



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
"Dr. Dacio Crespo"

**GRADO EN ENFERMERÍA**  
Curso académico (2017-18)

**Trabajo Fin de Grado**

**Evaluación de revisiones sistemáticas del tratamiento de la fibrosis quística**

Alumno/a: Samuel Pelayo López

Tutor/a: Jesús M<sup>a</sup> Andrés de Llano

Julio, 2018

## ÍNDICE

<b>TABLA ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>9</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>Criterios de inclusión.....</b>	<b>10</b>
<b>Criterios de exclusión.....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>Limitaciones.....</b>	<b>32</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>38</b>

## Tabla de abreviaturas:

Abreviatura	Termino
AUDC	Ácido ursodeoxicólico
CDV	Calidad de vida
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística)
DA	Drenaje autógeno
DM	Diferencia de medias
ECA	Estudio clínico aleatorizado
ECM	Enteric coated microspheres
ECT	Enteric coated tablets
FEV1	Volumen Espiratorio forzado en el primer segundo
FQ	Fibrosis quística
FRC	Capacidad pulmonar residual
FVC	Capacidad vital forzada
GIQLI	Índice gastrointestinal de calidad de vida
HRQOL	Health-Related Quality of Life
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
IP	Insuficiencia pancreática
NECT	Non enteric coated tablets
OR	Odds Ratio
PEP	Presión espiratoria positiva
PERT	Pancreatic enzyme replacement therapy
PIVKA-II	Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SP	Suficiencia pancreática
TLC	Capacidad pulmonar total
VNI	Ventilación no invasiva

## Resumen:

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica, hereditaria, transmitida de manera autosómica recesiva, la cual se caracteriza por su afectación multisistémica. En este trabajo se han evaluado diversas revisiones sistemáticas compuestas por trabajos en los cuales fue analizado el impacto de los probióticos, la fisioterapia respiratoria, la ventilación no invasiva, el ácido ursodeoxicólico, los suplementos alimenticios, las enzimas pancreáticas y el ejercicio físico en la fibrosis quística. Para realizar dicha evaluación se seleccionaron las revisiones sistemáticas más novedosas y de la mayor calidad disponible en dichas facetas. La búsqueda de dichas revisiones sistemáticas fue realizada en las bases de datos :tripdatabase y pubmed. La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas fue realizada posteriormente aplicando la plantilla CASPE.

Los probióticos mostraron una disminución en las exacerbaciones pulmonares, la inflamación intestinal y mejorías en la microbiota intestinal. La suplementación nutricional supuso una mejoría en los niveles séricos de vitamina e y k. El ejercicio supuso una mejoría en los picos de VO<sub>2</sub>, en la FEV<sub>1</sub> y en la calidad de vida. El uso de la ventilación no invasiva resultó de posible interés junto a otras técnicas de limpieza de la vía aérea. La fisioterapia respiratoria mejoró la función pulmonar, el desplazamiento y la expulsión de secreciones. El uso del ácido ursodeoxicólico resultó de utilidad en la normalización de los niveles de enzimas hepáticas. Es precisa la realización de más estudios debido a la baja evidencia de algunos de los trabajos que conformaron las revisiones sistemáticas que fueron evaluadas.

Palabras clave: "Tratamiento", "fibrosis quística" y "Revisión sistemática"

## Abstract:

Cystic fibrosis is a monogenic hereditary disease caused by an autosomal recessive mutation which is characterized by its multisystem involvement.

In this presentation were evaluated several systematic reviews composed of studies in which the impact of probiotics, respiratory physiotherapy, non-invasive ventilation, ursodeoxycholic acid, alimentary supplementation, pancreatic enzymes and physical

exercise in cystic fibrosis were analyzed. To execute this evaluation, the most recent and with highest quality systematic reviews were selected. The search for these systematic reviews was done in the databases: triptabase and pubmed. The evaluation of the quality of the systematic reviews was carried out later applying the CASP qualitative checklist.

The probiotics showed a decrease in the pulmonary exacerbations, intestinal inflammation and improvements in the intestinal microbiota. The supplementation supposed an improvement in the serum levels of vitamin E and K. The exercise meant an improvement in the peaks of VO<sub>2</sub>, in the FEV<sub>1</sub> values and in the quality of life. The use of non invasive ventilation may be a useful therapy adjunct to other airway clearance techniques. Respiratory physiotherapy improved lung function and the displacement and expulsion of mucus. The use of ursodeoxycholic acid may be useful for the normalization of liver enzyme levels. Future studies are necessary due to the low evidence of some of the research that was part of the systematic reviews that were evaluated.

Key words: "Treatment", "cystic fibrosis" and "Systematic review".

## INTRODUCCIÓN:

La FQ es una enfermedad monogénica, hereditaria, de afectación multisistémica, transmitida de manera autosómica recesiva y cuya incidencia se estima en 1 afectado por cada 2000-4000 nacimientos dependiendo de la población, según datos extraídos del libro blanco de la fibrosis quística de la federación española de la fibrosis quística(1). Su prevalencia se sitúa entre 1/8.000 y 1/10.000 individuos recién nacidos vivos y siendo habitualmente más grave en la población caucásica, según datos extraídos de orphanet(2).

La enfermedad es causada por mutaciones en la CFTR (3)(4). Este gen se localiza en el cromosoma 7(5).

El conjunto de mutaciones en este gen pueden clasificarse en 5 subgrupos:

**-Clase I:** Esta clase de mutaciones está caracterizada por la ausencia total de la proteína CFTR. Esta ausencia es debida a mutaciones de tipo nonsense, frameshift o splicing.

**-Clase II:** Las mutaciones de esta clase generan proteínas cuyo pliegue resulta inadecuado, dando lugar a una incompleta maduración y a su posterior degradación sin llegar a alcanzar la membrana plasmática

**-Clase III:** Estas mutaciones alteran la regulación del canal CFTR, dando lugar alteraciones en la apertura y cierre de este. Suele deberse a mutaciones missense.

**-Clase IV:** Son mutaciones caracterizadas por una conducción anormal en el flujo de iones de cloruro a través del canal CFTR. Suelen ser mutaciones missense.

**-Clase V:** Son mutaciones que dan lugar a cantidades insuficientes de proteína CFTR funcional.

Clase	Defecto	Efecto sobre el fenotipo
I	Defecto en la síntesis de proteína CFTR	Insuficiencia pancreática grave Afectación respiratoria grave
II	Defecto en el procesamiento de proteína CFTR	Insuficiencia pancreática grave Afectación respiratoria grave Test del sudor positivo y elevado.
III	Defecto en la regulación del canal CFTR	Insuficiencia pancreática grave Afectación respiratoria grave Test del sudor positivo y elevado
IV	Defecto en la conducción de iones en el canal CFTR	Suficiencia pancreática leve Afectación respiratoria grave o moderada Test del sudor en valores límite.
V	Síntesis reducida de proteína CFTR funcional	Suficiencia pancreática leve Afectación respiratoria grave o moderada Test del sudor límite o elevado

Tabla 1

Fuente:(3) Barreiro Martínez T, Marín Soria JL. Fibrosis quística: Detección bioquímica y diagnóstico molecular. Rev del Lab Clin [Internet]. AEBM, AEFA y SEQC. 2015;8(2):82-91. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.labccli.2015.04.002>

La fibrosis quística al presentar una afectación multisistémica, precisa por tanto un abordaje compuesto por gran variedad de terapias y tratamientos. Entre los cuales puedo mencionar:

**Fisioterapia respiratoria:** Las enfermedades pulmonares son la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ(6).Las secreciones purulentas retenidas causan obstrucciones en el flujo del aire y lesiones de las vías respiratorias, siendo por este motivo la fisioterapia respiratoria un tipo de terapia interesante en el abordaje de la patología, la cual tiene como objetivo eliminar la mayor cantidad posible de expectoraciones y conservar el buen estado general(7).Entre los tipos de fisioterapia respiratoria se pueden diferenciar:

- **Drenaje postural:** Es una técnica pasiva en la que mediante la utilización de la acción de la gravedad se busca limpiar los bronquios. Esta técnica consiste en depositar al paciente en una posición en la que se facilite el aflujo de secreciones bronquiales desde las ramificaciones segmentarias a las lobares, de estas a su vez a los bronquios principales y tráquea para acabar finalizando en el exterior(8).

