

Universidad San Jorge

Grado de Fisioterapia

Proyecto Final

En niños preescolares con fibrosis quística,
¿ Influye la adherencia al tratamiento
fisioterapéutico en la frecuencia de las
exacerbaciones ?
Estudio de cohorte prospectivo

Autor del proyecto: Cloé BERNAL

Director del proyecto: Beatriz HERRERO CORTINA

Labenne, 17 de mayo de 2021

DECLARACIÓN DEL ALUMNO

Este trabajo constituye parte de mi candidatura para la obtención del título de Grado en Fisioterapia de la Universidad San Jorge y no ha sido entregado previamente (o simultáneamente) para la obtención de cualquier otro título.

Este documento es el resultado de mi propio trabajo, excepto donde de otra manera esté indicado y referido.

Doy mi consentimiento para que se archive este trabajo en la biblioteca universitaria de Universidad San Jorge, donde se puede facilitar su consulta.

Firma

Fecha

El 17 de mayo de 2021



DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer especialmente a mis padres, sin lo cuales no podría haber realizado esta carrera, hicieron todo lo posible para que pudiera elegir la voz que me convenía. Gracias a ellos, por su apoyo incondicional desde casi 22 años, por confiar en mi y haberme permitido aprender dentro de las mejores condiciones posibles.

Gracias a los profesores que me han enseñado la base de la fisioterapia y que luego me han transmitido el deseo de ser mejor cada día como profesional. Gracias por haberme enseñado el mundo que es la fisioterapia.

Agradezco a Bea, por sus consejos, por haberme guiado, aconsejado y por haber respondido a mis innumerables dudas a lo largo de este trabajo de fin de grado.

Gracias a mi fantástica y excepcional clase, con la cual estos cuatros años, no habrían sido tan increíbles.

Agradezco a mis amigos de la universidad por todos los momentos pasados, estudiando, bailando, cantando, estudiando, hablando, comiendo, jugando, estudiando, riendo, bebiendo, preguntándonos que caerá en el examen o quien nos lleva a la universidad, y todos los momentos que nos quedan pasar.

Gracias a mi novio, por su amor, su apoyo, su confianza, durante estos dos últimos años. Gracias por ser una persona maravillosa.

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 5 |
| ABSTRACT | 6 |
| 1. TÍTULO DEL PROYECTO | 7 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 8 |
| <u>JUSTIFICACIÓN</u> | 9 |
| <u>HIPÓTESIS</u> | 10 |
| <u>OBJETIVOS</u> | 11 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODO | 11 |
| <u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u> | 11 |
| <u>ASPECTOS ÉTICOS</u> | 12 |
| <u>PARTICIPANTES Y PROCEDIMIENTO</u> | 13 |
| <u>VARIABLES</u> | 14 |
| <u>CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL</u> | 16 |
| <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u> | 16 |
| <u>CONTROL DE CALIDAD METODOLÓGICO</u> | 17 |
| 4. DISCUSIÓN | 17 |
| <u>RESULTADOS ESPERADOS</u> | 17 |
| <u>DISCUSIÓN</u> | 18 |
| <u>FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</u> | 21 |
| 5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS | 22 |
| 6. CONCLUSIÓN | 23 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 24 |
| 8. ANEXOS | 29 |

RESUMEN

Introducción : En personas con FQ, el 80% de mortalidad esta relacionado con trastornos pulmonares. Por lo tanto, la fisioterapia respiratoria es esencial a la hora de eliminar las secreciones. Sin embargo sus beneficios depende en gran medida de la adherencia. Para la población pediátrica de menores de 6 años, son los padres que se encargan de realizar las sesiones de fisioterapia torácica y por lo tanto que están a cargo de la adherencia al tratamiento de su niño.

Objetivo : Valorar el impacto de la adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos preescolares con FQ sobre los episodios de exacerbación.

Métodos : Se realizara un estudio de cohorte, prospectivo, observacional. Se reclutara niños con diagnósticos de fibrosis quística entre 2 y 6 años seguidos en el Centro Hospitalario Universitario Pellegrin. El estudio se desarrollara sobre 2 años.

Se evaluara la adherencia de los padres con un cuestionario compartido digitalizado periódico. Los dos grupos se determinaran al final del estudio : los padres adherentes $\geq 65\%$ del tratamiento fisioterapéutico de sus hijos o $< 65\%$.

La variable primaria es los episodios de exacerbaciones medida con los criterios modificados de Fluch et al. y la necesidad de un tratamiento antibiótico adicional.

Las variables secundarias son la función pulmonar evaluada con el índice de depuración pulmonar, la calidad de vida medida con el CFQ-R modificado, y los días de hospitalización.

Resultados esperados : Esperaremos encontrar una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de adherencia $\geq 65\%$ frente al grupo de adherencia $< 65\%$ para cada una de la variables, al final de los 2 años.

Conclusión : La adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos preescolares con FQ, es fundamental para el mantenimiento de la función pulmonar, de la calidad de vida, y el manejo de los episodios de exacerbación y de las estancias hospitalarias.

Palabras claves : fibrosis quística, adherencia, fisioterapia, niños preescolares, exacerbaciones

ABSTRACT

Introduction : In people with CF, 80% of mortality is related to lung disorders. Therefore, respiratory physiotherapy is essential to clear secretions. However, its benefits are largely dependent on adherence. For the paediatric population under 6 years of age, it is the parents who are in charge of performing the chest physiotherapy sessions and therefore who are in charge of their child's adherence to treatment.

Objective : To assess the impact of parental adherence to physiotherapy treatment of their preschool children with CF on exacerbation episodes.

Methods : A prospective, observational, prospective cohort study will be conducted. Children diagnosed with cystic fibrosis between 2 and 6 years of age followed at the Pellegrin University Hospital Centre will be recruited. The study will be conducted over 2 years.

Parental adherence will be assessed with a periodic digitalised shared questionnaire. The two groups will be determined at the end of the study : parents adherent $\geq 65\%$ of the physiotherapeutic treatment of their children or $< 65\%$.

The primary outcome is episodes of exacerbations measured by the modified criteria of Fluch et al. and the need for additional antibiotic treatment.

Secondary outcomes are lung function assessed with the lung clearance index, quality of life measured with the modified CFQ-R, and days of hospitalisation.

Expected results : We would expect to find a statistically significant difference in the $\geq 65\%$ adherence group versus the $< 65\%$ adherence group for each of the outcomes at the end of 2 years.

Conclusion : Parental adherence to physiotherapy treatment of their preschool children with CF is essential for the maintenance of lung function, quality of life, and the management of exacerbation episodes and hospital stays.

Keywords : cystic fibrosis, adherence, physiotherapy, preschool children, exacerbations

ABREVIATURAS

FQ : Fibrosis Quística

TCA : Técnicas de Desobstrucción de las Vías Respiratorias

LCI : Índice de Aclaramiento Pulmonar

MBW : Lavado de Respiración Múltiple

CRF : Capacidad Residual Funcional

CEV : Volumen Espiratorio Acumulado

CFQ-R : Cuestionario para los padres sobre la Fibrosis Quística – Revisado

PEP : Presión Espiratoria Positiva

HFCWO : Dispositivo de Oscilación de Alta Frecuencia de la Pared Torácica

1. TÍTULO DEL PROYECTO

En niños preescolares con fibrosis quística, ¿ Influye la adherencia al tratamiento fisioterapéutico en la frecuencia de las exacerbaciones ? Estudio de cohorte prospectivo.

2. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la patología genética, autosómica-recesiva, mas común en la población caucásica. Mas de 70 000 persona viven con ella en el mundo y se añaden 1000 casos cada año ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Una mutación del gen regulador transmembrana (CFTR), en el cromosoma 7, modifica la actividad de los canales de cloruro y sodio ⁽¹⁾⁽³⁾. Es una enfermedad multisistémica progresiva, que afecta a las células productoras de moco y de sudor, siendo los pulmones los mas afectados ⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

El moco espeso y pegajoso que se produce en los pulmones, reduce el aclaramiento mucociliar, provocando su retención y desencadenando obstrucciones de las vías respiratorias ⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾. El acúmulo de secreciones facilita la presencia de infección e inflamación crónica de la vía aérea, a través de colonizaciones bacterianas ⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾. Y a su vez, contribuyen a daños graves e irreversibles de las vías respiratorias y afectación de la función pulmonar ⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾. El 80% de la mortalidad, en pacientes con FQ, esta relacionada con problemas pulmonares ⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Por lo tanto, la eliminación de las secreciones es crucial en el tratamiento de esta patología ⁽²⁾⁽⁶⁾.

La medicación, las terapias de inhalación y la fisioterapia respiratoria permiten ayudar a la eliminación de las secreciones pulmonares ⁽⁶⁾. La fisioterapia respiratoria tiene un papel importante en el manejo de la FQ, es esencial para optimizar el estado respiratorio y evitar la progresión de la enfermedad ⁽⁶⁾⁽⁸⁾. Se suele empezar inmediatamente tras el diagnostico de FQ ya que sus objetivos son de controlar las infecciones gracias a la limpieza de las vías respiratorias y la reducción de la inflamación ⁽⁶⁾⁽⁸⁾. Se utilizan diferentes técnicas para la eliminación de la mucosidad como las técnicas de desobstrucción de las vías respiratorias (TCA) ⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁹⁾. Mantener las vías aéreas limpias a través de las técnicas de drenaje de secreciones permite mejorar la ventilación, reducir la resistencia de las vías respiratorias y ralentizar la progresión de la enfermedad ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

En relación a la evidencia, no hay una técnica de desobstrucción de las vías respiratorias que destaque, con lo cual el fisioterapeuta tiene que adaptar y elegir un régimen de técnicas individualizado a cada persona ⁽⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹¹⁾. Se debe realizar 2 sesiones diarias de fisioterapia torácica ⁽¹²⁾⁽¹³⁾. El número de sesión puede subir hasta 3 o 4 durante episodios de exacerbaciones ⁽¹²⁾.

Dado que la FQ afecta a los pacientes de manera multisistémica, necesitan un tratamiento complejo además de las técnicas de drenaje de secreciones que incide en los aspectos de la enfermedad que se manifiesta en cada individuo ⁽¹¹⁾. La medicación diaria puede incluir la toma de 40 hasta 50 pastillas, hasta 2 horas de terapias inhalatorias, además de las sesiones de fisioterapia respiratoria en casa o en la consulta, que requieren como mínimo 15 a 30 minutos cada una ⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾.

Gran parte del tratamiento se puede realizar y auto gestionar en casa ⁽¹⁵⁾. Requiere mucho tiempo, se vuelve muy agotador y se inmiscuye en la rutinas familiares, por eso se requiere organización por parte de las familias además de seguir cumpliendo las exigencias de la vida cotidiana ⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾.

Se ha calculado entre 2 y 4 horas, o entre 108 y 180 minutos, diarios, según los estudios, el tiempo necesario para realizar la integralidad del tratamiento pautado a las personas con FQ ⁽⁴⁾⁽¹⁴⁾.

La adherencia a los tratamientos para las personas que padecen FQ se vuelve complicado por el tiempo que se necesita para completarlos ⁽⁴⁾. Sin embargo, los beneficios de los tratamientos diarios de FQ dependen en gran medida de ella ⁽¹⁴⁾. A través de las mejoras en las terapias farmacológicas, nutricionales y fisioterapéutica, estos beneficios han permitido mejorar el pronóstico aumentando la esperanza de vida media a 37 años frente a 28 hace dos décadas ⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

Justificación

La falta de adherencia a la medicación contribuye a un mayor riesgo de estancia hospitalaria, al aumento de su duración y de los episodios de exacerbaciones pulmonares, y la pérdida de la función pulmonar, siendo las principales razones de muerte prematura en los pacientes con FQ ⁽³⁾⁽⁴⁾.

Briesacher et al. demostraron que la adherencia al tratamiento disminuía de 60% el riesgo de hospitalización, y disminuía los episodios de exacerbaciones que requieren terapia intravenosa ⁽¹⁸⁾.

La evidencia actual evalúa la adherencia de los tratamientos en su conjunto, cierto que estudien el efecto de la fisioterapia respiratoria, pero de lo que sabemos, la adherencia a esta última y sus beneficios aislados del resto de los tratamientos, ha sido raramente analizado ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾.

Algunos autores la han estudiado en una población muy amplia de edad, entre 0 y 31 años, con un periodo de seguimiento de 12 o 13 meses como máximo ⁽³⁾. Otros estudios evaluaron la adherencia a las técnicas de drenaje de secreciones con sujetos entre 11,2 años y 23,1 años, en estos tres protocolos el periodo de estudio vario entre 1 a 16 meses ⁽³⁾.

Para la población pediátrica, la adherencia a estas rutinas de larga duración es una preocupación para las familias, y sobre todo para los padres con niños pequeños con FQ ⁽³⁾. Un estudio piloto sobre una población pediátrica, mostro que 50% de los padres dijeron que eran los únicos encargados de iniciar y aplicar la fisioterapia respiratoria, 45% declararon que compartían esta responsabilidades con su hijo y 5% que el niño era siempre el responsable ⁽¹⁹⁾. En más de 50% de los casos son los padres los que tienen toda la responsabilidad de administrar el tratamiento fisioterapéutico, y que son responsable de la adherencia.

Ninguno estudio, de lo que sepamos, ha estudiado la adherencia en una población pediátrica en la cual los padres son el principal responsable de la realización de la fisioterapia. Y que efecto tendrá la adherencia de los padres en el tratamiento de sus hijos con FQ.

El propósito de este estudio será ampliar el conocimiento de los beneficios de la adherencia de los padres en el tratamiento de sus hijos que sufren FQ. La importancia de este conocimiento se debe a que el grupo de edad que será estudiado, necesita la asistencia completa y la ayuda optima de un adulto para la realización de su tratamiento.

Hipótesis

La adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico influye en la frecuencia de exacerbaciones en niños preescolares con FQ.

Objetivos

Objetivo primario

Valorar el impacto de la adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos preescolares con FQ sobre los episodios de exacerbación (criterios modificados de Fluch et al) durante un seguimiento prospectivo de 2 años (20).

Objetivos secundarios

- Analizar el impacto de la adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos preescolares con FQ sobre los días de hospitalización, durante un seguimiento prospectivo de 2 años.
- Detectar el impacto de la adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos preescolares con FQ sobre la calidad de vida (CFQ-R modificado), durante un seguimiento prospectivo de 2 años (21).
- Evaluar el impacto de la adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos preescolares con FQ, sobre la función pulmonar (LCI obtenido con MBW), durante un seguimiento prospectivo de 2 años (22).

3. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se realizará un estudio de cohorte prospectivo, observacional y analítico. Tendrá en cuenta las directivas STROBE Statement, checklist de los elementos que tendremos que encontrar en este protocolo de investigación.

