejercicio aeróbico a partir de los 4 años.

Los ejercicios de elongación global son fundamentales para mantener una correcta alineación del tronco y favorecer el desarrollo torácico y pulmonar, así como los ejercicios de tonificación del suelo pélvico en mujeres que padecen FQ.

Se recomiendan entre 3 y 5 prácticas semanales, con una duración media de 30 minutos. Todas las sesiones de Higiene Bronquial deben finalizar con 15 minutos de ejercicios aeróbico en el que se utilizarán diferentes elementos según las características del paciente y su tolerancia al ejercicio físico.

4. CONCLUSIONES

- La ausencia de estudios basados en la comparación de las diferentes técnicas de Higiene Bronquial utilizadas en pacientes con FQ, nos impide establecer con claridad qué técnicas son más efectivas.
- Uno de los aspectos más determinantes en la calidad y esperanza de vida de éstos pacientes, es el diagnóstico precoz de la enfermedad y el tratamiento inmediato tras el conocimiento de la existencia de la misma.
- Las personas que padecen Fibrosis Quística reciben tratamiento de por vida, es pues necesario informar correctamente a los familiares y al propio paciente sobre los diferentes aspectos de la enfermedad en cuestión.
- Lo más recomendable es que el paciente se someta a un tratamiento multidisciplinar, lo más tempranamente posible, en el que se respetarán las preferencias individuales de cada paciente y dónde las técnicas fisioterápicas susceptibles de ser aplicadas a dichos pacientes, se irán introduciendo y variando , según las características del sujeto.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation. Fundación de Fibrosis Quística registro de pacientes 2012. Informe anual de datos 2012. Bethesda. MD: Fundación de Fibrosis Quística; 2013.
2. Organización Mundial de la Salud. La epidemiología genética molecular de la fibrosis quística. Informe de una reunión conjunta de la OMS/ECFTN/ICF(M)A/ECFS. WHO/HGN/CF/WG/04.02. Ginebra, OMS/HGN/CF/WG;; 2004.
3. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rew.* 2013 Marzo; 1;22(127).
4. Lumbada B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic Fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2012; 45(1132-1144).
5. Frizzell RA, Hanrahan JW. Physiology of epithelial chloride and fluid secretion. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(a009563).
6. Van Devanter DR. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Medicine.* 2012; 10(88).
7. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2010. Annual Data Report. Bethesda, MD; 2011.
8. Jain M, Goss HC. Update in Cystic Fibrosis 2013. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* ; 189(10).
9. Wilschanski M. Novel therapeutic approaches for cystic fibrosis. *Discov Med.* 2013; 15(127-33).
10. Hornick DB, Stoltz DA. Cystic Fibrosis Transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking and oportunities for mutation-specific treatment. *Chest.* 2011; 139(1480-1490).
11. Kirk KL, Wang W. A unified view of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gating combining the allosterism of a ligand-gated channel with the enzymatic activity of an ATP-binding cassette (ABC) transporter. *J Biol Chem.* 2011;(286 (12813-12819)).
12. Ikpa PT, Marcel J.C, Bijvelds, de Jonge HR. Cystic Fibrosis: Toward personalizad therapies. *J Bioch Cell Biol.* 2014.

13. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(2 (S86-S102)).
14. Valdivieso AG, Santa Coloma TA. CFTR activity and mitochondrial function. *J List Redox Biol*. 2013 Febrero; 1(190-202).
15. Hunt JF, Wang C, Ford RC. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ABCC7) structure. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Feb; 1;3(2).
16. Cant N, Pollock N, Ford RC. CFTR structure and cystic fibrosis. *J Biochem Cell Biol*. 2014 Jul; 52C(15-25).
17. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional*. 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
18. Quinton PM. Cystic Fibrosis: Lessons from the sweat gland. *Physiology*. 2007; 22(212-225).
19. Button B, Cai LH, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Sheehan JK. A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia. *Science*. 2012; 337(937-941).
20. Dijk FN, Fitzgerald DS. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2012 Dec; 13(4).
21. Trinh NT, Bardou O, Prive A. Improvement of defective cystic fibrosis airway epithelial wound repair after CFTR rescue. *Eur Respir J*. 2012; 40(1390-1400).
22. Chan HC, Ruan YC, He Q. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in reproductive health and disease. *J Physiol*. 2009;(597: 2187-2195).
23. Barrio Gómez MI, García G, Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística. *Anales de Pediatría*. 2009 Julio; 71(3).
24. Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, Anstead M, Farrel PM. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2012 Feb; 129(2).
25. Hurley MN, McKeever TM, Prayle AP, Fogarty AW, Smyth AR. Rate of improvement of CF life expectancy exceeds that of general population-

- Observational death registration study. *J Cyst Fibros.* 2014 Jul; 13(4).
26. Lee TW, Southern KW. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 26(11).
 27. Das RR, Kabra SK, Singh M. Treatment of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *ScientificWorldJournal.* 2013 Dec;(30).
 28. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Delevel Ther.* 2012 Jun; 6(151-61).
 29. Nowobilski R, Wloch T, Plaszewski M, Szczeklik A. Efficacy of physical therapy methods in airway clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *MD.* 2010; 120(11).
 30. Derichs N. Targeting a genetic defect: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(58-65).

6. ANEXOS

6.1 Características de los estudios realizados sobre las técnicas de higiene bronquial (29).

TABLE 1 Characteristics of the analyzed studies

Author(s), year	Subjects	Type of study	Findings	Level of evidence ³³
Jones et al., 2000 ⁸	n = 126: COPD and/or bronchiectasis	SR; MEDLINE, EMBASE, CINAHL; initially 99 trials, finally 7 RCTs analyzed	significant effects of bronchopulmonary hygiene physical therapy on sputum production and radioaerosol clearance in 3 trials; no trials showed significant differences in the effects on pulmonary function between manual (PD, P, S, DC, and FET) vs. mechanical V	1 +/1-