- **Clapping:** Es una técnica en la que mediante el uso de un masaje vibratorio se trata de lograr el desprendimiento de las secreciones bronquiales. Este tipo de fisioterapia respiratoria es realizado produciendo golpes secos, rítmicos y suaves con las manos huecas y las muñecas relajadas. Nunca debe provocar dolor ni realizarse en procesos pulmonares sangrantes.
- **Vibraciones:** Es una técnica cuya finalidad es facilitar que se desprendan las secreciones bronquiales. Esta técnica se realiza colocando la mano en la zona a tratar, siguiendo el movimiento inspiratorio de forma pasiva. En la espiración se van ejerciendo vibraciones en el tórax, las cuales aumentan la presión según va deprimiéndose la caja torácica. Estas vibraciones deben de ser rítmicas y progresivas y ejercer la mayor presión cuando haya salido totalmente el aire.
- **Tos:** El objetivo de esta técnica es desprender y expulsar las secreciones bronquiales, así como aumentar la expansión pulmonar. Esta técnica es realizada mediante una inspiración breve, seguida de una espiración forzada con la glotis cerrada, con el fin de aumentar la presión de aire en los pulmones. Cuando la presión es la necesaria, la glotis se abre y el aire sale con la suficiente fuerza como para arrastrar la obstrucción de los bronquios.
- **Espiración forzada/huffing:** Esta técnica es realizada provocando primero una inspiración que posteriormente será sucedida por la expulsión de dicho aire de forma rápida y alargada. Cuanto más alargada sea la espiración, más recorrido realizarán las excreciones a expulsar.

**Ejercicio en la fibrosis quística:** El ejercicio físico supone un beneficio potencial a nivel pulmonar en la fibrosis quística. El deterioro de la función pulmonar se vio reducido y las tasas de supervivencia aumentadas en aquellos niños que presentaban una condición aeróbica superior. La realización de un ejercicio intenso puede ayudar la eliminación de moco y ejercicios de una intensidad leve como nadar, caminar o trotar pueden ayudar a mejorar la fuerza y resistencia de los

músculos respiratorios. Cabe destacar que el entrenamiento de fuerza puede suponer una mejora en cuanto a fuerza muscular y FEV1 en pacientes afectados.(9)

**Suplementos nutricionales y fibrosis quística** : Consumir una ingesta calórica optima es fundamental para mantener un buen estado de salud en los pacientes con FQ. Este tipo de paciente presenta problemas de malabsorción, exacerbaciones, y problemas de insuficiencia pancreática .Entre el 85 y 90% tienen insuficiencia pancreática exocrina y el 10-15% restante aunque presenten suficiencia pancreática suelen presentar alguna alteración hidroelectrolítica, las cuales se manifiestan por la disminución en la secreción de bicarbonato(10).Esta serie de problemas conlleva la necesidad de la utilización de distintos tipos de suplementos que son utilizados para complementar las necesidades nutricionales de este tipo de pacientes.

**Ventilación no invasiva** : La VNI es una técnica ampliamente aceptada en aquellos que sufren de insuficiencia respiratoria hipercápnica o de hipoventilación nocturna(11). El uso de la ventilación no invasiva en la situación y/o individuos apropiados puede conllevar la mejora de la mecánica pulmonar aumentando el flujo de aire, el intercambio de gases y disminuyendo el trabajo realizado durante la respiración(12).

## JUSTIFICACIÓN:

El paciente con fibrosis quística supone todo un reto para el equipo sanitario encargado de tratarle debido a la afectación multisistémica asociada a esta patología. Es por este motivo que es preciso el realizar una evaluación en la que se analicen revisiones sistemáticas sobre diferentes tipos de terapias de esta patología, tratando de aportar información actual y de calidad sobre algunas de las terapias utilizadas en esta patología.

La labor de enfermería como diría Virginia Henderson consiste en *“asistir al individuo, sano o enfermo, en la realización de aquellas actividades que contribuyen a la salud o a su recuperación, actividades que realizaría por él mismo si tuviera la fuerza, conocimiento o la voluntad necesaria. Todo esto de manera que le ayude a ganar independencia de la forma más rápida posible”*. Con el objetivo de tratar de cumplir esa declaración de intenciones, será preciso que nuestro primer paso sea el obtener la información más novedosa y de mayor calidad sobre el tratamiento de este tipo de pacientes.

Desde una perspectiva individual este trabajo supone para mí una oportunidad única de ampliar mis conocimientos en una enfermedad que he abordado de una manera un tanto tangencial durante mis estudios en esta carrera.

## OBJETIVOS:

Recopilar la información más reciente y de la mayor calidad posible que pueda suponer un foco de interés para el profesional de enfermería como pueden ser temas tales como: el uso de probióticos, suplementos nutricionales, ejercicio físico, ventilación no invasiva (VNI), uso de enzimas pancreáticas, uso de ácido ursodeoxicólico y fisioterapia respiratoria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** Se trata de una evaluación de revisiones sistemáticas.

**Fuentes de datos:** Se efectuó una búsqueda de revisiones sistemáticas en 2 bases de datos (tripdatabase y pubmed).

Se incluyeron aquellas publicaciones del 2015 en adelante con el fin de tratar de aportar información lo más actual posible. La revisión fue realizada en dos idiomas: español e inglés; en dos bases de datos diferentes, las cuales fueron: Pubmed y Tripdatabase. La búsqueda bibliográfica fue realizada entre el día 12/2/2018 y el día 10/4/2018

Las palabras clave que han sido utilizadas han sido: "Treatment", "cysticfibrosis" y "Systematicreview".

De tal forma que se usaron las siguientes cadenas de búsqueda:

PubMed: systematic[*sb*] AND (treatment and cystic fibrosis).

Tripdatabase: treatment and cystic fibrosis.

**Selección de estudios:** Se identificaron un total de 4493 estudios que involucraban los términos "Cystic fibrosis" and "treatment", de los cuales 378 fueron revisiones sistemáticas y solo 12 cumplieron con los requisitos de calidad y temática.

**Extracción de datos:** Los aspectos de interés sobre tratamientos para la fibrosis quística buscados en este TFG son:

- a) Probióticos en la fibrosis quística.
- b) Suplementos alimenticios en la fibrosis quística (suplementos alimenticios hipercalóricos, preparados de vitamina K y E).
- c) El ejercicio físico en la fibrosis quística.
- d) La VNI en la fibrosis quística.
- e) El uso de enzimas pancreáticas en la fibrosis quística.
- f) El uso de ácido ursodeoxicólico en la fibrosis quística.
- g) La fisioterapia respiratoria en la fibrosis quística.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de inclusión:

- Los estudios debían de ser revisiones sistemáticas.
- Los estudios debían tener la mayor calidad posible, siendo igual o superior a 6/10 su puntuación siguiendo los criterios del **anexo1** como mínimo.
- Solamente se seleccionaron estudios realizados en el 2015 y en adelante.

### Criterios de exclusión:

- Los estudios cuyo idioma difiriese del español o el inglés.

## RESULTADOS:

Fueron analizados un total de 12 trabajos, en los cuales se extrajo información sobre:

- Autor, año y revista de publicación.
- País.
- Tipo de estudio y calidad de este.
- Medida de resultado (tomando únicamente los resultados más relevantes).
- Limitaciones.
- Conclusión del trabajo.

### El uso de probióticos en la fibrosis quística:

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Stephanie Van Biervliet et al. 2017 Elsevier Clinical effects of probiotics in cystic fibrosis patients: A systematic review  (Tabla 2) (13)	Australia Bélgica	Revisión sistemática 6/10	6 estudios integrados por un total de 249 participantes.	<p>-La FEV1% presentó un incremento en un estudio (<math>p=0.008</math>). En los otros 2 estudios que midieron este valor no presentó cambios.</p> <p>-El uso de probióticos mejoró significativamente los valores (<math>p=0,003</math>) en el índice de calidad de vida gastrointestinal GIQLI.</p> <p>-El uso de probióticos supuso una ganancia de peso no significativa clínicamente (300g)(<math>p=0.03</math>) en uno de los estudios midieron este valor. En el otro estudio que también midió este valor no fueron encontrados cambios (<math>p=0.95</math>).</p> <p>-No hubo cambios significativos en el IMC(<math>P=0.98</math>).</p> <p>-El uso de probióticos supuso una disminución en la calprotectina fecal en los 3 estudios que midieron este apartado(<math>p=0.003</math>), (<math>p=0.031</math>) y (<math>p&lt;0.001</math>).</p> <p>-Fueron registrados cambios en la microbiota fecal :un aumento significativo en los Bacteroides (<math>p&lt;0.001</math>).</p> <p>-El uso de probióticos mostró una disminución de las exacerbaciones respiratorias en dos de los estudios que midieron dicho valor (<math>p&lt;0.01</math>) y (<math>p=0.02</math>), además registró un descenso de los ingresos hospitalarios (<math>P=0.01</math>).</p>	-Hubo limitaciones en el tamaño de la muestra, la variedad de los probióticos utilizada, el corto seguimiento de los pacientes y la variedad de criterios utilizados para valorar las mejoras clínicas.

-Existe una limitada evidencia de que el uso de probióticos proporciona efectos positivos en la inflamación intestinal, las exacerbaciones pulmonares y la calidad de vida. Fueron manifestados efectos secundarios adversos tras el uso de probióticos en únicamente 4 pacientes.

-Son precisos más estudios futuros.