A lo largo de 3 meses, se reclutará niños con diagnósticos de fibrosis quística, seguidos en el Centro de Recursos y Competencias en Fibrosis Quística Pediátrica, del Centro Hospitalario Universitario Pellegrin de Bordeaux, cuyos padres están interesados en el efecto del cumplimiento de la adherencia al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos ⁽²³⁾⁽²⁴⁾.

La recopilación de datos se realizará una vez los tutores legales de los niños hayan firmado el consentimiento informado [ANEXO 1]. El periodo de seguimiento durante el estudio será de 2 años.



A continuación, se presenta el flow chart esquematizo del desarrollo del estudio :

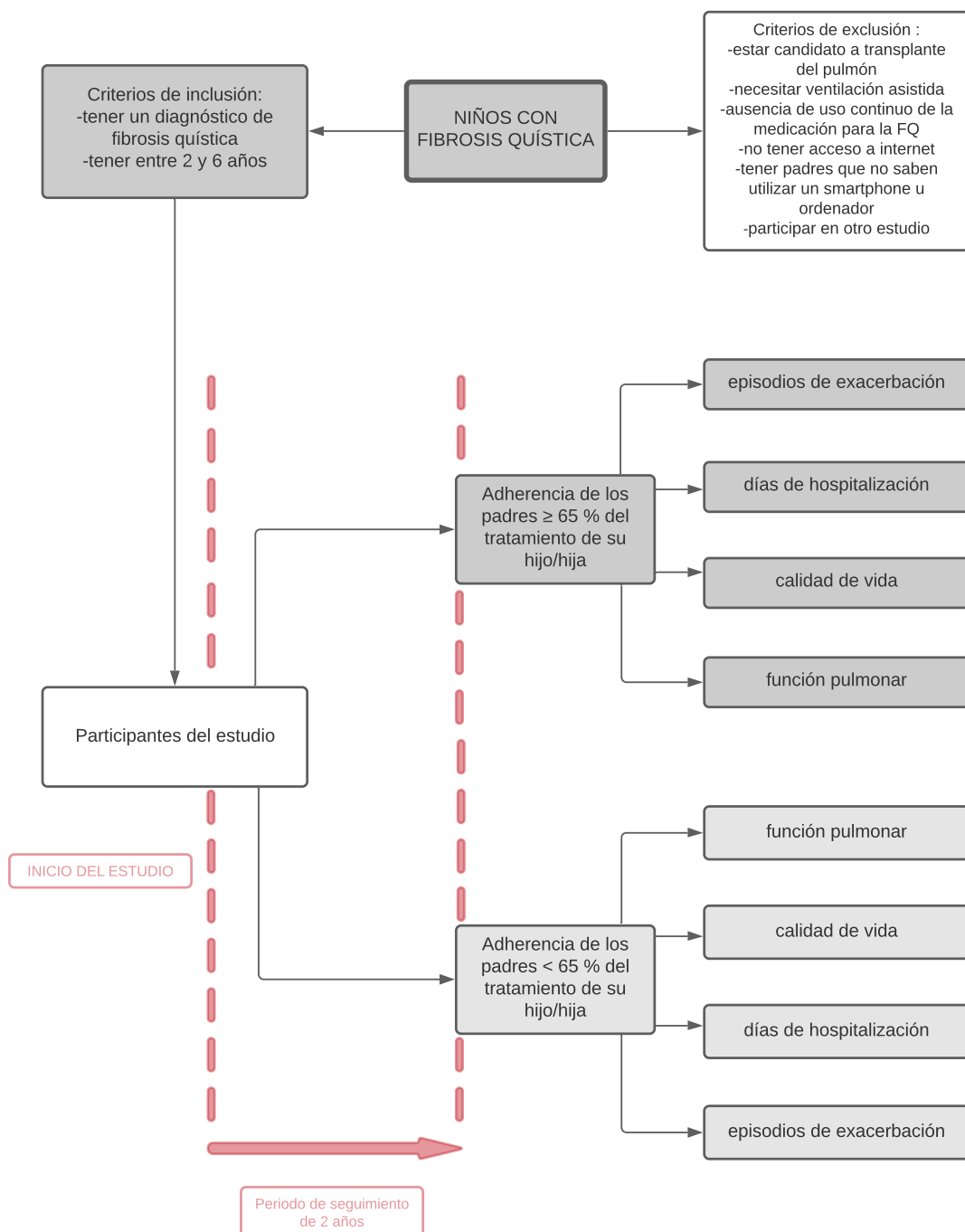


Figura 1 : diseño del estudio

Aspectos éticos

Antes de que pudiese empezar el estudio, tendrá que pasar y estar aprobado por el comité de ética del CHU de Bordeaux ⁽²⁵⁾. La totalidad del protocolo se llevara a cabo respetando los

principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki elaborada por la Asociación Médica Mundial ⁽²⁶⁾. Se comunicará el desarrollo del estudio a los participantes. Una vez informados, podrán firmar el consentimiento informado de manera voluntaria para la protección de sus datos.

Participantes y procedimiento

Los criterios de inclusión serán, tener un diagnóstico de fibrosis quística según el informe de consenso de la Fundación de Fibrosis Quística y tener entre 2 y 6 años ⁽²³⁾.

Estar candidato a un trasplante, necesitar ventilación asistida, que sea mecánica invasiva o no invasiva, la ausencia de uso continuo de medicación específica para la FQ, no tener acceso a internet, tener padres que no saben utilizar un Smartphone u ordenador y participar en otro estudio, se considerarán factores de exclusión (figura 1).

En nuestro estudio se pretende relacionar el impacto de la adherencia con variables clínicas relevantes en esta población. Una buena adherencia se considerará aquellos padres que cumplen al mínimo el 65% de su prescripción médica de fisioterapia. Estudios anteriores han estimado la adherencia a la fisioterapia respiratoria entre 33%-91% ⁽⁴⁾⁽¹⁴⁾. Incluiremos dentro de la fisioterapia, todas las técnicas de drenaje de secreciones, instrumentales y no-instrumentales.

Para determinar el grupo expuesto y no expuesto, tendríamos que esperar el final del estudio y evaluar el 65% de adherencia al tratamiento de los padres de cada uno de los participantes.

La adherencia de los padres se evaluará a través de un cuestionario compartido digitalizado, al que tendrán acceso a través del Smartphone y del ordenador. Los investigadores también tendrán un acceso en tiempo real a las respuestas semanales de los padres. Al final de cada semana, rellenarán dos preguntas generales con respecto al cumplimiento de la fisioterapia. Serán preguntas breves, muy sencillas de responder, y no les llevará más de 5 minutos en hacerlo. Las cuestiones serán las siguientes [ANEXO 2]:

-¿Cuántas veces habéis realizado la fisioterapia torácica esta semana?

-¿A cuántas sesiones de fisioterapia para el manejo de la FQ ha acudido su hijo/hija esta semana?

Recibirán un email cada domingo para recordarle de rellenar el cuestionario.

Un número de teléfono estará a disposición de los padres para cualquier duda.

Se enviará un correo electrónico a todos los padres de cada uno de los participantes si surgen cambios en el procedimiento del protocolo.

Variables

Al inicio del estudio se registrará variables basales como el genotipo de CFTR, posibles patógenos de las vías respiratorias, y la composición de la familia.