Hess, 2001 ²⁴	n = 1656: 90 COPD (9-47), 546 CF, 216 CB (or bronchitis), 30 B, 26 mixed group (bronchitis, B, CF, asthma), 40 asthma, 387 RDS, 310 postoperative, 8 bronchiolitis	SR; MEDLINE (1966-2000) key words: chest physical therapy, chest physiotherapy, postural drainage, forced expiratory technique, autogenic drainage, high-frequency chest wall compression, flutter device and secretions, positive expiratory pressure and secretions, intrapulmonary percussion, mechanical in-exsufflation and secretions	no meta-analysis on CPT in COPD found; crossover and prospective RCTs included; intervention: P/PD vs. FET/PD, P vs. PD, V vs. positioning, PD/FET, fast/slow P vs. PD/FET, and PD during sleep, PD/ACB/cough, manual and mechanical P; outcome variables: sputum production, spirometry, SaO ₂ , PaO ₂ , arterial blood gases, radioactive aerosol, 6MWD, mucolytic use, antibiotic courses, pulmonary infections, acute exacerbations, atelectasis, dyspnea, length of hospital stay; conclusions: no satisfactory evidence for routine CPT in hospitalized patients; the effect of CPT on long-term outcomes and quality of life in patients with chronic diseases unknown; no evidence for benefit from P + V + PD vs. PD alone; AD is as effective as the ACBT in cleaning secretions and improving lung function; these techniques can be used in patients with stable COPD but the preferences of physical therapists and patients should be considered	1-
McCool et al., 2006 ¹⁹	n = 385: 16 probably COPD (2 groups, 10 ⁶⁵ and 6 ⁶⁷), 241 CF, 28 CF + B, 23 B, and 93 CB and CHF for standard CPT n = 392: 14 with high sputum production due to COPD, CB and B, ⁷³ 321 CF, 50 CB, and 17 B	SR and CPG; CPT, CPT + exercise, AD, PD, P, HFCWD, FET and DC vs. PEP, PEP + FET, HFCC, IPV MEDLINE (1960 to April 2004); search terms: chest physiotherapy, forced expiratory technique, positive expiratory pressure, high-frequency chest compression, insufflation, exsufflation	CPT and FET increase airway clearance as assessed by volume, weight, and viscosity of sputum and clearance of the radioaerosol from the lungs; long-term efficacy unknown; in COPD manually assisted cough alone or in combination with mechanical insufflation was detrimental and should not be used; ⁹⁰ FET recommended, unlike PEP and oscillatory devices; CPT effectiveness in COPD assessed on extremely small groups; ^{66,67} Flutter [®] examined on a group of 14; No difference in sputum volume or FEV ₁ compared with PD + P ⁷³	1- grade of manually assisted cough in COPD: D (not recommended)
Fink, 2007 ⁶⁵	n = 230: 46 (6-30 in single studies) COPD, 135 CF, 28 CF + B, 13 B, and 8 CB	NR; search strategy not known, except key words: forced expiratory technique, directed cough, autogenic drainage	FET, DC, and AD are of similar effectiveness as CPT in CF and COPD; they can be applied by a patient, with periodical control and evaluation; the improvement at least after 4 weeks	4
van der Schans, 2007 ²⁰	n = 254: 132 COPD (8-79 in single studies), 112 CF; 10 mixed groups	NR; 4 studies on COPD (from 1978-1979) key words: chest physical therapy, pulmonary, mucus transport, sputum, cystic fibrosis, airway secretions, cough, huff, postural drainage, autogenic drainage	effectiveness of CPT + IPPB, P, PD, V, DC, exercise, and S assessed; COPD patients with exacerbation did not benefit from CPT; significant influence on sputum volume in a group with CPT (DC or huff, PD, P, and/or S)	4