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Jacqueline L. Anderson et al 2016 Elsevier  Effect of probiotics on respiratory, gastrointestinal and nutritional outcomes in patients with cystic fibrosis: A systematic review (Tabla 3) (14)	Australia	Revisión sistemática 9/10	9 estudios compuestos por un total de 289 participantes	<p>-Disminución significativa de calprotectina fecal (CLP) en 4 de los estudios.</p> <p>-Menor presencia de exacerbaciones pulmonares respecto al grupo de comparación con placebos.</p> <p>-No hubo mejoras significativas en la FEV1.</p> <p>-Hubo un menor número de infecciones del tracto respiratorio superior en el grupo que utilizó probióticos pero la muestra fue demasiado escasa.</p> <p>-El uso de probióticos se asoció a una mejora en la absorción azúcares. No hubo una correlación entre el uso de probióticos y una disminución de las infecciones gastrointestinales.</p> <p>-No hubo cambios significativos en el índice de masa corporal.</p> <p>- No hubo cambios significativos en la calidad de vida.</p> <p>-Se apreció un aumento dentro de la microbiota intestinal de :bacteroidetes, firmicutes y bacteroides.</p>	<p>-Tuvieron acceso a un número limitado de artículos.</p> <p>-Fueron utilizados distintos tipos de probióticos.</p> <p>-Hubo una heterogeneidad alta entre los distintos ECA que impidió la realización de un metaanálisis.</p> <p>-El tiempo durante el cual se realizó un seguimiento de los pacientes fue corto.</p> <p>-Hubo un riesgo sesgo entre poco claro y alto en la mayoría de los dominios clave de los estudios que conformaron la revisión. Pudiendo dar lugar a que la agrupación de datos de estudios de metodología deficiente pudiese sobreestimar el efecto de los probióticos.</p>

-La revisión muestra que el uso de probióticos puede suponer un beneficio potencial traducido en una disminución en las exacerbaciones pulmonares y la inflamación gastrointestinal.

-No fue aportada una evidencia suficiente como para recomendar una cepa concreta y una dosis o frecuencia óptima.

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Anitha Anathan et al. 2016 CrossMark Probiotic supplementation in children with cystic fibrosis— a systematic review (Tabla 4) (15)	ermania	Revisión sistemática 10/10	9 estudios integrados por un total de 275 pacientes.	<p>-El grupo tratado con probióticos disminuyó significativamente la inflamación intestinal, dato reflejado en una disminución de la calprotectina fecal(DM -16.71(IC del 95%,-27.30 a -6.13) p = 0.002; heterogeneidad : <math>\chi^2 = 6.92</math> I<sup>2</sup>=71%</p> <p>- El balance de la microbiota se vio también mejorado con un aumento en firmicutes y bacteroides.</p> <p>- El grupo con probióticos mostró también un descenso en las exacerbaciones pulmonares DM= 0.25(IC del 95%, 0.15 a 0.41) p &lt; 0.00001; heterogeneidad : <math>\chi^2 = 1.46</math> I<sup>2</sup>=32%</p>	<p>-Hubo limitaciones en cuanto a la gran variabilidad de edades presentadas por los pacientes y que la mayoría de los estudios no incluyeron únicamente niños.</p> <p>-Hubo falta de información sobre la gravedad de la enfermedad y el estado pancreático.</p> <p>-La duración de los estudios fue corta en la mayoría de estos.</p>

-La evidencia fue de baja calidad y son precisos nuevos ECA diseñados correctamente.

## El uso de suplementación alimentaria en la fibrosis quística:

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Smyth RL et al. 2017 Cochrane Oral calorie supplements for cystic fibrosis (Tabla 5) (16)	Reino Unido	Revisión sistemática 10/10	3 estudios en los que participaron 131 pacientes.	<p>-No hubo mejoras significativas en las medidas antropométricas de composición corporal, función pulmonar, efectos adversos gastrointestinales o niveles de actividad.</p> <p>- Se observaron moderados beneficios en cuanto a cambios en altura:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-A los 3 meses (DM -0.04 cm (95% IC - 0.36 a 0.29).</li> <li>-A los 6 meses (DM -0.47 cm (95% IC - 1.32 a 0.38).</li> <li>-A los 12 meses (DM 0.06 cm (95% IC - 0.50 a 0.62)</li> </ul> <p>-Se observaron cambios en el peso(kg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A los 3 meses (DM) 0.32 (IC 95% -0.09 a 0.72)</li> <li>-A los 6 meses ( DM 0.47 (IC 95% - 0.07 a 1.02 ).</li> <li>- A los 12 meses DM 0.16 (-0.68 a 1.00)</li> </ul> <p>-Se produjeron mejorías en la ingesta total de calorías(a los 6 meses DM 304.86 Kcal (95% CI 5.62 a 604.10) y a los 12 meses DM 265.70 Kcal (95% IC 42.94 a 488.46).</p> <p>-Se produjeron cambios en la ingesta de grasas(DM 8.85 g/día (95% IC -4.64 a 22.34) a los 12 meses) y proteínas DM 6.82 g/día (95% IC -2.36 a 16.00) a los 12 meses.</p> <p>-La evidencia de efectos adversos fue excesivamente limitada para ser valorados.</p>	-Las evidencias sobre los efectos adversos fueron muy limitadas.

--El suplemento calórico oral no ha mostrado ningún beneficio adicional respecto al aporte único de asesoramiento nutricional y la monitorización en niños con fibrosis quística y una desnutrición moderada. Son precisos futuros estudios.

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Okebuloka Po et al. 2017 Cochrane Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis (Tabla 6) (17)	EEUU Reino Unido	Revisión sistemática 10/10	4 estudios integrados por 141 participantes.	<p>-Los estudios mostraron que el grupo suplementado con preparados compuestos con vitamina E hidrosoluble presentaron una mejoría estadísticamente significativa en los niveles séricos de vitamina E en 1 mes (MD 17.66 (IC 95% 10.59 a 24.74), 3 meses DM 11.61 (IC 95% 4.77 a 18.45) y 6 meses DM 19.74 (IC 95% 13.48 a 26.00).</p> <p>-El suplemento con compuestos liposolubles de vitamina E mostró un incremento estadísticamente significativo en los niveles séricos de vitamina E en 1 mes (DM 13.59 (IC 95% 9.52 a 17.66).</p> <p>-Ningún estudio mostró evidencias de la mejoría en el ratio total de lípidos, en la incidencia de la vitamina E en desordenes relacionados específicamente con la carencia de esta, en la mejora de la función pulmonar y en la calidad de vida.</p>	-Hubo falta de información sobre el proceso de aleatorización y el proceso de cegamiento aplicado en los estudios.

-El suplemento con vitamina E ha mostrado una mejoría en los niveles séricos de vitamina E, no obstante, el riesgo de sesgo pueden condicionar estos resultados. Son precisos futuros estudios.

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Jogannath VA et al. 2017 Cochrane Vitamin K supplementation for cystic fibrosis (Review) (Tabla 7) (18)	EEUU Reino Unido	Revisión sistemática 10/10	2 estudios compuestos por un total de 32 pacientes.	<p>-Los niveles de osteocalcina infracarboxilada mostraron una mejoría estadísticamente significativa tras el uso de suplemento con vitamina K.</p> <p>- La diferencia media al final del ensayo en la osteocalcina infracarboxilada entre los dos grupos de intervención fue -2,20 (IC del 95%: -14,33 a 9,93).</p> <p>- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que utilizaron una dosis de 5 mg/día y los que usaron una de 1 mg/día</p> <p>- Los niveles séricos de vitamina K mejoraron significativamente (P&lt;0.001) con el uso de suplemento logrando, elevar estos a un rango normal. No hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos en los grupos suplementados con 5 mg/día y 1 mg/día DM -4.46 (95% CI -12.65 a 3.73).</p> <p>-Las concentraciones de PIVKA-II se mostraron elevadas antes del uso de suplemento, posteriormente tras el uso de esta 1/3 de los participantes se encontró dentro del rango normal.</p>	<p>-La duración de los estudios fue corta.</p> <p>-La muestra fue pequeña.</p>

-La evidencia fue débil y la muestra escasa pero a falta de futuras evidencias es preciso tener en cuenta las recomendaciones obtenidas.