Variable primaria

La variable primaria será el número de exacerbación durante el periodo de seguimiento de dos años que desarrollan los niños, tanto en casa como en el hospital. El número de exacerbación es una variable válida y fiable a la hora de comparar intervención fisioterapéutica ⁽²⁷⁾. Es una variable que se utiliza con frecuencia en los ensayos sobre FQ ⁽²⁸⁾ debido a que las exacerbaciones pulmonares tienen un papel importante en la pérdida de función pulmonar y en la supervivencia ⁽²⁰⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.

En este estudio se definirá el número de exacerbación gracias a un conjunto de signos y síntomas, siguiendo los criterios modificados de Fluch et al. para las exacerbaciones pulmonares ⁽²⁰⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. Estos parámetros han sido validado por el Grupo de Consenso Europeo ⁽²⁰⁾. Se define en la necesidad de recibir un tratamiento antibiótico adicional, indicada por la presencia reciente de al menos dos de los siguientes signos y síntomas ⁽²⁰⁾.

Tabla 1. Criterios modificados de Fluch et al.

-
- Cambio en el volumen o el color del esputo

 - Aumento de la tos

 - Aumento del malestar, la fatiga o el letargo

 - Anorexia o pérdida de peso

 - Disminución de la función pulmonar en un 10% o más

 - Cambios radiográficos

 - Aumento de la disnea
-

Enumeración de los Criterios modificados de Fluch et al. que ayudan a identificar episodios de exacerbación pulmonar cuando al menos dos de los precedentes signos y síntomas están presentes ⁽²⁰⁾.

Los episodios de exacerbaciones se comprobaran con un cuestionario compartido y digitalizado que los padres podrán rellenar a lo largo de cada mes. Se les pedirá si sus hijos han experimentado los precedentes signos y síntomas y si han recibido tratamiento antibiótico

adicional relacionado. Sera recomendado adjuntar una prescripción medica del dicho tratamiento para comprobar la viabilidad de la información [ANEXO 3].

Variables secundarias

Las variables secundarias incluyen la función pulmonar, los días de hospitalización, la calidad de vida.

La función pulmonar, se evaluará con el índice de aclaramiento pulmonar (LCI) a través de un lavado de respiración múltiple (MBW) ⁽²²⁾. El MBW proporciona información sobre la no homogeneidad de la ventilación a diferentes niveles pulmonares y la localización de esta distribución anormal ⁽²²⁾⁽³¹⁾. Con lo cual " el índice de aclaramiento pulmonar es un marcador de la no homogeneidad global de la ventilación pulmonar" ⁽³²⁾.

Es una variable de las más utilizada en la literatura pediátrica actual, reportado por el MBW ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾. Para los niños en edades preescolares con FQ, permite la detección de anomalías ⁽³¹⁾. El LCI es seguro, fiable, valioso, además de estar sensible al cambio, independiente de la edad y del sexo ⁽³¹⁾.

La prueba MBW se realizara siguiendo un protocolo establecido, utilizando el nitrógeno (N₂) como gas trazador ⁽³²⁾⁽³³⁾. Es una prueba con alta viabilidad y con resultados de buena calidad, que permite calcular el LCI, como "el número de vueltas (turnovers) de la Capacidad Residual Funcional (Volumen Espiratorio Acumulado (CEV)/CRF) necesario para disminuir la concentración alveolar de un gas trazador a una fracción determinada de su concentración inicial (1/40, 2,5%)" ⁽³²⁾⁽³⁴⁾.

A mayor numero de vueltas, mayor sea el valor del LCI, peor será su interpretación.

El MBW se realizará cada 6 meses (mes 6, mes 12, mes 18, mes 24) en el Centro Hospitalario Universitario Pellegrin de Bordeaux, además de un cultivo respiratorio ⁽³⁵⁾⁽²⁴⁾⁽³⁶⁾. Un terapeuta respiratorio cualificado será encargado de realizar el MBW y el cultivo ⁽³⁷⁾.

El cuestionario para los padres sobre la fibrosis quística – revisado (CFQ-R) modificado, sera la herramienta utilizada para valorar la calidad de vida de los niños entre 2 y 6 años con fibrosis quística.

El cuestionario consta de 26 ítems dividido en 5 áreas ⁽²¹⁾. 3 de las cuales se utilizan para todos los niños independientemente de la edad: síntomas respiratorios (6 ítems), carga del tratamiento (3 ítems), nivel de energía/vitalidad (5 ítems) ⁽²¹⁾. Y 2 para niños con más de 36 meses, debido a su limitación para los más pequeños : percepciones de salud (3 ítems), funcionamiento físico (9 ítems) ⁽²¹⁾.

Una puntuación más alta indica una mejor calidad de vida.

Esta herramienta ha sido validada y ha demostrado buena fiabilidad y sensibilidad al cambio ⁽²¹⁾.

La calidad de vida será evaluada por los padres a través de un cuestionario compartido y digitalizado, cada 6 meses (mes 6, mes 12, mes 18, mes 24).

En el cuestionario compartido y digitalizado mensual para valorar el número de exacerbación, se añadirá preguntas en relación a estancia hospitalaria, y se pedirá justificante [ANEXO 3]. Además preguntaremos sobre posibles factores de confusión, como infección o colonización broncopulmonar o cambio en la estructura familiar ⁽³⁸⁾.

Cálculo del tamaño muestral

Para llevar a cabo el estudio, se tendría que calcular el tamaño muestral utilizando el software estadístico G*Power. Tomaríamos un tamaño del efecto de 0,7, para obtener el número de participantes necesario. Según ese número, se añadirá un 20% de abandonos.

Para minimizar el error tipo 1 y 2, se determinará el valor de $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,2$ entonces la potencia del estudio será de 80%.

Análisis estadístico

El análisis de los datos requerirá el uso del Software SPSS (IBM SPSS Statistics) ⁽³⁹⁾.

La distribución normal de las variables se evaluará a través de la prueba de Shapiro-Wilk en el caso que la muestra sea < 50 participantes, por lo contrario si es > 50 participantes la prueba Kolmogorov-Smirnov será necesaria.

Si las variables siguen una distribución normal iremos aplicando una prueba T para hacer una comparación intergrupala de dos muestras independientes, si no se utilizara la prueba de Mann-Whitney para variables no paramétricas.

Consideraremos que hay diferencia significativa entre los resultados cuando se obtendrá un valor de $p < 0,05$, con un nivel de confianza establecido al 95%.

Y se utilizará la prueba de d/r Cohen para cuantificar la relevancia del efecto.

Evaluaremos la correlación entre la adherencia y cada una de las variables con una prueba de Pearson para variables paramétricas, o con la prueba de Spearman en el caso de que sean no paramétricas.

Y vamos a aumentar la potencia estadística utilizando el análisis de covarianza (ANCOVA) para controlar los posibles factores de confusión como la infección o colonización broncopulmonar, o pertenecer a una familia biparental o monoparental ⁽⁴⁰⁾.

Se realizará un análisis por intención de tratar.

Control de calidad metodológico

La herramienta de valoración necesaria para calcular el LCI será calibrada y estandarizada. Las medidas serán repetidas como mínimo 3 veces y se cogerá la media de estas.

Cada vez que se tendrá que evaluar una variable será por el mismo profesional (función pulmonar) o el mismo familiar (calidad de vida, exacerbación) cuando sea posible, teniendo en cuenta que el cuestionario requiere que sea el pariente que ha sido más en contacto con el niño que lo evalué.

