

Caracterización de la capacidad física en niños del Programa Nacional de Fibrosis Quística de Chile

Characterization of the physical capacity in children of the Chilean National Program of Cystic Fibrosis

Homero Puppo^a, Astrid Von Oetinger^{b,c}, Elizabeth Benz^{d,e}, Rodrigo Torres-Castro^a, Mónica Zagolín^f,
María Lina Boza^g, Luis Astorga^h, Rodrigo Bozzoⁱ, Pablo Jorquera^j, Ricardo Kogan^k, José Perillán^l

^aDepartamento de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

^bEscuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián

^cEscuela de Kinesiología, Facultad de Salud y Odontología, Universidad Diego Portales

^dEscuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Rehabilitación, Universidad Andres Bello

^eDepartment of Internal Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

^fDepartamento de Enfermedades Respiratorias, Clínica Santa María

^gDepartamento de Neumología Pediátrica, Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile

^hUnidad Broncopulmonar, Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna

ⁱUnidad Broncopulmonar, Hospital de Niños Roberto del Río

^jUnidad Broncopulmonar, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

^kUnidad Broncopulmonar, Hospital Dr. Exequiel González Cortés

^lUnidad Broncopulmonar, Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile, Chile

Recibido el 4 de diciembre de 2017; aceptado el 13 de julio de 2018

Resumen

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica hereditaria y progresiva. Una mejor capacidad física puede retardar la progresión de la enfermedad, mejorando así el pronóstico y la supervivencia. El objetivo de esta investigación fue evaluar la capacidad física de los niños admitidos en el programa nacional de FQ de la Región Metropolitana, Chile. **Pacientes y Método:** Se utilizó un diseño de estudio transversal multicéntrico. Los criterios de inclusión fueron: niños de 6 a 12 años de edad, incluidos en el Programa Nacional de FQ, madurez sexual Tanner I, ausencia de exacerbaciones respiratorias en los últimos 30 días y ausencia de enfermedades musculoesqueléticas. La capacidad aeróbica máxima fue evaluada a través del consumo pico de oxígeno (VO_{2pico}) y se determinó con un protocolo incremental en un cicloergómetro magnético conectado a un ergoespirómetro en el que paralelamente se analizaron los gases respiratorios: valores de consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono cada 30 segundos, umbral anaeróbico y carga máxima de trabajo. Además, se evaluaron los valores de capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio al primer segundo (VEF_1), relación VEF_1/CVF y los flujos espiratorios forzados entre el 25 y 75% de la capacidad vital. Durante la prueba se registró: saturación arterial de oxígeno, frecuencia respiratoria,

Palabras clave:

Fibrosis quística;
Niños;
Capacidad física;
Consumo pico de oxígeno

frecuencia cardíaca, presión arterial, volumen corriente y se consultó la percepción de fatiga de extremidades inferiores y disnea a través de la escala de Borg modificada. La duración aproximada del test fue alrededor de 10 minutos. **Resultados:** Se revisaron los registros clínicos de 43 niños, recogidos en seis centros de salud. Veintinueve niños cumplieron los criterios de inclusión siendo 23 reclutados. Dos niños no pudieron participar, reduciendo el grupo final de sujetos a 21 (13:8 varones:mujeres). La edad media fue de $8,8 \pm 2$ años; el peso fue de $30,5 \pm 10,9$ kg; la talla fue de $1,32 \pm 0,11$ m y el índice de masa corporal fue de $17,1 \pm 3,5$ (z-score $0,01 \pm 1,34$). Más de la mitad (61%) de los niños estaba eutrófico. El VO_2pico obtenido fue de $43,7 \pm 6,5$ ml/min/kg ($106,7 \pm 19,8\%$ de los valores teóricos de referencia). Sólo el 10% de los niños tenían valores inferiores a los valores teóricos esperados para población normal, ajustados por sexo y edad. No se encontraron correlaciones entre el VO_2pico y las variables antropométricas y de función pulmonar. **Conclusión:** La mayoría de los niños evaluados (90%) tenían capacidad física similar a los valores teóricos de referencia para niños sanos ajustados por sexo y edad.