## El ejercicio físico y la fibrosis quística:

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Radtke T 2017 Physical exercise training for cystic fibrosis (Review) (Tabla 8) (19)	Suiza	Revisión Sistemática 10/10	15 estudios compuestos por un total de 487 participantes	<p><b>-Aeróbico vs no entrenamiento:</b></p> <p>- El pico de VO<sub>2</sub> mostró una mejoría estadísticamente significativa respecto al grupo sin entrenamiento específico DM 8.53 mL/min por kg peso corporal(95% IC 4.85 a 12.21.Un mes después los resultados fueron DM 4.91 mL/min por kg peso corporal(95% IC 1.13 a 8.69), tras 3 meses, DM 9.71mL/ min por kg peso corporal(95% IC 0.86 a 18.56, sin embargo no fueron halladas diferencias significativas en las mediciones a los 6 ( DM 9.51 mL/min por kg peso corporal(95% IC 1.32 a 20.34)) y 18 meses (2.86 mL/min por kg peso corporal (95% IC 9.70 a 15.42)).</p> <p>-La FEV<sub>1</sub>% fue evaluada en 5 estudios, de los cuales 2 aportaron diferencias significativas DM 7.21% (95% IC 2.49 a 11.94, a los 6 meses también se encontró una diferencia significativa (DM 17.17% (95% IC 8.59 a 25.75)).En los otros 3 estudios no fueron encontrados diferencias significativas.</p> <p>-La calidad de vida fue estudiada en 3 estudios, de los cuales 1 de los estudios indico diferencias significativas en HRQOL (DM 0.10(95% IC 0.03 a 0.17) respecto al grupo que no realizaba ejercicio aeróbico.</p> <p><b>-Anaeróbico vs no entrenamiento:</b></p> <p>- El pico de Vo<sub>2</sub> fue estudiado en 3 distintos. En dos de los estudios se reportó que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos después de 3 meses DM 5.54 (95% IC -0.25a 11.34), 1 de los estudios reportó diferencias significativas a los 6 meses DM 17.70 mL/min por kg peso corporal (95% IC 5.98 a 29.42) y no fueron encontradas diferencias significativas a los 18 meses(DM 11.59 mL/min por kg peso corporal (95% IC -1.02 a 24.20) y (MD 9.26 mL/min por kg peso corporal(95% IC -4.26 a 22.78).</p> <p>-La FEV<sub>1</sub> fue medida en 3 estudios, de los cuales 2 reportaron diferencias significativas y 1 de estos reportó diferencias significativas a los 3 (DM 11.11%(95% IC 5.16 a 17.06)), 6 (DM 19.51% (95% IC 10.57 a 28.45)) y 18 meses (DM 17.01% (95% IC 6.27 a 27.75).</p> <p>-La calidad de vida fue examinada en 2 estudios, reportando falta de evidencias significativas (DM 1.30 (95% CI -11.55 a 14.15) y (DM 0.03 (95% IC -0.04 a 0.10).</p> <p><b>-Aeróbico + Anaeróbico vs no entrenamiento:</b></p> <p>-La Vo<sub>2</sub> fue estudiada en 3 estudios, siendo reportadas diferencias significativas en solo 1 de ellos (DM 2.04 mL/min per kg peso corporal (95% IC 0.08 a 4.00)).</p> <p>-La FEV<sub>1</sub> fue examinada en 4 estudios distintos sin llegar a reportarse diferencias significativas respecto al grupo que no realizó ejercicio.</p> <p>-La calidad de vida fue medida en 3 estudios distintos y no se mostraron diferencias significativas en las escalas utilizadas para valorar dicho parámetro.</p>	-El tamaño de la muestra fue pequeño y el seguimiento corto.

-Los beneficios de incluir ejercicio físico en el cuidado de los pacientes dependerán del tipo de ejercicio y la duración de este, y aunque la evidencia de su beneficio sea baja, no existen efectos adversos que desalienten su uso.  
-Son precisos más estudios.

## El uso de la ventilación no invasiva en la fibrosis quística:

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Moran F et al. 2017 Cochrane Non-invasive ventilation for cystic fibrosis NIV (review) (Tabla 9) (20)	Australia Irlanda Reino Unido	Revisión sistemática 10/10	10 estudios integrados por un total de 191 pacientes.	<p><b>NIV en la limpieza de la vía aérea:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-No fue medida la mortalidad en ningún estudio,</li> <li>- No fueron medidos los desórdenes en el sueño.</li> <li>- En 3 estudios fue medida la calidad de vida y en los 3 estudios se estudió la fatiga pero solo 1 de los estudios aportó datos analizables mostrando que no hubo diferencia (DM -6.00 (95% IC 13.27 a 1.27)), en los otros 2 estudios se reportó una menor fatiga en uso del NIV respecto a la fisioterapia respiratoria.</li> </ul> <p><b>NIV durante la ventilación en el descanso nocturno:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-No fue reportada la mortalidad.</li> <li>- La calidad de vida fue analizada en un único estudio mostrando que no había diferencia significativa en los síntomas torácicos entre el uso de NIV y oxígeno(DM 3.0(95% IC -15.73 a 21.73), ni en la disnea transitoria (DM 1.4(95% IC - 0.29 a 3.09), tampoco hubo una diferencia significativa en cuanto a síntomas torácicos entre la NIV y la ausencia de esta(DM 7.00 (95% IC-11.73 a 25.73) y si que lo hubo cuando se valoró la disnea transitoria( DM 2.90 (95% IC 0.71 a 5.09).</li> <li>-Los desórdenes en el sueño fueron medidos en un único estudio. Los resultados fueron la ausencia de diferencias significativas entre el uso de oxígeno y de la NIV, en la escala Epworth (DM 00.0 (95% IC -5.57 a 5.57)) y en la Pittsburg (DM 00.0 (95% IC - 2.62 a 2.62)). Entre el uso de el NIV y la ausencia de este dio como resultado nuevamente la ausencia de diferencias significativas en ambas escalas ( (DM 00.0 (95% IC -5.07 a 5.07) y (DM -1.0% (95% IC -4.04 a 2.04).</li> </ul> <p><b>NIV durante el ejercicio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-No fue analizada ni la calidad de vida, desórdenes del sueño en los estudios.</li> </ul>	-Uno de los estudios fue formulado en forma de resumen, omitiendo datos sobre la aleatorización y la recogida de datos.

-El uso de ventilación no invasiva puede ser una terapia útil unida a otras técnicas de limpieza de la vía aérea en pacientes con FQ. Son precisos estudios a largo plazo para determinar los efectos clínicos de esta terapia en este tipo de pacientes.

## El uso de las enzimas pancreáticas y la fibrosis quística:

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
UshaRaniSo maraju et al. 2016 Cochrane Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis (Tabla 10) (21)	Costa Rica India	Revisión sistemática 10/10	13 estudios compuestos por un total de 512 participantes.	<p><b>-Peso:</b> - El peso fue analizado en 11 estudios diferentes de los cuales únicamente 4 proveyeron datos analizables:  <b>-ECM vs tableas no entéricas con cimetidine(NECT):</b>  Fue un estudio en el que participaron 12 pacientes sin mostrarse resultados estadísticamente significativos ( DM 0.40 kg (95% IC -0.10 a 0.90).  <b>-ECM vs ECT:</b> Estuvo formado por 41 participantes se mostró un incremento en el peso este no fue estadísticamente significativo( DM 0.32 kg (95% IC -0.03 a 0.67)</p> <p><b>-ECM(Creon®) vs otro tipo de ECM:</b> Fue analizado en 3 estudios no encontrándose ninguna diferencia significativa DM 0.00 kg (95% CI -0.28 a 0.28)</p> <p><b>-ECM vs TPE:</b> Un único estudio analizo esta comparativa sin diferencias significativas(no fueron aportados los datos al estudio).</p> <p><b>-ECM VS otros compuestos de cubierta entérica:</b> Un único estudio comparó la ECM con otras preparaciones y no fueron reportados cambios estadísticamente significativos y otro estudio comparó la ECM con comprimidos entéricos con forma de gránulos reportando un aumento de peso estadísticamente significativo (Ninguno de estos estudios aportó sus cifras).</p> <p><b>-Diferencias en las dosis:</b> No se encontraron diferencias en la ganancia de peso.</p> <p><b>-Altura:</b> - ECM vs otras preparaciones con recubrimiento-entérico: Fue medido en un único estudio, sin encontrar diferencias entre ambos. No fueron aportados detalles en el estudio.</p> <p><b>-ICM:</b> -ECM vs otras preparaciones de recubrimiento entérico: No fue medido en los estudios.</p>	<p>-No hubo ningún estudio que cumpliera los requisitos de inclusión en el que se analizase el PERT vs placebo.  - Los estudios utilizados son de corta duración.  - No hubo datos completos sobre el estado nutricional, la calidad de vida, las deficiencias de vitaminas o el número de días en el hospital.</p>

-Existen evidencias limitadas de que las microesferas con recubrimiento entérico suponen un beneficio.

- No hay evidencias sobre los beneficios a largo plazos, así como de sus posibles perjuicios.

-No hay evidencias sobre las dosis relativas de enzimas necesarias. Tampoco hay evidencias en cuanto al tiempo óptimo para comenzar el tratamiento y variaciones basadas en el tamaño de las comidas.