El terapeuta respiratorio será entrenado previamente al inicio del estudio sobre el proceso de evaluación que deberá realizar. Y un control de calidad externo se asegurará del desarrollo correcto de las medidas.

Todos los pacientes serán evaluados con las mismas herramientas elegidas para cada una de las variables.

Los datos serán entrados en la base por dos investigadores de manera independiente. Un control de calidad externo supervisará el procedimiento.

El sesgo de memoria debido al relleno del cuestionario semanal y al de la cualidad de vida, tiene bajo impacto debido al poco tiempo entre los eventos y las preguntas.

4. DISCUSIÓN

Resultados esperados

Llevando a cabo este protocolo de investigación, esperaremos encontrar una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de adherencia $\geq 65\%$ frente al grupo de adherencia $< 65\%$ para cada una de las variables, al final de los 2 años.

Para los episodios de exacerbación esperaremos un menor número estadísticamente significativo en el grupo de adherencia $\geq 65\%$, igualmente para los días de hospitalización.

Con respecto a la función pulmonar conjeturaremos una diferencia estadísticamente significativa del LCI comparando los dos grupos, observando una disminución clínicamente relevante de la homogeneidad de la ventilación pulmonar en el grupo cuyos padres tienen una

adherencia < 65% al tratamiento fisioterapéutico. En el otro grupo lo que esperaríamos que se mantenga la función pulmonar o incluso una mejora clínicamente relevante del LCI.

Y encontraríamos una mejora en la puntuación de la CFQ-R modificada en el grupo adherente $\geq 65\%$ con respecto al otro.

Discusión

En relación a la variable principal de este estudio, Muñoz G. et al. ⁽⁴¹⁾ utilizaron los episodios de exacerbaciones pulmonares como variable secundaria para evaluar la eficacia de la técnica ELTGOL comparando con ejercicio placebo (estiramientos del miembro superior) ⁽⁴¹⁾. Fueron 44 pacientes con bronquiectasia confirmada que participaron en el estudio, entre 76,6 y 49,6 años ⁽⁴¹⁾. Los pacientes tenían que realizar la intervención dos veces al día entre 15 y 30 minutos, durante 1 año ⁽⁴¹⁾. En este periodo de 12 meses, observaron que hubo una disminución significativa de los episodios de exacerbación en el grupo que utilizaba la técnica ELTGOL en comparación al grupo placebo ⁽⁴¹⁾. La bronquiectasia es un trastorno del aparato respiratorio que desencadena inflamación de la vías respiratorias pequeñas y medianas, provocando broncodilatación irreversible y obstrucción de la vías aéreas ⁽⁴²⁾. Es claro que la población de Muñoz G. et al. ⁽⁴¹⁾ no es la misma a la de nuestro estudio, tanto por la patología que por la edad, sin embargo, con frecuencia la fibrosis quística se asocia a bronquiectasia, y hasta 20% de los pacientes con bronquiectasia son pacientes con fibrosis quística no diagnosticados ⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾. Además, las pautas que se imponen al grupo intervención (intervención dos veces al día entre 15 y 30 minutos) se relacionan con el grupo adherente superior o igual al 65% de nuestra investigación ⁽⁴¹⁾. Entonces, con respecto al estudio Muñoz G. et al. ⁽⁴¹⁾, podríamos esperar en nuestro estudio una disminución significativa de los episodios de exacerbación en el grupo más adherente, los cuales utilizan técnicas de espiraciones lentas y prolongadas con glotis abierta y no solo ELTGOL ⁽⁴¹⁾. La diferencia significativa entre los grupos podría incluso ser mas importante debido a la duración dos veces mas importante de nuestro protocolo.

Urquhart D. et al. ⁽⁴³⁾ observaron una disminución significativa de los días de antibióticos por vía intravenosa ⁽⁴³⁾. Esta investigación consistió en evaluar un programa de fisioterapia para la desobstrucción de las vías respiratorias y un programa de ejercicios, sobre la necesidad de antibióticos intravenosos ⁽⁴³⁾. Durante 1 año, 13 niños con fibrosis quística entre 11,8 y 14,6 años realizaron sus dos programas individualizados ⁽⁴³⁾. Hay que recordar que recordar que en pacientes con fibrosis quística los antibióticos intravenosos suelen estar utilizados para tratar infecciones pulmonares que provocan episodios de exacerbación ⁽⁴⁴⁾. Y en relación a nuestro protocolo, un episodio de exacerbación se define en la necesidad de recibir un tratamiento antibiótico adicional, indicada por la presencia reciente de al menos dos de los siguientes signos y síntomas de Fluch et al. modificados ⁽²⁰⁾. Por lo tanto, con respecto al estudio de Urquhart D.

et al. ⁽⁴³⁾, podríamos conjeturar que nuestra variable principal, los episodios de exacerbación, será sometida a una disminución significativa en el grupo adherente $\geq 65\%$ frente al grupo adherente $< 65\%$, independientemente de la técnica de fisioterapia respiratoria utilizada ⁽⁴³⁾. Sin embargo, no podemos diferenciar el efecto del programa de ejercicio y del programa de fisioterapia para la desobstrucción de la vías respiratorias ⁽⁴³⁾.

No obstante, en una revisión bibliográfica de 2020 ⁽⁴⁵⁾ que hizo una recopilación de artículos que compararon la eficacia de la fisioterapia respiratoria y la rehabilitación pulmonar en pacientes con bronquiectasias, destaco el artículo de Murray M.P. et al ⁽⁴⁶⁾, en el cual no hubo mejoras en el número de exacerbaciones ⁽⁴⁶⁾. Lo que hicieron en este ensayo clínico cruzado y aleatorizado, es comparar 3 meses de fisioterapia respiratoria dos veces al día, seguido de 1 mes de lavado, y a continuación 3 meses sin fisioterapia respiratoria en pacientes con bronquiectasia ⁽⁴⁶⁾. Como hemos demostrado precedentemente la población no es similar pero se podría sospechar similitudes en los resultados. Sin embargo el periodo de intervención es de solo 3 meses, cuando en nuestro estudio los pacientes y sus familias que están adherente al tratamiento lo son desde al mínimo 2 años, al final del estudio, pero se supone que es una costumbre que tienen desde el diagnóstico de FQ ⁽⁴⁶⁾. Es importante tener en cuenta los resultados en relación a los episodios de exacerbación de Murray M.P. et al. ⁽⁴⁶⁾ pero como el tiempo de intervención de este estudio y de nuestro protocolo no son similares, no esperaríamos los mismos resultados. Cabría pensar que a más tiempo de intervención, más posibilidades de obtener una disminución significativa, del número de exacerbaciones del grupo adherente $\geq 65\%$ frente al grupo adherente $< 65\%$, como ha sido demostrado en los estudios de Muñoz G. et al. ⁽⁴¹⁾ y Urquhart D. et al. ⁽⁴³⁾.

El LCI que forma parte de nuestras herramientas, evalúa la variable secundaria de la función pulmonar, ha sido abordado por Lin B. et al. ⁽⁴⁷⁾, Pflieger A. et al. ⁽⁴⁸⁾, y Grosse-Onnebrink J. et al. ⁽⁴⁹⁾. En estos tres artículos se investiga sobre el efecto a corto plazo de la fisioterapia sobre el LCI en personas con FQ⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾.