Abstract

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is an inherited, progressive, multisystem disease. Better physical capacity may slow disease progression, thus improving prognosis and survival. The objective of this research was to evaluate the physical capacity of children admitted to the National CF Program of the Metropolitan Region, Chile. **Patients and Method:** A multicenter, cross-sectional study design was used. The inclusion criteria were children aged 6 to 12 years enrolled in the National CF Program; Tanner sexual maturity stage I, no respiratory exacerbations in the last 30 days, and no musculoskeletal pathologies. The maximum aerobic capacity was assessed through the peak oxygen uptake (VO_2peak) and determined with an incremental protocol in a magnetic cycle ergometer connected to an ergo-spirometer with which, at the same time, respiratory gases, oxygen consumption and carbon dioxide production values every 30 seconds, anaerobic threshold, and maximum workload were analyzed. The values of forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), FEV_1/FVC ratio, and forced expiratory flows between 25% and 75% of vital capacity were assessed through ergo-spirometry. At the beginning of the ergo-spirometry, arterial oxygen saturation, respiratory rate, heart rate, blood pressure, tidal volume and the perception of lower extremity fatigue and dyspnea were recorded using the modified Borg scale. The test lasted approximately 10 minutes. **Results:** The clinical records of 43 children collected from six health centers were reviewed. Out of these, 29 children met inclusion criteria, and 23 were recruited. Two children were unable to participate, reducing the final subject group to 21 (13 males, 8 females). The mean age was 8.8 ± 2 years; weight 30.5 ± 10.9 kg; height 1.32 ± 0.11 m; and body mass index 17.1 ± 3.5 (z-score 0.01 ± 1.34). More than half of the children (61%) had normal weight. The obtained VO_2peak was 43.7 ± 6.5 ml/min/kg ($106.7 \pm 19.8\%$ of the predictive values). Only 10% of the children had values lower than those predicted by sex and age. No correlations were found between VO_2peak and anthropometric and pulmonary function variables. **Conclusion:** Most of the evaluated children (90%) had physical capacity similar to healthy subjects by sex and age.

Keywords:

Cystic fibrosis;
Children;
Physical capacity;
Maximal oxygen uptake

Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva causada por una mutación del gen que codifica para la proteína de regulación de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)¹. Actualmente, a nivel global existen más de 1900 mutaciones de la CFTR y cerca de 2/3 de los casos corresponden a la mutación p.F508del¹. En Chile, esta mutación representa menos del 40% de todos los casos².

Esta patología genera diferentes alteraciones en distintos órganos, principalmente en los pulmones y

a nivel gastrointestinal³ generando, en muchos casos, secuelas que afectan la calidad de vida y la sobrevida de estos pacientes, que gracias a los avances en el desarrollo de nuevos tratamientos, principalmente farmacológicos, han mejorado el pronóstico de esta enfermedad^{4,5}.

La actividad física y el ejercicio son ampliamente aceptados como parte de las estrategias terapéuticas en el manejo de la FQ⁶⁻⁸ siendo parte fundamental del crecimiento y desarrollo de los niños⁹. Existen distintas formas para medir de forma objetiva la capacidad física, siendo el *gold standard* el consumo pico de oxígeno

(VO₂pico) a través de una prueba de ejercicio incremental en cicloergómetro o cinta sin fin¹⁰⁻¹².

El VO₂pico durante el ejercicio máximo es un marcador pronóstico en FQ^{13,14}. En comparación con los sujetos sanos, los niños con FQ muestran una reducción del rendimiento máximo de ejercicio y de la función respiratoria, desnutrición y anormalidades intrínsecas en el músculo esquelético^{15,16}. Otro factor que afecta el VO₂pico, además de la eventual alteración del intercambio gaseoso provocado por la enfermedad de base, es la eficiencia disminuida de la síntesis del Adenosin Trifosfato (ATP) mitocondrial o las anormalidades de los mecanismos miofibrilares¹⁷.

En Chile, la FQ está bajo el régimen de garantías explícitas de salud (GES) que garantiza cobertura en acceso, calidad, plazos y protección financiera para los pacientes que tienen esta enfermedad. Por esto, cada paciente del programa está en control con un neumólogo pediatra quien confirma el diagnóstico y guía el tratamiento, sin embargo, los aspectos relacionados con la capacidad física están incorporados pero no forman parte de la canasta básica de prestaciones¹⁸.

Los sujetos con FQ se caracterizan por un bajo nivel de actividad física moderada a vigorosa^{19,20}. Nixon et al, observaron que el tiempo total utilizado para realizar actividad física de los niños con FQ es similar al utilizado por los niños sanos, pero éstos realizaron una actividad física vigorosa por más tiempo¹⁹. El objetivo de esta investigación es determinar la capacidad física máxima, evaluada a través del VO₂pico, en niños de la región metropolitana incluidos en el Programa Nacional de Fibrosis Quística del Ministerio de Salud de Chile.