## La fisioterapia respiratoria y la fibrosis quística:

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Louise Warnock et al.  2015  Cochrane  Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis (Review) (Tabla 11) (22)	Reino Unido	Revisión sistemática 10/10	8 estudios integrados por 96 participantes	<p><b>Expulsión de secreciones:</b> Fue observada en 5 estudios, siendo únicamente medido el peso del esputo en 2. Los resultados fueron 23-30 g de esputo expulsado durante el uso de fisioterapia respiratoria mientras que durante las jornadas sin esta terapia fue únicamente 6g la cantidad expulsada.</p> <p><b>-Tasa de transporte de mucosidad evaluada por trazadores radiactivos:</b> En 5 estudios se utilizó esta medida, encontrando en 4 de los estudios (40 participantes) un aumento de los trazos radiactivos comparados con el periodo de control siendo el resultado más llamativo que el drenaje con percusión y vibraciones resultó un 8.4% mejor que durante el periodo de control (95% IC 2.4 a 14.5; P = 0.017).</p> <p><b>-Función pulmonar:</b> Fue analizada en 4 estudios. Se registró en uno de los estudios una reducción significativa en los valores de FEV1 (P = 0.028) Y FEF25-75 (P = 0.03) después del uso del flutter. También fue reportada una mejoría significativa tras el uso del PEP (P &lt; 0.05) y tras el uso del PEP + AD (P &lt; 0.02)</p> <p><b>-TLC y FRC:</b> Fue medido en dos estudios, encontrándose en solo uno mejoras significativas en la FRC tras el uso de PEP, pero que rápidamente retornaron a sus valores originales después de la intervención.</p> <p><b>-Preferencia de los pacientes:</b> Un 50,1% de los pacientes manifestaron que el placebo les resultaba mejor y un 35.3% manifestaron que les resultó molesto</p>	-La mayoría de los artículos que formaron parte de la revisión tenían algún tipo de problema de diseño que podrían afectar a la confianza de los resultados.

-Fueron encontradas evidencias de que ayuda en el transporte de moco, sin embargo no hay datos sobre los efectos a largo plazo de este tratamiento

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
McCormack P et al. 2016 Cochrane Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis (Tabla 12) (23)	España Reino Unido	Revisión Sistemática 10/10	7 estudios que involucraron 208 pacientes.	-No hubo diferencias estadísticamente relevantes entre el drenaje autógeno y el resto de técnicas de aclaramiento de la vía aérea en ninguno de los parámetros valorados. -El drenaje autógeno es escogido por encima del drenaje postural y la percusión por parte de los pacientes.	-Los estudios en su mayoría eran de una calidad entre baja y muy baja.

-No hubo diferencias significativas respecto a otras técnicas de aclaramiento de la vía aérea y son precisos más estudios para, son precisos futuros estudios de mayor duración.

Autor, Año, revista	País	Tipo de estudio, calidad	Sujetos y origen	Medida de resultado	Limitaciones
Cheng K et al. 2017 Cochrane Ursodeoxy cholic acid for cystic fibrosis-related liver disease(Review) (Tabla 13) (24)	Reino Unido	Revisión Sistemática 10/10	4 estudios que involucraron un total de 118 participantes	<p><b>-Reducción de las enzimas hepatocelulares elevadas:</b> Se evaluó este resultado de tres maneras diferentes (todas con una calidad de evidencia muy baja): normalización de cualquier enzima hepática informada, odds ratio (OR) 0,09 (IC del 95%: 0,01 a 1,24), normalización de todas las enzimas hepáticas informadas (OR no estimable, ya que no hubo participantes en ninguno de los dos ensayos ) y la normalización de enzimas hepáticas individuales (OR de menos de uno para tres de cuatro enzimas, pero los IC fueron muy amplios)</p> <p><b>-Índices nutricionales:</b> En el único estudio en el que hubo registros se produjo una DM de -0.9 kg pero un una baja calidad de evidencia ( IC del 95% - 1.94 a 0.14).</p> <p><b>-Desarrollo de la hipertensión portal :</b> Fue informada en las ECAs que formaron la revisión con un seguimiento de 6 meses, en los que ninguno de los participantes desarrolló hipertensión portal.</p> <p><b>-Mejora de la excreción biliar:</b> Fue informado en un solo estudio, el cual no mostro cambios significativos en la excreción biliar.</p>	

-Existen pocos ensayos que evalúen la efectividad del ácido ursodeoxicólico y por ello no hay evidencia suficiente para justificar su uso en el tratamiento rutinario de la fibrosis quística.

## DISCUSIÓN:

### El uso de probióticos en la fibrosis quística:

**Volumen de la evidencia:** Han sido revisadas un total de tres revisiones sistemáticas de una calidad entre media y alta, las cuales han sido compuestas por un total de 24 estudios.

**Pacientes:** La revisión sistemática de Stephanie Van Biervliet et al. contó con un total de 249 pacientes cuya edad no fue valorada y de los cuales 14 no completaron el estudio. La revisión de AnithaAnathan et al. contó con un total de 275 pacientes en los que solo fueron valorados pacientes cuya edad fuese menor de los 18 años y finalmente Jacqueline L.Anderson et al. valoraron en su revisión un total de 289 pacientes cuya edad estaba situada entre los 2 y los 44 años. El total de participantes que formaron parte del conjunto de las 3 revisiones sistemáticas fue de 813 .

**Consistencia entre estudios:** Fue correcta en tres de los apartados valorados. El uso de probióticos está asociado a una disminución de la calprotectina fecal, cambios en la microbiota intestinal y disminuciones en el número de exacerbaciones respiratorias en las 3 revisiones.

En el resto de parámetros hubo heterogeneidad y algunos parámetros fueron medidos únicamente en una de las revisiones sistemáticas.

**Estimación de sesgos:** En el estudio Stephanie Van Biervliet et al. hubo importantes limitaciones debido al escaso tamaño de la muestra, la variedad de los probióticos utilizada, el corto seguimiento y la variedad de criterios utilizados para valorar las mejoras clínicas.

En la revisión de AnithaAnathan et al. 4 de los 6 ECA que formaron la revisión presentaron alguna debilidad en la metodología: en 4 ECA la ocultación de la asignación no estaba clara, 2 ofrecieron información insuficiente sobre la secuencia de aleatorización y el riesgo de sesgo por desgaste fue alto en 2.

Finalmente la revisión de Jacqueline L.Anderson et al fue compuesta por estudios de variable calidad metodológica debido a que los 6 ECA no aportaron información suficiente como para que fuera realizada una valoración correcta. Esta revisión además contó con un riesgo entre poco claro y alto en 2 de los ECA, debido a la

cantidad de retiros. La presencia de datos incompletos en los resultados y falta de análisis por intención de tratar. Todos los estudios excepto uno contaron con un riesgo poco claro de sesgo respecto a factores de confusión debido a la notificación inadecuada de posibles factores de confusión variable y/o distribución desigual entre los grupos.

**Precisión de las estimaciones:** Escasa, debido al corto seguimiento de los estudios y en las revisiones sistemáticas de Jacqueline L.Anderson et al. y Stephanie Van Biervliet et al.

**Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:** Fueron comprobados en las 3 revisiones cambios significativos en la microbiota intestinal y una disminución significativa en los niveles de calprotectina fecal y de las exacerbaciones pulmonares.

**Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:** Debido a la limitada evidencia de los ECA que conformaron las revisiones sistemáticas, la validez externa y la aplicabilidad de las evidencias resultan dudosas.

**Balance coste-beneficio-riesgo:** Los efectos adversos reportados por las revisiones sistemáticas fueron muy limitados y los beneficios en ciertos apartados significativos pero son precisos más estudios para poder recomendar el uso de probióticos.

El coste no fue valorado en ninguna de las revisiones.

**Estimación del impacto de futuros estudios:** Son precisos más estudios en los que se analicen las distintas cepas y dosis de probióticos y cuya duración sea más extensa.

#### [El uso de suplementos alimenticios en la fibrosis quística:](#)

**Volumen de la evidencia:** Fueron evaluadas 3 revisiones sistemáticas compuestas por un total de 9 estudios.

**Pacientes:** En la revisión sistemática de Smyth RL et al. se valoró un total de 3 estudios compuestos por un total de 131 pacientes, en los cuales 2 de los estudios incluyeron niños.

En la revisión de Okebuloka Po et al. se valoró un total de 4 estudios con un total de 141 pacientes y en los que en 2 de los estudios fueron analizados niños entre los 6

meses y los 14.5 años y en los otros 2 estudios fueron analizados pacientes cuya edad no fue especificada.

En la revisión de Jogannath VA et al. se valoraron únicamente un total de 2 estudios que fueron compuestos por un total de 32 participantes. En dichos estudios uno analizó un grupo de pacientes cuya edad oscilaba entre los 8 y 18 años y un segundo estudio analizó una población de edad superior.

**Consistencia entre estudios:** Las tres revisiones sistemáticas analizan diferentes tipos de suplementos nutricionales y por ende existe una gran heterogeneidad entre ellos.

En la revisión de Smyth RL et al la heterogeneidad entre los distintos estudios en los que pudo ser medida se mantuvo baja.

En la revisión de Okebuloka Po et al. los estudios presentaron una heterogeneidad alta con la excepción de una única comparación (Comparison 2 Fat-soluble vitamin E supplementation versus control, Outcome 1 Serum vitamin E levels).

En la revisión de Jogannath VA et al. no fue valorada la heterogeneidad entre los estudios debido a que solo fueron valorado dos, sin embargo es posible destacar que los resultados de ambos estudios reportaron un aumento en los niveles séricos de vitamina K y un descenso de la osteocalcina descarboxilada.