Lin B. et al. ⁽⁴⁷⁾, es el único que describe una población pediátrica (entre 8 y 18 años) ⁽⁴⁷⁾. Realizaron una prueba de MBW a estos niños que están hospitalizado por episodio de exacerbación aguda antes de realizar fisioterapia ⁽⁴⁷⁾. A continuación realizan una sesión con una presión espiratoria positiva (PEP) y se vuelve a repetir la prueba inmediatamente después, a la hora, 2, 3 y 24 horas después de la sesión ⁽⁴⁷⁾. Los resultados señalan un aumento del LCI, alcanzado su máximo una hora después de la sesión, con una mejora significativa 24 horas después ⁽⁴⁷⁾.

Pflieger A. et al. ⁽⁴⁸⁾, y Grosse-Onnebrink J. et al. ⁽⁴⁹⁾, estudiaron una población entre 7 y 51 años.

Pfleger A. et al. ⁽⁴⁸⁾, tuvieron un protocolo similar al del Lin B. et al. ⁽⁴⁷⁾. Pfleger A. et al. ⁽⁴⁸⁾, ha detallado el tiempo de la sesión de fisioterapia con PEP que es de 30 minutos y antes el paciente tiene que hacer una inhalación de 400 µg de salbutamol ⁽⁴⁸⁾. Como hemos dicho no es una población pediátrica pero tampoco esta sujeta a episodio aguda de exacerbación ⁽⁴⁸⁾. El estudio no tuvo resultados clínicamente relevante ⁽⁴⁸⁾. No hubo disminución significativa del LCI, y no hay correlación clínicamente relevante entre los cambios del LCI y cambios de la función pulmonar ⁽⁴⁸⁾.

Las intervenciones descrita con el PEP forman parte del tratamiento fisioterapéutico necesario para la desobstrucción de la vías respiratorias y se supone que algunos de los participantes de nuestros estudios lo utilizaran ⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾. Como lo describen Lin B. et al. ⁽⁴⁷⁾, la utilización del PEP como herramienta de tratamiento, provoca un aumento del LCI hacia una hora después de su utilización ⁽⁴⁷⁾. Pfleger A. et al. ⁽⁴⁸⁾, tampoco encontró disminución clínicamente relevante del LCI, pero también realizó el MBW después de la sesión de fisioterapia y no 24 horas después ⁽⁴⁸⁾. 24 horas después, Lin B. et al. ⁽⁴⁷⁾, encontraron una mejora significativa del LCI ⁽⁴⁷⁾. Habría que tener cuidado a la hora de realizar la valoración con el MBW en nuestro estudio con los pacientes que utilizan este dispositivo porque podría dar resultados erróneos según el momento en el cual se hace la prueba. También podemos dar relevancia a que en el estudio de Pfleger A. et al. ⁽⁴⁸⁾ se observó una tendencia a menor mejora de la función pulmonar evaluada por el LCI con aumento de la edad ⁽⁴⁸⁾. Lo cual se ha presentado en el estudio de Lin B. et al. ⁽⁴⁷⁾ con una mejora significativa del LCI con una población pediátrica, aun más mayor que la de nuestro estudio ⁽⁴⁷⁾. Entonces cabría pensar que en la población de nuestro protocolo en función de estos dos artículos, el PEP permitirá mantener el LCI y la función pulmonar en el grupo mas adherente frente al grupo menos adherente ⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾. No hablamos de mejora significativa de la función o disminución significativa del LCI, porque la población estudiada en el estudio de Lin B. et al. ⁽⁴⁷⁾ se encuentra en un episodio de exacerbación aguda, con lo cual es mas fácil obtener una mejoría estadísticamente significativa cuando los pacientes están afectado por una infección que cuando no lo son como en nuestro estudio ⁽⁴⁷⁾.

Grosse-Onnebrink J. et al. ⁽⁴⁹⁾, en el grupo intervención realizaron una prueba MBW sin fisioterapia respiratoria previa, seguida de una sesión de la misma con un dispositivo de oscilación de alta frecuencia de la pared torácica (HFCWO) y se les aconsejaron que tosieran ⁽⁴⁹⁾. Volvieron a hacer el MBW después de la sesión ⁽⁴⁹⁾. El control, solo realizó la prueba antes y después, esperando 30 minutos entre ambas y realizando una tos voluntaria ⁽⁴⁹⁾. Lo que encontraron es una disminución clínicamente relevante del LCI después de la sesión de fisioterapia respiratoria en 5 de los pacientes del grupo intervención frente a ninguno del grupo control, constituido por 20 personas, cada uno ⁽⁴⁹⁾. Los resultados sugieren que una única sesión de HFCWO puede dar lugar a una disminución de LCI a corto plazo ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo el resultado es heterogéneo, y genera una disminución significativa del LCI en solo 25% del grupo

intervención ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo en nuestro protocoló, tenemos una población con la mismo patología ; además como descrito previamente para nuestra variable principal, las familias realizan las técnicas de manera diaria, y si el HFCWO forma parte de sus rutinas, no hubieran realizado solo una sesión a la hora de comprobar el LCI. Con lo cual se podría esperar una disminución significativo o mantenimiento del LCI en el grupo más adherente con la utilización del HFCWO frente al grupo menos adherente. Y como desarrollado en el apartado anterior, tenderemos hacia un mantenimiento de la función más que una mejoría del grupo más adherente frente al grupo menos adherente debido al proceso de exacerbación aguda en el cual están los participantes del estudio de Grosse-Onnebrink J. et al. ⁽⁴⁹⁾.

El artículo de Urquhart D. et al. ⁽⁴³⁾, descrito previamente, analizo también sus programas de fisioterapia y de ejercicios sobre la calidad de vida ⁽⁴³⁾. Evaluaron la calidad de vida con dos escalas : la CFQ-14 + es autoevaluado por los niños mayores de 14 años, y el CFQ-niño P rellenado por los padres para los niños entre 6 y 13 años ⁽⁴³⁾. Estas escalas tratan de diferentes dominios como el físico, emocional, social, corporal, alimentario, de tratamiento, digestivo y respiratorio ⁽⁴³⁾. En nuestro protocoló la escala para la calidad de vida trata de síntomas respiratorios, carga del tratamiento, nivel de energía/vitalidad, percepciones de salud. Hay una similitud de los temas tratados entre las herramientas del estudio y de nuestro protocoló ⁽⁴³⁾. Los resultados de la investigación de Urquhart D. et al. ⁽⁴³⁾ observaron unas mejoras estadísticamente significativas en la calidad de vida para los dominios físico, emocional, social, corporal, de tratamiento y respiratorio, después de un año de fisioterapia y ejercicio. Por la similitud de los ítems de la escala de la calidad de vida, y la utilización de la fisioterapia como intervención podríamos esperar en nuestro estudio una mejora significativa de la calidad de vida en el grupo adherente $\geq 65\%$ frente al grupo adherente $< 65\%$ ⁽⁴³⁾. Sin embargo, no podemos diferenciar el impacto del programa de ejercicio y del programa de fisioterapia ⁽⁴³⁾.

Futuras líneas de investigación

Se necesita otros estudios de investigación que establecen herramientas de valoración estandarizadas, validas y fiables, para los niños con fibrosis quística de menor de 6 años, especialmente para la calidad de vida. Continuando en este sentido seria interesante valorar el efecto de la fisioterapia en esta población y posiblemente destacar la técnica más eficaz.

También seria importante valorar el impacto de los ejercicios en el tratamiento fisioterapéutica además de las técnicas de drenaje de las secreciones, en nuestras variables.

5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Una de la principal limitación de este estudio, es su duración, combinado con los diarios. Por la duración del estudio, y el carácter repetitivo del cuestionario, los investigadores serán sometido a riesgo de abandono y falta de motivación de los pacientes.