<p>Fagevik Olsén et al., 2009⁷¹</p> <p>45 eligible, 11 selected for final analysis (7 of crossover design and 4 comparison studies); 5 COPD studies</p>	<p>SR; Cochrane Library (CENTRAL, DARE), PEDro, LILACS, MEDLINE/PubMed, CINAHL, AMED, EMBASE from 1970 (or from inception) to January 2008; RCTs compared Flutter® with: PD/P expiration with the glottis open in a lateral position; PEP and FET vs. PD/FET; pursed-lip breathing vs. relaxation (music); PEP + assisted cough + NIPPV vs. assisted cough/NIPPV; blow bottle vs. CPAP; PEP/abdominal breathing, thoracic expansion, 2 "huffs" vs. FET/PD; PEP, huffs; cough vs. FET/PD/breath exercise/"huffs"/cough; PEP mask vs. placebo PEP mask and PEP mask vs. diaphragmatic breathing</p>	<p>outcome measures: FEV₁, FVC, PEFR, VC, TLC, RV, FRC, TV, FEF_{25-75%}, DLCO, 6MWT, weaning time, mortality, feasibility of PEP, PaO₂, PaCO₂, PtcCO₂, PtcCO₂, SpO₂, SaO₂, sputum volume and weight, sputum production (dry weight) mucociliary clearance, cough, cough difficulty score, days in hospital, dyspnea severity, exercise capacity, fever, acute exacerbation, use of medication;</p> <p>benefits of PEP found in isolated outcome measures in separate studies with a follow-up < 1 month; contradictory effects during long-term follow-up; limited amount of trials with adequate quality; inconclusive data on the effect of PEP in COPD; several types of PEP techniques with varied intensity and duration of treatment and with different outcome measures and follow-up periods</p>	<p>1 +/1-</p>
<p>Tang et al., 2010¹³</p> <p>n = 473 with AECOPD, CPAP, BiPAP, and IPPV if they are part of physiotherapy treatment</p>	<p>SR; CINAHL, MEDLINE, Embase, Cochrane, Expanded Academic Index, Clinical Evidence, PEDro, PubMed, Web of Knowledge and Proquest (inception to September 2007)</p> <p>key words: acute exacerbation, COPD, chest physiotherapy interventions</p>	<p>PEP and IPPV can increase sputum expectoration in AECOPD; moderate evidence that CPT other than P are safe in COPD</p>	<p>1 +/1-</p>
<p>Hill, 2010⁸⁵</p> <p>n = 173; AECOPD</p>	<p>SR; MEDLINE (1950 to February 2009), CINAHL (inception to February 2009), EMBASE (1980-2009), PEDro (inception to February 2009), and the Cochrane Library databases (inception to February 2009); PEDro scale for quality assessment</p> <p>key words: COPD, exacerbation, respiratory insufficiency, therapeutics, physiotherapy, respiratory therapy; outcome variables: resting lung function, sputum weight, volume or clearance of inhaled radiolabeled particles, gas exchange, symptoms, duration of NIPPV and hospitalization</p>	<p>1629 studies retrieved, 5 criteria met; mean PEDro score for RCTs: 5 (SD 4.4 ± 1.1, range 3-6); analyzed interventions: breathing exercises, ACBT, FET, huffing, coughing maneuvers, PD, AD, P and/or V, PEP and oscillatory V, PD + P + deep breathing + huffing vs. PD + deep breathing + huffing; outcomes in single qualified studies: FEV₁ decline after P on 2 consecutive days⁸⁶; V in forward lean sitting + spontaneous coughing vs. positioning in forward lean sitting: increase of sputum volume within 1 hour⁸¹; increase in SpO₂ 30 minutes after V in case of supplementary O₂ on 2 consecutive days⁸¹; nonoscillating PEP mask + assisted coughing, 2 minutes of undisturbed breathing vs. assisted coughing: increased sputum production during intervention and shorter time to wean from NIPPV⁸⁴; optimal medical care + IPV vs. optimal medical care: shorter hospital stay in patients with IPV⁸²</p>	<p>1 +/1-</p>
<p>Abbreviations: 6MWD/T – six-minute walk distance/test, ACB – active cycle of breathing, ACBT – active cycle of breathing techniques, AD – autogenic drainage, AECOPD – acute exacerbation COPD, B – bronchiectasis, BiPAP – bi-level positive airway pressure, CB – chronic bronchitis, CF – cystic fibrosis, CHF – congestive heart failure, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CPAP – continuous positive airway pressure, CPG – clinical practice guidelines, CPT – chest physical therapy, DC – directed cough, DLCO – diffusion lung capacity for carbon monoxide, FEF – forced expiratory flow, FET – forced expiratory technique, FEV₁ – forced expiratory volume in 1 second, FRC – functional residual capacity, HFCC – high-frequency chest compression, HFCWO – high-frequency chest wall oscillation, IPPB – intermittent positive-pressure breathing, IPV – intermittent positive pressure ventilation, IPV – intrapulmonary percussive ventilation, NIPPV – non-invasive positive pressure ventilation, NR – narrative review, P – percussion, PaCO₂ – partial pressure of carbon dioxide, PaO₂ – partial pressure of oxygen in arterial blood, PD – postural drainage, PEFR – peak expiratory flow rate, PEP – positive expiratory pressure, PtcCO₂ – transcutaneous partial pressure of carbon dioxide, PtcCO₂ – transcutaneous oxygen tension measurements, RCT – randomized controlled trial, RDS – respiratory distress syndrome (postextubation), RV – residual volume, S – shaking, SaO₂ – arterial oxygen saturation, SpO₂ – pulse oximeter oxygen saturation, SR – systematic review, TLC – total lung capacity, TV – tidal volume, V – vibration, VC – vital capacity</p>			