**Estimación de sesgos:** En la revisión sistemática de Smyth RL et al. el riesgo de sesgo fue poco claro en un estudio, nulo en ninguno de los parámetro en otro y bajo en el tercer estudio que conformo esta revisión.

En la revisión de Okebuloka Po et al. tres de los cuatro estudios presentaron un riesgo de sesgo poco claro, mientras que el cuarto estudio componente de esta revisión mostró un riesgo bajo de sesgo.

En la revisión de Jogannath VA et al. los dos estudios utilizados presentaron un riesgo de sesgo poco claro.

**Precisión de las estimaciones:** En la revisión sistemática de Smyth RL et al. la calidad de la evidencia fue moderada en cuanto a los resultados en los cambios en peso o altura, mientras que en el resto de los parámetros medidos fue baja.

En la revisión de Okebuloka Po et al. la calidad de la evidencia pudo verse afectada debido entre otros motivos, a una ausencia de ciertas garantías por parte de los estudios que la conformaron. No existió garantía por parte de los estudios de que todas las personas gozaron de las mismas oportunidades de estar en cualquiera de

los grupos, de que los resultados fuesen informados a los participantes y de los motivos que condujeron a los abandonos.

En la revisión de Jogannath VA et al. la calidad de la evidencia fue baja.

**Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:** En la revisión sistemática de Smyth RL et al. la intensidad del efecto fue bajo en todos los parámetros medidos

En la revisión de Okebuloka Po et al. se reportó un efecto significativo en los niveles séricos de vitamina E tras el uso de suplemento.

En la revisión de Jogannath VA et al. se reportó una mejoría en los niveles de vitamina K y un descenso en los niveles de osteocalcina descarboxilada. No fueron registradas diferencias significativas entre el tratamiento con 1 mg/día y 5 mg/día.

**Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:** Los resultados obtenidos en la revisión sistemática de Smyth RL et al. son aplicables únicamente a pacientes entre los 2 y 15 años de edad. La energía total y la ingesta de macronutrientes fue evaluada en esta revisión mediante el uso de diarios, los cuales no fueron devueltos en algunos casos, pudiendo afectar esto a la validez externa de los resultados.

En la revisión de Okebuloka Po et al. la duración de los estudios que la compusieron fue bastante limitada, siendo el de mayor duración únicamente un seguimiento de seis meses, lo cual puede ser una limitación para la aplicabilidad general.

En la revisión de Jogannath VA et al. la ausencia en los ensayos incluidos de cualquier evaluación de parámetros relacionados con la coagulopatía, el crecimiento o la mejora de la calidad de vida como resultado del uso de suplemento con vitamina K supuso una limitación a la integridad general y, en última instancia, la generalización de la evidencia para la población más amplia con FQ. . Del mismo modo, la corta duración y el limitado seguimiento de los ensayos incluidos no permitieron sacar conclusiones sobre los beneficios a largo plazo y sobre los posibles perjuicios de la administración de suplementos con vitamina K.

**Balance coste-beneficio-riesgo:** En la revisión sistemática de Smyth RL et al. los beneficios fueron muy modestos y los efectos adversos fueron registrados en pequeña cantidad y con una evidencia baja. Este tratamiento no supone un beneficio respecto al asesoramiento y control nutricional y por tanto es prescindible.

En la revisión de Okebuloka et al. los beneficios fueron significativos en cuanto valores séricos de vitamina E y los efectos adversos fueron escasos con lo que este tipo de suplemento puede resultar útil para paliar la falta de vitamina E.

En la revisión de Jogannath VA et al. la evidencia fue débil y la muestra escasa pero a falta de efectos adversos es posible considerar que este suplemento puede ser útil en aquellos pacientes con FQ y carencias de vitamina K.

El coste de los tratamientos no fue registrado salvo en la revisión Smyth RL et al., cuyo costo era alto (£1124 por año en Reino Unido).

**Estimación del impacto de futuros estudios:** Son precisos estudios futuros en los que se evalué el efecto de suplementos calóricos de proteína oral en el manejo de pérdidas agudas de peso en pacientes con FQ. Es preciso también la realización nuevos estudios que determinen la dosis óptima de suplemento con vitamina E en paciente con FQ y carencias de esta, así como la relación de este tipo de suplemento con la función pulmonar y el estado nutricional.

### El ejercicio físico y la fibrosis quística:

**Volumen de la evidencia:** En la revisión de Radtke T et al. fueron analizados un total de 15 estudios.

**Pacientes:** Los 15 estudios abarcaron un total de 487 participantes.

**Consistencia entre estudios:** La heterogeneidad no pudo ser medida en la mayoría de la mayoría de los parámetros analizados y en aquellos en los que pudo ser medida dio como resultado una heterogeneidad alta salvo en una única comparativa en la que la heterogeneidad fue baja.

**Estimación de sesgos:** El riesgo de sesgo por cegamiento en los estudios que conformaron esta revisión sistemática fue poco claro, entre otros motivos porque era imposible propiciar un cegamiento en los participantes. En tres estudios no fue ofrecida información que pudiera orientar sobre la posibilidad de que existiera un riesgo de sesgo por desgaste, en otros tres estudios cuya duración fue extensa el riesgo de este sesgo fue considerado alto y finalmente en 6 estudios, el riesgo de sesgo fue catalogado como bajo. El riesgo de sesgo en la aleatorización fue catalogado como dudoso debido a la falta de datos sobre esta en 10 estudios, alto en 2 estudios y bajo en los 3 estudios restantes. Finalmente mencionar que el riesgo de sesgo por la publicación selectiva de resultados fue bajo en siete estudios

**Precisión de las estimaciones:** Las estimaciones son de dudosa validez debido a que las modalidades y duraciones de entrenamiento fueron heterogéneas, a veces

de muy corta duración y se combinaron con tratamientos adicionales tales como fisioterapia intensiva, rehabilitación nutricional y tratamiento antibiótico intravenoso en los estudios intrahospitalarios a corto plazo. Cabe destacar que también fue reportado que la mayoría de los estudios mostraron deficiencias metodológicas considerables basadas en la evaluación de la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane utilizada para evaluar la revisión. Finalmente mencionar que aunque el tamaño del efecto para algunas de las medidas de resultado de esta revisión fue estadísticamente significativo, el significado clínico de estos resultados permanece abierto a interpretación.

**Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:** Existe una evidencia de baja calidad de que el entrenamiento físico aeróbico, anaeróbico o una combinación de ambos pueda producir efectos positivos sobre el VO<sub>2</sub> pico, FEV<sub>1</sub> y HRQoL. Finalmente mencionar que aunque el tamaño del efecto para algunas de las medidas de resultado de esta revisión fue estadísticamente significativo, el significado clínico de estos resultados permanece abierto a interpretación.

**Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:** La mejora del pico de VO<sub>2</sub> es de relevancia clínica. El entrenamiento físico debe realizarse durante al menos seis semanas, con ejercicios durante un tiempo inicialmente tolerable, por lo menos durante 20 o 30 minutos, a una intensidad del 55% al 64 % de la frecuencia cardíaca máxima, de tres a cinco días a la semana .

Los estudios en esta revisión reclutaron poblaciones mixtas con respecto a la edad, el género, la gravedad de la enfermedad y la estabilidad y por ello los resultados tienen cierta aplicabilidad a la población general de FQ. Sin embargo, debido al pequeño número y heterogeneidad de los estudios incluidos, no se pudo deducir si los efectos producidos en los diferentes tipos de entrenamiento con diferente nivel de supervisión del entrenamiento podían ofrecer beneficios distintos y si los efectos pudieran variar entre los diferentes subgrupos por edad, género o gravedad de la enfermedad.

**Balance coste-beneficio-riesgo:** El ejercicio es totalmente recomendable porque aunque la evidencia de su beneficio sea limitada, no posee coste, ni efectos adversos.

**Estimación del impacto de futuros estudios:** Son precisos más estudios de alta calidad y mayor duración, con el fin de determinar el impacto en la salud que las

distintas variantes de entrenamiento (tipo, frecuencia, intensidad o duración entre otros.) pueden ofrecer a los pacientes con FQ.

### La ventilación no invasiva y la fibrosis quística:

**Volumen de la evidencia:** Se ha revisado una única revisión sistemática la cual estuvo compuesta por un total de 10 estudios.

**Pacientes:** La revisión de Moran F et al. contó con un total de 10 estudios integrados por un total de 191 pacientes.

**Consistencia entre estudios:** La heterogeneidad entre los estudios fue baja o no fue posible de valorar entre todos los estudios que conformaron la revisión salvo en una comparación (Comparison 2 NIV in overnight ventilation compared to oxygen) ( $I^2 = 87\%$ ).