Pacientes y Método

Diseño

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal en niños incluidos en el Programa Nacional de Fibrosis Quística residentes en la región metropolitana.

Los criterios de inclusión fueron: niños con diagnóstico confirmado de fibrosis quística, edad entre 6 y 12 años, clasificación de maduración sexual de Tanner grado 1, consentimiento firmado por los padres y asentimiento de los niños.

Los criterios de exclusión fueron: Volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF₁) < 35% del predicho, exacerbación respiratoria en el último mes, lesión músculo esquelética en los dos meses previos al protocolo o sujetos que hayan participado en programas de entrenamiento físico los últimos seis meses.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur, Ministerio de Salud de Chile, acta de aprobación n° 2886/2013.

Variables antropométricas

El peso y la talla fueron obtenidas con una balanza de precisión con tallímetro (SECA 225, Hamburgo, Alemania). Además, se calculó el índice de masa corporal (IMC), y se clasificó según estado nutricional.

Capacidad física

La capacidad aeróbica máxima fue evaluada a través del VO₂pico usando el protocolo de Godfrey et al²¹. Para la realización del protocolo se utilizó un cicloergómetro magnético conectado a un ergoespirómetro (modelo Oxycon Pro, Jaeger, Wurzburg, Alemania) con el que paralelamente se analizaron los gases respiratorios: valores de consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono cada 30 segundos, umbral anaeróbico, carga máxima de trabajo (Wmax). Los valores fueron expresados en valor absoluto y porcentaje del valor de referencia²². El equipo fue calibrado previo a cada uso.

Función pulmonar

Se evaluó a través del ergoespirómetro que entregó los valores de capacidad vital forzada (CVF), VEF₁, relación VEF₁/CVF, y los flujos espiratorios forzados entre el 25 y 75% (FEF₂₅₋₇₅) de la capacidad vital. Los valores obtenidos fueron expresados en valor absoluto y porcentaje del valor de referencia²³. El equipo fue calibrado previo a cada uso.

Protocolo

Los pacientes fueron citados de manera aleatoria. Se les solicitó llegar en la mañana al centro de evaluación para la realización del test cardiopulmonar. Las indicaciones previas fueron: no haber ingerido alimento 4 h previas al examen, no haber realizado ejercicio 24 h antes del examen, no haber ingerido alimentos o bebidas estimulantes 24 h antes del examen.

En el ergoespirómetro, al comienzo se registró: saturación arterial de oxígeno (SPO₂), frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (PA), volumen corriente (VC) y se consultó la percepción de fatiga de extremidades inferiores y disnea a través de la escala de Borg modificada.

Antes de comenzar la prueba de ejercicio incremental, los pacientes realizaron un calentamiento de 3 minutos con una carga de 10 watts. Se utilizaron cargas de 10, 15 y 20 watts/min en niños con estatura de < 125 cm, entre 125 cm y 150 cm y > 150 cm respectivamente. La duración aproximada del test fue alrededor de 10 minutos. A cada niño se le indicó realizar su máximo esfuerzo, solicitándole que mantuviera una cadencia de alrededor de 60 revoluciones/min. Durante todo el test y 5 minutos luego de finalizado se registraron: FC, SPO₂, FR, PA, VC, fatiga de extremidades inferiores y sensación de disnea. Se consideraron satisfacto-

rias aquellas mediciones en que los niños lograron al menos dos criterios de finalización de la prueba^{24,25}. Paralelamente, la FC fue monitorizada durante toda la prueba cada 5 segundos a través de un monitor cardiaco (Polar R810, Kempele, Finlandia).