2 años es un periodo bastante largo sobre todo cuando hay que rellenar un cuestionario semanal durante 104 semanal y uno mensual. Aunque los padres, no pasaran más de 5 minutos en rellenarlos, juntado con el tiempo que requiere el manejo de la fibrosis quística, y el cuidado de niños pequeños independientemente de la patología, en total son 156 cuestionarios a rellenar durante dos años.

Sin embargo, ser un estudio de cohorte se convierte en fortaleza. No se impone un tratamiento a las familias, pueden seguir su rutina sin tener que re-organizar su tiempo en función de un nuevo tratamiento.

Otra limitación, es el CFQ-R modificado para los padres que utilizamos en este rango de edad no cumple los requisitos de la EMA o la FDA ⁽²⁰⁾. Es la única escala de calidad de vida específica para la FQ que permite evaluarla en niños menores de 6 años, con lo cual no esta estandarizada ⁽²⁰⁾. Sin embargo es una herramienta fiable, sensible al cambio y que ha sido validada ⁽²⁰⁾.

No obstante, de que sabemos, se ha estudiado escasamente la población específica de nuestro estudio : niños preescolares con fibrosis quística. De esta manera se explica la dificultad de encontrar pruebas estandarizadas para esta población.

Con respecto a los estudios con lo cual hemos discutido precedentemente, ningunos tienen una población similar en edad a la de nuestro protocolo ⁽⁴¹⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾. Y muy pocos, al no ser ningunos artículos de la literatura han evaluado el impacto de la fisioterapia en niños con FQ de menores de 6 años mediante nuestras variables. De aquí lo novedoso que es este protocolo de investigación y la dificultad de encontrar artículos similares para discutir de los posibles resultados.

Con lo cual no se ha podido discutir de la variable secundaria de los días de hospitalización, y tampoco hablar de la fisioterapia respiratoria general en relación a nuestras variables, en vez de técnicas específicas.

6. CONCLUSIÓN

Apoyándose en la evidencia actual, la adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos con FQ de menores de 6 años, es fundamental para el mantenimiento de la función pulmonar, de la calidad de vida, y el manejo de los episodios de exacerbación y de las estancias hospitalarias.

Siendo una enfermedad degenerativa, los pacientes con fibrosis quística requieren una adherencia al tratamiento fisioterapéutico constante y rigurosa, empezando en los primeros años de vida por la adherencia de los padres.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* diciembre de 2017;15(1):84.
2. Corten L, Morrow BM. Autogenic Drainage in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Phys Ther.* abril de 2017;29(2):106-17.
3. Narayanan S, Mainz JG, Gala S, Tabori H, Grossoehme D. Adherence to therapies in cystic fibrosis: a targeted literature review. *Expert Rev Respir Med.* febrero de 2017;11(2):129-45.
4. Bonfim BS, de Melo VM, Fontenelle FM, Souza EL. TREATMENT ADHERENCE AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN A CYSTIC FIBROSIS REFERENCE CENTER. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 5 de junio de 2020 [citado 3 de mayo de 2021];38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274532/>
5. Nicolais CJ, Bernstein R, Saez-Flores E, McLean KA, Riekert KA, Quittner AL. Identifying Factors that Facilitate Treatment Adherence in Cystic Fibrosis: Qualitative Analyses of Interviews with Parents and Adolescents. *J Clin Psychol Med Settings.* diciembre de 2019;26(4):530-40.
6. Warnock L, Gates A, van der Schans CP. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [citado 3 de mayo de 2021]. p. CD001401.pub2. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001401.pub2>
7. Zeren M, Cakir E, Gurses HN. Effects of inspiratory muscle training on postural stability, pulmonary function and functional capacity in children with cystic fibrosis: A randomised controlled trial. *Respir Med.* marzo de 2019;148:24-30.
8. Swaminathan N, Robinson KA, Ray A. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [citado 3 de mayo de 2021]. p. CD009595. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009595>

9. Morrison L, Parrott H, Archer M, Bell J, Bolton M, Brown H, et al. Members of the Physiotherapy Working Group. :239.
10. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirol Carlton Vic.* mayo de 2016;21(4):656-67.
11. Fisioterapia respiratoria en fibrosis quística [Internet]. eFisioterapia. 2008 [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.efisioterapia.net/articulos/fisioterapia-respiratoria-fibrosis-quistica>
12. Limpieza vías respiratorias – <http://fibrosisquistica.org.mx> [Internet]. [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://fibrosisquistica.org.mx/~h4u3f3d9/limpieza-vias-respiratorias/>
13. Foster C, Eiser C, Oades P, Sheldon C, Tripp J, Goldman P, et al. Treatment demands and differential treatment of patients with cystic fibrosis and their siblings: patient, parent and sibling accounts: *CF: adherence and differential treatment of siblings*. *Child Care Health Dev.* julio de 2001;27(4):349-64.
14. O'Donohoe R, Fullen BM. Adherence of Subjects With Cystic Fibrosis to Their Home Program: A Systematic Review. *Respir Care.* 1 de noviembre de 2014;59(11):1731-46.
15. Gathercole K. Managing cystic fibrosis alongside children's schooling: Family, nurse and teacher perspectives. *J Child Health Care.* septiembre de 2019;23(3):425-36.
16. Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, Chopra PA, Signorovitch J, Yushkina Y, et al. Pulmonary Medication Adherence and Health-care Use in Cystic Fibrosis. *Chest.* julio de 2014;146(1):142-51.
17. Happ MB, Hoffman LA, DiVirgilio D, Higgins LW, Orenstein DM. Parent and Child Perceptions of a Self-Regulated, Home-Based Exercise Program for Children With Cystic Fibrosis. *Nurs Res.* septiembre de 2013;62(5):305-14.
18. Briesacher BA, Quittner AL, Saiman L, Sacco P, Fouayzi H, Quittell LM. Adherence with tobramycin inhaled solution and health care utilization. *BMC Pulm Med.* 20 de enero de 2011;11:5.
19. Chappell F, Williams B. Rates and Reasons for Non-adherence to Home Physiotherapy in Paediatrics: Pilot study. *Physiotherapy.* 1 de marzo de 2002;88:138-47.

20. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros.* 1 de junio de 2011;10:S79-81.
21. Alpern AN, Brumback LC, Ratjen F, Rosenfeld M, Davis SD, Quittner AL. Initial evaluation of the Parent Cystic Fibrosis Questionnaire—Revised (CFQ-R) in infants and young children. *J Cyst Fibros.* mayo de 2015;14(3):403-11.
22. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* marzo de 2014;13(2):123-38.
23. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* agosto de 2008;153(2):S4-14.
24. CRCM pédiatrique [Internet]. CRCM pédiatrique. [citado 24 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
25. Le Comité d’Ethique du CHU de Bordeaux - ppt video online télécharger [Internet]. [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://slideplayer.fr/slide/2454201/>
26. WMA - The World Medical Association-Déclaration d’Helsinki de L’AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
27. Morrison L, Parrott H, Archer M, Bell J, Bolton M, Brown H, et al. Members of the Physiotherapy Working Group. :239.
28. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* julio de 2012;40(1):61-6.
29. Schechter MS, Schmidt HJ, Williams R, Norton R, Taylor D, Molzhon A. Impact of a program ensuring consistent response to acute drops in lung function in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 de noviembre de 2018;17(6):769-78.

30. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 8 de septiembre de 1994;331(10):637-42.
31. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests | European Respiratory Society [Internet]. [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/41/3/507>
32. Subbarao P, Milla C, Aurora P, Davies JC, Davis SD, Hall GL, et al. Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. junio de 2015;12(6):932-9.
33. Jensen R. Standard Operating Procedure: Multiple Breath Nitrogen Washout. 2013;72.
34. Saunders C, Jensen R, Robinson PD, Stanojevic S, Klingel M, Short C, et al. Integrating the multiple breath washout test into international multicentre trials. *J Cyst Fibros*. julio de 2020;19(4):602-7.
35. Alpern AN, Brumback LC, Ratjen F, Rosenfeld M, Davis SD, Quittner AL. Initial evaluation of the Parent Cystic Fibrosis Questionnaire—Revised (CFQ-R) in infants and young children. *J Cyst Fibros*. mayo de 2015;14(3):403-11.
36. 2019 Patient Registry Annual Data Report. 2019;92.
37. Tests de la fonction respiratoire - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/pulmonary-function-test/?region=on>
38. Caballero J de D, Campo R del, Royuela A, Solé A, Máiz L, Oliveira C, et al. Bronchopulmonary infection–colonization patterns in Spanish cystic fibrosis patients: Results from a national multicenter study. *J Cyst Fibros*. 1 de mayo de 2016;15(3):357-65.
39. Essais SPSS [Internet]. 2021 [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ibm.com/fr-fr/analytics/spss-trials>
40. Pourhoseingholi MA, Baghestani AR, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(2):79-83.

41. Muñoz G, de Gracia J, Buxó M, Alvarez A, Vendrell M. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. enero de 2018;51(1):1701926.
42. Bronchectasies - Troubles pulmonaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/bronchectasies-et-at%C3%A9lectasies/bronchectasies>
43. Urquhart D, Sell Z, Dhouieb E, Bell G, Oliver S, Black R, et al. Effects of a supervised, outpatient exercise and physiotherapy programme in children with cystic fibrosis: Supervised, O/P Exercise and Physiotherapy in CF-R1. *Pediatr Pulmonol*. diciembre de 2012;47(12):1235-41.
44. Administración de antibióticos intravenosos en el domicilio para personas con fibrosis quística [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: /es/CD001917/CF_administracion-de-antibioticos-intravenosos-en-el-domicilio-para-personas-con-fibrosis-quistica
45. Annoni S, Bellofiore A, Repossini E, Lazzeri M, Nicolini A, Tarsia P. Effectiveness of chest physiotherapy and pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a narrative review. *Monaldi Arch Chest Dis* [Internet]. 12 de febrero de 2020 [citado 17 de mayo de 2021];90(1). Disponible en: <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1107>
46. Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1 de noviembre de 2009;34(5):1086-92.
47. Lin B, Yabsley P, Middleton A, Robinson P, Jaffe A, Selvadurai H. WS21.3 Acute changes in the lung clearance index after physiotherapy in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. junio de 2015;14:S39.
48. Pflieger A, Steinbacher M, Schwantzer G, Weinhandl E, Wagner M, Eber E. Short-term effects of physiotherapy on ventilation inhomogeneity in cystic fibrosis patients with a wide range of lung disease severity. *J Cyst Fibros*. septiembre de 2015;14(5):627-31.
49. Grosse-Onnebrink J, Mellies U, Olivier M, Werner C, Stehling F. Chest physiotherapy can affect the lung clearance index in cystic fibrosis patients: Influence of Chest Physiotherapy on the LCI in CF. *Pediatr Pulmonol*. mayo de 2017;52(5):625-31.

8. ANEXOS

Anexo 1

El objetivo de este protocolo es valorar el impacto de la adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus hijos preescolares con FQ sobre los episodios de exacerbación durante un seguimiento prospectivo de 2 años. Es un estudio observacional con lo cual no se impone un tratamiento a las familias, pueden seguir su rutina sin tener que reorganizar su tiempo en función de un nuevo tratamiento. Si que deberán rellenar un cuestionario periódico y uno mensual, muy sencillos, breves de responder que no tardaran mas de 5 minutos. Además cada 6 meses se realizara una prueba para evaluar la función pulmonar en el Centro Hospitalario Universitario de **Bordeaux**, y los padres tendrán que rellenar un cuestionar que evalúa la calidad de vida de su hijo.

Para satisfacción de los Derechos del Paciente, como Instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad:

Yo, D/Dña. _____,
como paciente/voluntario, en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente,

EXPONGO: que he sido debidamente INFORMADO/A por D/Dña. _____,
en entrevista personal realizada el día ____ de _____ de _____, de que entro a formar parte de un proyecto clínico para el estudio de " La influencia de la adherencia de los padres al tratamiento fisioterapéutico de sus niños preescolares con fibrosis quística en los episodios de exacerbación pulmonar ".

MANIFIESTO: que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso médico citado. Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO para que me sea realizado este estudio titulado "En niños preescolares con fibrosis quística, ¿ Infiuye la adherencia al tratamiento fisioterapéutico en la frecuencia de las exacerbaciones ? Estudio de cohorte prospectivo. " por parte de los investigadores de este proyecto de investigación.

De acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), el participante y/o sus padres o tutores legales quedan informados de que el Responsable del tratamiento de sus datos personales será FUNDACION UNIVERSIDAD SAN JORGE.

Todos los datos personales, incluidos los clínicos, serán tratados por el equipo investigador conforme a las leyes en vigor en la materia, especialmente el RGPD, únicamente con fines

estadísticos, científicos y de investigación, para extraer conclusiones del proyecto en el que participa.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código de manera que no se pueda identificar a los participantes y su identidad no será revelada de ninguna manera excepto en los casos legalmente previstos. Cualquier publicación de los resultados de la investigación, estadísticos o científicos, reflejará únicamente datos disociados que impidan la identificación de los participantes en el estudio.

Como participante en el estudio puede ejercitar sus derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación, limitación del tratamiento y portabilidad, dirigiéndose al Delegado de Protección de Datos de la Universidad adjuntando a su solicitud de ejercicio de derechos una fotocopia de su DNI o equivalente al domicilio social de USJ sito en Autovía A-23 Zaragoza-Huesca, km. 299, 50830- Villanueva de Gállego (Zaragoza), o la dirección de correo electrónico privacidad@usj.es. Asimismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia Española de Protección de Datos en caso de no ver correctamente atendido el ejercicio de sus derechos.

El participante podrá retirarse del estudio en cualquier momento comunicándose al investigador principal, si bien queda informado de que sus datos no podrán ser eliminados para garantizar la validez de la investigación y garantizar el cumplimiento de los deberes legales del Responsable.

Igualmente queda informado de que los resultados del presente proyecto podrán ser usados en el futuro en otros proyectos de investigación relacionados con el campo de estudio objeto del presente, así como que tiene derecho a ser informado sobre los resultados del estudio en el caso de que así lo solicite.***

Y, para que así conste, firmo el presente documento

Villanueva de Gállego, a ___ de _____ de _____

| Firma del paciente y nº DNI | Firma del investigador y nº DNI |
|-----------------------------|---------------------------------|
| | |

Anexo 2

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfWhQ6EYItIP6UjO0EcGbFVCNjmSN8j_8Cfk2DJ_VLXc0K8BQ/viewform?usp=sf_link

Anexo 3

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdsDPwgHLrbfQPT7HeopKbVmJouLLHN4Ve6neZItDnC5Sts8Q/viewform?usp=sf_link