**Estimación de sesgos:** El cegamiento solo pudo ser aplicable a los evaluadores. En el resto de los dominios la mayoría de los estudios presentó una posibilidad de sesgo poco clara, manifestando únicamente un bajo riesgo de sesgo en la prueba de las seis semanas. En la asignación al azar solo un estudio manifestó un bajo riesgo, mientras que el resto presentó un riesgo poco claro de sesgo. Finalmente cabe mencionar que el riesgo de sesgo fue bajo respecto al riesgo de sesgo por desgaste.

**Precisión de las estimaciones:** Las evidencias sobre la NIV a largo plazo son limitadas y los resultados de los estudios que evaluaron el soporte respiratorio nocturno difieren de los obtenidos por la revisión sistemática, pudiendo provocar que las estimaciones en esos apartados puedan resultar insuficientes.

**Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:** No hubo diferencias significativas en las comparaciones analizadas en esta revisión sistemática.

**Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:** La revisión de Moran F et al. contó con estudios que cubrían todos los rangos de edad y gravedad de la enfermedad, sin embargo la validez externa puede verse comprometida debido al hecho de que seis de los ensayos de la revisión solo evaluaban la eficacia de una sesión de tratamiento único de la VNI y no estudian la eficacia o la seguridad a más largo plazo de la VNI.

**Balance coste-beneficio-riesgo:** Los efectos adversos fueron escasos pudiendo concluir que a pesar de la limitada evidencia la VNI, esta puede resultar un complemento a otras técnicas de limpieza de la vía aérea. No fue analizado el costo de la terapia.

**Estimación del impacto de futuros estudios:** Son precisos estudios de control aleatorizados para evaluar los efectos de la VNI a largo plazo, tanto en la limpieza de la vía aérea como a la hora de evaluar su efecto asociado con el ejercicio.

### El uso de enzimas pancreáticas y la fibrosis quística:

**Volumen de la evidencia:** La revisión de Somaraju UR et al (21) comparó un total de trece estudios.

**Pacientes:** Los trece estudios abarcaron un total de 512 participantes.

**Consistencia entre estudios:** La heterogeneidad entre los estudios fue baja o imposible de valorar entre todos los estudios que conformaron la revisión salvo en una de las comparaciones (ECM versus ECT) ( $I^2 = 73\%$ ).

**Estimación de sesgos:** Existió un alto riesgo de sesgo en el cegamiento en 4 de los estudios. También hubo un alto riesgo de sesgo por falta de datos en 4 estudios, ocho de los estudios mostraron un alto riesgo de sesgo por ser informes selectivos y siete estudios presentaron un alto riesgo de sesgo por la posibilidad de que estuviesen condicionadas por compañías farmacéuticas. También hubo sesgo dudoso en la aleatorización y un alto riesgo de sesgo de desgaste

**Precisión de las estimaciones:** La revisión incluyó únicamente trece estudios con un riesgo de sesgo dudoso en la aleatorización, también hubo un alto riesgo de sesgo de desgaste. Los estudios utilizados fueron de una duración excesivamente corta como para sacar conclusiones a largo plazo y además no existen evidencias sobre la gravedad de la insuficiencia pancreática de los pacientes estudiados, dando lugar a que la precisión de estas estimaciones pueda ser insuficiente.

**Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:** No hubo diferencias estadísticamente significativas salvo por el uso de ECM respecto a ECT y NECT. Fueron reportadas disminuciones en la frecuencia de las heces, en el dolor abdominal y en la excreción de grasa fecal estadísticamente significativas en

comparación con la ECT y una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de las heces cuando se comparó con NECT con antiácidos.

**Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:** Existieron limitaciones importantes debido a que no se encontró ningún estudio que cumpliera con los criterios de inclusión que pudiera compararse con las diferentes preparaciones de PERT; por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones sobre la eficacia relativa de PERT en comparación con placebos. Otro factor identificado en esta revisión fue la falta de pruebas para muchos resultados que probablemente sean importantes para los pacientes con FQ y los médicos en la evaluación de una respuesta al tratamiento. No hubo datos completos en ámbitos como: el estado nutricional (solo algunos datos sobre el peso), la calidad de vida, las deficiencias de vitaminas o el número de días en el hospital. Los estudios incluidos fueron todos de corta duración, provocando que no se pudieran evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento. Además, no hubo información respecto a la gravedad de la enfermedad en los participantes (en términos de función pulmonar o grado de insuficiencia pancreática), por lo que no se puede comentar la efectividad relativa de la PERT en los diferentes grupos de pacientes. Esto también limita la generalización de la evidencia para todos los grupos de pacientes. Finalmente, con la excepción de dos estudios, los estudios incluidos fueron relativamente antiguos.

**Balance coste-beneficio-riesgo:** Existe una falta de evidencia sobre los beneficios y riesgo a largo plazo del tratamiento y el coste no fue señalado en ningún estudio. Estos motivos hacen que su recomendación sea cuestionable.

**Estimación del impacto de futuros estudios:** Son precisos más estudios que aclaren el efecto y riesgos a largo plazo de este tratamiento, su relación con diferentes ingestas alimenticias y la relación entre las dosis y los efectos que provoca.

### [La fisioterapia respiratoria en la fibrosis quística:](#)

**Volumen de la evidencia:** Fueron analizados un total de 13 estudios entre las dos revisiones sistemáticas que fueron evaluadas.

**Pacientes:** Los trece estudios abarcaron un total de 314 participantes.

**Consistencia entre estudios:** En la revisión sistemática de Louise Warnock et al. (22) la heterogeneidad entre resultados impidió la realización de un metaanálisis, En la revisión sistemática de McCormack P et al. (23) no fue posible combinar los datos de los múltiples análisis debido a que no fue posible realizar una evaluación de heterogeneidad.

**Estimación de sesgos:** En la revisión sistemática de Louise Warnock et al. todos los estudios menos uno mostraron un riesgo dudoso de sesgo en la aleatorización. Esto se debe a que no aportaron información sobre el proceso de aleatorización. El cegamiento no fue tomado en cuenta en esta revisión como una fuente posibles sesgos debido a que es imposible que sea aplicado a los pacientes y el riesgo de sesgo por desgaste fue bajo.

La revisión sistemática de McCormack P et al. el riesgo de sesgo en la aleatorización fue dudoso en cuatro de los estudios y en los tres restantes bajo. En el cegamiento, el riesgo de sesgo de cinco de los estudios fue bajo y en los dos restantes, poco claro y el riesgo de sesgo por desgaste fue bajo.

**Precisión de las estimaciones:** En la revisión sistemática de Louise Warnock et al. los estudios incluyeron un número pequeño de participantes y hubo una gran heterogeneidad de tratamientos y medidas de resultado informadas, imposibilitando el agrupar resultados. Cabe destacar también que en esta revisión los participantes y terapeutas no pudieron ser cegados.

La revisión sistemática de McCormack P et al. mostró un conjunto de estudios en los que excluyendo una única excepción, todos mostraron un bajo nivel de evidencia. Esta baja evidencia se debe a la falta de cegamiento en pacientes, el bajo número de participante y la falta de claridad en los estudios.

**Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:** No hubo diferencias significativas en prácticamente ninguno de los estudios analizados en la revisión de Warnock et al. y tampoco fueron halladas diferencias significativas entre el drenaje autógeno y otras técnicas de aclaramiento de la vía aérea.

**Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:**

En la revisión sistemática de Louise Warnock et al. los estudios que fueron analizados se caracterizaron por su brevedad, dando lugar a un desconocimiento en los efectos a largo plazo. Los estudios de esta revisión además se caracterizaron porque la población reclutada estuvo conformada por niños, adolescentes y adultos,

en los que la edad mínima fue 9.8 años, esto genera que extrapolar los hallazgos encontrados deba realizarse con precaución en el caso de la población pediátrica más joven.

La revisión sistemática de McCormack P et al. incluyó representantes adultos y niños, en un rango de edad que variaba entre los 7 y 63 años y con un rango de gravedad de la enfermedad amplio. La duración de los estudios también abarcó distintas extensiones. Cabe destacar que la aplicabilidad de los hallazgos mostrados puede verse limitada debido a que algunos de los estudios utilizados fueron realizados hace 18 años y puede que los datos ofrecidos por estos estén obsoletos.

**Balance coste-beneficio-riesgo:** No fueron encontradas evidencias suficientes como para sugerir que la fisioterapia respiratoria supone un beneficio en la eliminación de moco y que el drenaje autógeno puede constituir una alternativa más económica a otras técnicas de limpieza de la vía aérea.

**Estimación del impacto de futuros estudios:** Son precisos más estudios en ambos casos.

#### El ácido ursodeoxicólico y la fibrosis quística:

**Volumen de la evidencia:** Una única revisión sistemática compuesta por un total de 4 estudios que involucraron un total de 137 participantes.

**Pacientes:** Los 4 estudios que compusieron la revisión de estuvieron integrados por un total de 118 participantes cuyas edades estaban comprendidas entre los 4 y los 32 años.

**Consistencia entre estudios:** La heterogeneidad de los estudios fue entre moderada y grande.

**Estimación de sesgos:** Los 4 estudios que conformaron la revisión de fueron descritos como aleatorizados, sin embargo únicamente uno de ellos describió dicho proceso y solamente ese pudo ser juzgado como de bajo riesgo de sesgo en esta faceta. Los tres estudios restantes fueron considerados de riesgo dudoso.