Análisis estadístico

La estadística descriptiva fue expresada en media $\pm$ desviación estándar para las variables continuas y en frecuencias para las variables categóricas. Se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para la evaluación de la normalidad. Se utilizó la correlación de Pearson o Spearman para determinar la correlación de las variables. Todos los cálculos fueron realizados con el software IBM SPSS Statistics software 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Resultados

Se revisaron los registros clínicos de los 43 niños pertenecientes al programa nacional de FQ registrados en marzo 2014, que se controlaban en los 6 centros participantes en el estudio. Del total, 29 niños cumplieron los criterios de inclusión, aceptando participar finalmente 23. Dos de los niños no pudieron cumplir los criterios para completar el protocolo (figura 1). La muestra estuvo conformada por 21 niños (13 hombres

y 8 mujeres) con una media de edad de $8,8 \pm 2$ años; talla de $1,32 \pm 0,11$ m; peso de $30,5 \pm 10,9$ Kg; Índice de Masa Corporal de $17,1 \pm 3,5$ (z-score $0,01 \pm 1,34$) (tabla 1). El 61% de los pacientes estaba eutrófico, el 14,3% estaba bajo peso, el 14,3% tenía riesgo de obesidad y el 9,4% era obeso. Según el tipo de alteración ventilatoria, se clasificaron en: normales 38,1%, obstructiva mínima 33,3%, obstructiva leve 4,8%, obstructiva moderada 9,5%, obstructiva avanzada 4,8%, restrictiva 9,5%. La muestra tuvo una CVF de $89,1 \pm 18,2$ %; VEF₁ de $82,1 \pm 19,7$ % y la relación VEF₁/CVF de $80,5 \pm 8,7$ %. El VO₂pico obtenido fue de $43,7 \pm 6,5$ ml/Kg/min ($106,7 \pm 19,8$ % del predicho). Los valores de umbral ventilatorio obtenido fueron $83,5 \pm 9,4$ %. La carga máxima de trabajo fue de $80,4 \pm 20,5$ watts ($96,7 \pm 24$ % del valor de referencia) (tabla 2). No se encontró correlación entre las variables evaluadas.

Trece de los pacientes tuvieron un VO₂pico normal y ocho VO₂pico disminuido, sólo se encontró diferencias significativas en el IMC ($p < 0,05$) y peso ($p < 0,05$).

Tabla 1. Estadística descriptiva de la población en estudio

Variable	
Sexo (Masculino/Femenino)	13/8
Edad (años)	$8,8 \pm 2,0$
Peso (Kilogramos)	$30,5 \pm 10,9$
Talla (centímetros)	$132 \pm 10,9$
IMC	$17,1 \pm 3,5$
CVF (ml)	1915 ± 650
CVF%	$89,1 \pm 18,2$
VEF ₁ (ml)	1540 ± 526
VEF ₁ %	$82,1 \pm 19,7$
VEF ₁ /CVF (%)	$80,5 \pm 8,7$
FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)	$1,48 \pm 0,79$

IMC: Índice de masa corporal; CVF: Capacidad Vital Forzada; VEF₁: Volumen espiratorio forzado durante el primer segundo; FEF₂₅₋₇₅: Flujos espiratorios forzados entre 25 y 75%.

Tabla 2. Capacidad física de la población en estudio

Variable	
VO ₂ pico (ml/Kg/min)	$43,7 \pm 6,5$
VO ₂ pico (% del predicho)	$106,7 \pm 19,8$ %
Umbral ventilatorio (% del predicho)	$83,5 \pm 9,4$
Carga máxima de trabajo (Watts)	$80,4 \pm 20,5$
Carga máxima de trabajo (% del predicho)	$96,7 \pm 24$

VO₂pico: Consumo pico de oxígeno.

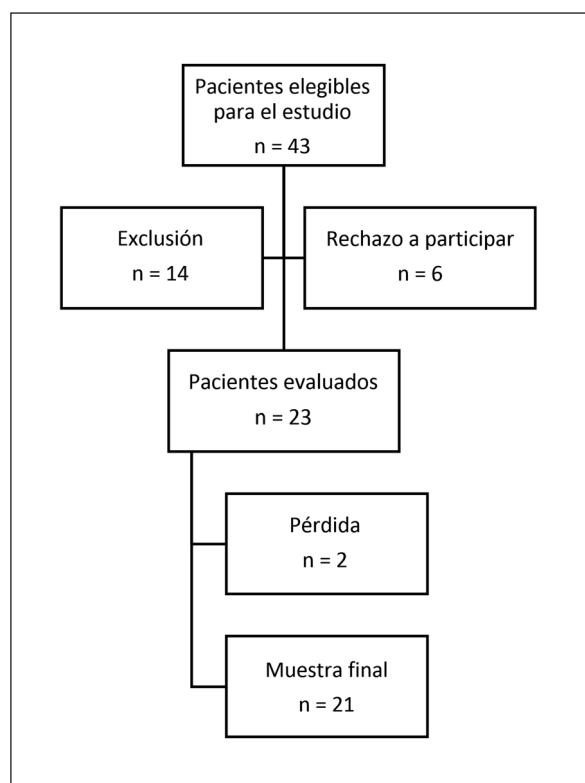


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes.