El riesgo de sesgo en los estudios fue calificado como incierto en tres de los estudios, el cuarto estudio restante presento un riesgo de sesgo bajo en esta faceta.

El riesgo de sesgo por desgaste fue bajo en 2 de los estudios, impreciso en uno y alto en otro de los estudios que conformaron la revisión. Finalmente cabe mencionar

que el riesgo de sesgo de otro tipo fue calificado como alto en un estudio, bajo en dos e incierto en el estudio restante.

**Precisión de las estimaciones:** La evidencia fue baja en todos los parámetros evaluados.

**Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:** El uso del AUCD no registró ningún cambio significativo en ninguno de los parámetros medidos, salvo por un pequeño descenso en los niveles de enzimas hepáticas.

**Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:** Resulta de gran dificultad sacar conclusiones debido al pequeño número de participantes y a que varios resultados clínicamente significativos no fueron evaluados en ninguno de los estudios que conformaron la revisión. Cabe mencionar también que la medición del peso de los pacientes no es la mejor medida para determinar el estado nutricional de estos. Por todos estos motivos mencionados, su validez externa y aplicabilidad queda en entredicho.

**Balance coste-beneficio-riesgo:** El uso del AUCD es relativamente económico frente a otros tratamientos utilizados en la FQ, sin embargo las evidencias sobre su efectividad no son concluyentes y no puede ser recomendado este tratamiento hasta que no sean realizados más estudios que justifiquen su uso.

**Estimación del impacto de futuros estudios:** Son precisos futuros estudios en los que se defina claramente la población diana, en los que sean separados los pacientes en función de si presentan alguna enfermedad hepática o no. Finalmente, cabe mencionar que son precisos estudios cuya duración sea más larga.

## LIMITACIONES:

- La revisión ha sido realizada por un único revisor lo que ha provocado que no haya podido haber comparación en la extracción de resultados. Una revisión sistemática completa hubiera precisado la revisión ciega de 2 – 3 investigadores con unos criterios consensuados.
- Solo han sido utilizados revisiones sistemáticas omitiendo estudios que no hayan sido recopilados en estas y que pudieran aportar información útil en alguno de los parámetros analizados.
- No se ha tenido acceso a artículos de la denominada literatura gris.
- No se han tenido en cuenta estudios cuyo idioma no fuera el inglés o el español, omitiendo de esta forma artículos de posible interés.

## CONCLUSIONES:

Tras la realización de esta evaluación de revisiones sistemáticas se obtienen las siguientes conclusiones:

**Primero:** Es de vital importancia a la hora de realizar un trabajo de investigación el lograr separar la información de calidad de la gran cantidad de información que no ofrece garantías de esta.

**Segundo:** El uso de probióticos en pacientes con FQ se asocia a una disminución de la inflamación intestinal, un disminución de los dolores abdominales, cambios positivos en la microbiota intestinal, una disminución de las exacerbaciones pulmonares y de los ingresos hospitalarios.

**Tercero:** El uso de los distintos tipos de suplementos en el tratamiento de la FQ proporciona un aumento en el peso, ingesta calórica, niveles séricos de vitamina e y vitamina k.

**Cuarto:** El ejercicio físico incrementa el pico de VO<sub>2</sub>, la FEV<sub>1</sub> y la calidad de vida.

**Quinto:** La VNI supone un beneficio por la disminución de disneas transitorias y síntomas torácicos y trastornos del sueño. Su uso, puede ser útil junto a otras técnicas de limpieza de la vía de la aérea.

**Sexto:** Existen evidencias limitadas de que las microesferas con recubrimiento entérico suponen un beneficio respecto a los formatos sin recubierta entérica, en el tratamiento con enzimas pancreáticas.

**Séptimo:** Existen evidencias modestas de que el uso de ácido ursodeoxicólico ayuda a normalizar los niveles de las enzimas hepáticas.

**Octavo:** La fisioterapia respiratoria ayuda en la expulsión de secreciones y en la función pulmonar.

**Noveno:** Son precisos futuros estudios debido a la baja evidencia de la mayoría de los resultados obtenidos en las revisiones sistemáticas.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Federación Española de Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2002 [Consultado 14/2/2018]. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/31.pdf>
2. Orpha.net [Internet]. Paris: Orphanet; Pr Gabriel Bellon (actualizado Abril 2006, citado el 20/02/2018) Disponible en [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=586&Ing=ES](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=586&Ing=ES)
3. Barreiro Martínez T, Marín Soria JL. Fibrosis quística: detección bioquímica y diagnóstico molecular. Rev del Lab Clínico [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado el 20/02/2018]; 8(2):82-91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888400815000367?via%3Dihub>
4. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. UpToDate. Mallory, GB: UpToDate Inc. (Citado el 04/03/2018.) <http://www.uptodate.com>
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science [Internet]. 1989 Sep 8 [Citado el 04/03/2018]; 245(4922):1059–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2772657>
6. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell [Internet]. 1993 Jul 2 [Citado el 04/03/2018]; 73(7):1251–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7686820>
7. Mercado Rus, Marisé. Manual de fisioterapia respiratoria. 2ª edición. C/Arboleda, 1.28220 Majadahonda (Madrid). Ediciones Ergon; 2003.

8. Garrido M, Sebastián B, Muñoz H, Martín Gutiérrez. Fisioterapia respiratoria en fibrosis quística | eFisioterapia [Internet]. [citado el 04/03/2018]. Disponible en: <https://www.efisioterapia.net/articulos/fisioterapia-respiratoria-fibrosis-quistica>.
9. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. Paediatr Child Health [Internet]. abril de 2010 [citado el 10/03/2018];15(4):213-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455465>.
10. Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med [Internet]. noviembre de 2017 [citado el 10/03/2018];23(6):556-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28991007>
11. Escobar H, Sojo A. Fibrosis quística. [citado 14/03/2018]; Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10-FQ.pdf>
12. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax [Internet]. 1 de mayo de 2009 [citado el 14/03/2018];64 Suppl 1(Suppl 1):i1-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406863>.
13. Van Biervliet S, Declercq D, Somerset S. Clinical effects of probiotics in cystic fibrosis patients: A systematic review. Clin Nutr ESPEN [Internet]. abril de 2017 [citado el 20/03/2018];18:37-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132736>

14. Anderson JL, Miles C, Tierney AC. Effect of probiotics on respiratory, gastrointestinal and nutritional outcomes in patients with cystic fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros* [Internet]. marzo de 2017 [citado el 20/03/2018];16(2):186-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693010>
15. Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with cystic fibrosis—a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 30 de octubre de 2016 [citado el 20/03/2018];175(10):1255-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27576473>
16. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 4 de mayo de 2017 [citado el 20/03/2018];5:CD000406. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470972>
17. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. En: Okebukola PO, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado el 24/03/2018]. p. CD009422. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489958>
18. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. En: Jagannath VA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado el 24/03/2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008482.pub4>.
19. Radtke T, Nolan SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 28 de junio de 2015 [citado el 24/03/2018];(6):CD002768. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116828>

20. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 20 de febrero de 2017 [citado el 24/03/2018];2:CD002769. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218802>
21. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. En: Somaraju UR, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado el 10/4/2018]. p. CD008227. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310479>
22. Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 21 de diciembre de 2015 [citado el 10/4/2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001401.pub3>
23. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 6 de octubre de 2017 [citado el 10/4/2018];10:CD009595. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984368>
24. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related liver disease: a systematic review. J R Soc Med [Internet]. 1997 [citado el 10/4/2018];90 Suppl 31(Suppl 31):6-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204005>.

## ANEXOS:

### ANEXO. Plantilla CASPE para una Revisión Sistemática

**A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?**

**Preguntas "de eliminación"**

**1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?**

**PISTA:** Un tema debe ser definido en términos de

- La población de estudio.
- La intervención realizada.
- Los resultados ("outcomes") considerados.

**2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?**

**PISTA:** El mejor "tipo de estudio" es el que

- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.
- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.

**¿Merece la pena continuar?**

**Preguntas detalladas**

**3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?**

**PISTA:** Busca

- Qué bases de datos bibliográficas se han usado.
- Seguimiento de las referencias.
- Contacto personal con expertos.
- Búsqueda de estudios no publicados.
- Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.

**4 ¿Crees que los autores de la revisión han calidad de los estudios incluidos?**

**PISTA:** Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)

**5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?**

**PISTA:** Considera si

- Los resultados de los estudios eran similares entre sí.
- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.
- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.

**B/ ¿Cuáles son los resultados?**

**6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?**

**PISTA:** Considera

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

**7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?**

**PISTA:** Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

**C/ ¿Son los resultados aplicables en tu medio?**

**8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?**

**PISTA:** Considera si

- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.
- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.

**9 ¿Se han considerado todos los resultados?**

**10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?**

- Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.