Discusión

El 90% de los niños participantes del estudio presenta valores de VO_2 pico similares a sujetos sanos, según sexo y edad.

Nuestros resultados son concordantes con los observados por Kilbride et al, quienes demostraron que la capacidad física, evaluada a través de VO_2 pico, en niños prepúberes con FQ no tiene diferencias significativas con niños sanos de similares características²⁶. Esto se corrobora en que la media de VO_2 de nuestra muestra fue de 107% del predicho.

Se ha demostrado que la capacidad de trabajo máximo (Wmax) evaluada a través de un cicloergómetro es una prueba válida para medir la capacidad física (*fitness*) en niños con FQ^{27,28}. Kent et al, evaluaron la confiabilidad de este parámetro utilizando un test incremental utilizando el protocolo de Godfrey en niños entre 6 y 11 años obteniendo cargas máximas de 76,2 watts que corresponden a cerca de un 90% del valor de referencia²⁹. Si bien nuestro estudio no evaluó confiabilidad, utilizando el mismo protocolo, los valores fueron similares alcanzando cerca de 80 watts (96% del valor de referencia), lo que refuerza que este protocolo es factible de realizar en una población de pequeña edad y con resultados similares.

Mc Loughlin et al³⁰, estudiaron a diez sujetos con FQ y diez controles para comparar el umbral láctico evaluado de manera directa y a través del umbral ventilatorio (UV) durante un test de ergoespirometría incremental. Los resultados fueron concluyentes en que el UV sobreestima significativamente el umbral láctico en los sujetos con FQ debido a que éstos presentan un retardo en la eliminación del dióxido de carbono durante el ejercicio. Lo anterior podría explicar los altos valores de UV obtenidos por nuestro grupo de estudio (83%).

Según nuestros resultados, los niños con FQ y grado de maduración sexual Tanner 1, no muestran una relación lineal entre el deterioro de su función pulmonar y el deterioro de su capacidad física máxima. Es así como el 90% de nuestra muestra tiene un VO_2 pico dentro rangos esperados y en cambio, sólo el 38% tiene una función pulmonar normal.

En los niños con FQ hay alteraciones tempranas a nivel del sistema respiratorio³¹ que se manifiestan precozmente en la función pulmonar medida a través de espirometría. Probablemente, en estadios tempranos de la enfermedad, la reserva ventilatoria permite retardar las manifestaciones sistémicas. Por esto, es que nuestros resultados en conjunto con los de Kilbride et al, muestran diferencias en la función pulmonar, pero no en la capacidad física comparado con niños sanos. En cambio, los estudios que han incluido niños con distintos estadios de maduración sexual muestran un

deterioro de la función pulmonar y de la capacidad física en comparación con niños sanos^{13,32}.

A nivel prepuberal la capacidad física tiene claro predominio aeróbico y existen pocas diferencias entre sexos³³. A medida que las características sexuales se expresan estas diferencias se acentuarán con una mayor capacidad, tanto aeróbica como anaeróbica, a favor de los varones³³.

Si bien en nuestro estudio no existe una relación lineal entre capacidad física y función pulmonar, la literatura muestra que niveles altos de actividad física contribuyen a enlentecer el deterioro en la función pulmonar³⁴. Schneiderman et al³⁴, evaluaron la actividad física en 212 niños con FQ durante un período de 9 años, encontrando que la función pulmonar tiene una declinación mayor en aquellos niños que tienen una menor actividad física que la estimada para su edad y características antropométricas. Por esto, si uno de los principales objetivos del tratamiento es minimizar la caída del VEF_1 , se debe incorporar el entrenamiento físico como un pilar fundamental del tratamiento de los pacientes con FQ. Para lo anterior, es prioritario caracterizar la capacidad física de manera precoz, incorporando la medición del VO_2 pico entre las evaluaciones de rutina en la FQ a lo largo de la vida^{35,36}.

A pesar de que a nivel de Tanner 1, las diferencias no son tan marcadas como en estadios posteriores, la masa libre de grasa, que es uno de los determinantes de la capacidad máxima de ejercicio, no fue evaluada. Otra limitación es el número de sujetos reclutados. Sin embargo, se trata de una enfermedad poco prevalente en nuestro país.

En conclusión, el 90% de los niños participantes del estudio presenta valores de capacidad física máxima similares a los sujetos sanos según sexo y edad. Como ésta es una enfermedad progresiva, es necesario realizar estudios para determinar si este patrón se repite en edades mayores con mayor compromiso respiratorio o seguimientos a largo plazo de niños desde edades muy tempranas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informa-

do: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Este proyecto recibió financiamiento de la Universidad Andres Bello para la realización de las pruebas de consumo de oxígeno. La institución no influyó en el diseño del estudio; ni en la recolección, análisis o interpretación de los datos; ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Referencias

- Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-9.
- Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, et al. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common CFTR gene mutations. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):66-70.
- Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *The Lancet*. 2008;372(9636):415-7.
- Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J*. 2015;45(3):670-9.
- Habib A-RR, Manji J, Wilcox PG, et al. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):420-8.
- Williams CA, Stevens D. Physical activity and exercise training in young people with cystic fibrosis: Current recommendations and evidence. *J Sport Health Sci*. 2013;2(1):39-46.
- Rand S, Prasad SA. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(3):341-52.
- Radtke T, Benden C, Kriemler S. Physical Activity and Exercise Training in Lung Transplant Recipients with Cystic Fibrosis: 'What We Know, What We Don't Know and Where to Go'. *Lung*. 2016;194(1):177-8.
- Williams CA, Benden C, Stevens D, Radtke T. Exercise training in children and adolescents with cystic fibrosis: theory into practice. *Int J Pediatr*. 2010; doi: 10.1155/2010/670640, 1-7.
- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:211-7.
- Casaburi R, Cotes J, Donner C, et al. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J*. 1997;10:2662-89.
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
- Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):50-4.
- Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327(25):1785-8.
- Shah AR, Gozal D, Keens TG. Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4):1145-50.
- Pouliou E, Nanas S, Papamichalopoulos A, et al. Prolonged oxygen kinetics during early recovery from maximal exercise in adult patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2001;119(4):1073-8.
- De Meer K, Jeneson J, Gulmans V, et al. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1995;50(9):980-3.
- Ministerio de Salud. Programa Nacional de Fibrosis Quística, Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento. MINSAL. 2012.
- Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF. Habitual physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(1):30-5.
- Aznar S, Gallardo C, Fiuza-Luces C, et al. Levels of moderate-vigorous physical activity are low in Spanish children with cystic fibrosis: A comparison with healthy controls. *J Cyst Fibros*. 2014;13(3):335-40.
- Godfrey S, Davies C, Wozniak E, Barnes CA. Cardio-respiratory response to exercise in normal children. *Clin Sci*. 1971;40(5):419-31.
- Cooper DM, Weiler-Ravell D. Gas Exchange Response to Exercise in Children 1, 2. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2P2):S47-8.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
- Rowland TW. Does peak VO2 reflect VO2max in children?: evidence from supramaximal testing. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(6):689-93.
- Rowland T, Goff D, Martel L, Ferrone L. Influence of cardiac functional capacity on gender differences in maximal oxygen uptake in children. *Chest*. 2000;117(3):629-35.
- Kilbride E, Widger J, Hussey J, et al. Exercise capacity in prepubertal children with cystic fibrosis. *ISRN Pulmonology*. 2012. doi:10.5402/2012/578240.
- Gulmans V, De Meer K, Brackel H, Helders P. Maximal work capacity in relation to nutritional status in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2014-7.
- de Meer K, Gulmans VA, van der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):748-54.
- Kent L, O'Neill B, Davison G, et al. Cycle ergometer tests in children with cystic fibrosis: reliability and feasibility. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(12):1226-34.
- McLoughlin P, McKeogh D, Byrne P, et al. Assessment of fitness in patients with cystic fibrosis and mild lung disease. *Thorax*. 1997;52(5):425-30.
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):1075-82.
- Bongers BC, Hulzebos E, Arets B, Takken T. Validity of the oxygen uptake efficiency slope in children with cystic fibrosis and mild-to-moderate airflow obstruction. *Pediatr Exerc Sci*. 2012;24(1):129-41.
- Rowland T. Oxygen uptake and endurance fitness in children, revisited. *Pediatr Exerc Sci*. 2013;25(4):508-14.
- Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, et al. Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;43(3):817-23.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13:S23-S42.
- Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration*. 2015;90(4):332-51.