



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

Tesi Doctoral

# Eficàcia de la fisioteràpia respiratòria en pacients amb bronquièctasis

Autor: Gerard Muñoz Castro

Directors: Dra Montserrat Vendrell Relat

Dr. Javier de Gracia Roldan

Tutor: Dr. Ferran Morell Brotad

Departament de Medicina.Facultat de Medicina

Programa de doctorat en Medicina

Maig 2017



**Dra. Montserrat Vendrell Relat.** Doctora en Medicina. Professora Associada de la Universitat de Girona. Metge Adjunt del Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona

**Dr. Javier de Gracia Roldan.** Doctor en Medicina. Professor Associat de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap Clínic del Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron

i

**Dr. Ferran Morell Brotad.** Professor Emèrit de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Informen:

que la tesi titulada "**Eficàcia de la fisioteràpia respiratòria en pacients amb bronquièctasis**" que presenta el doctorand **Gerard Muñoz Castro** ha estat realitzada sota la seva direcció en els serveis de pneumologia de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta i de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, la consideren finalitzada i autoritzen la seva presentació per a que pugui ser defensada davant del tribunal corresponent de la Universitat Autònoma de Barcelona

Dra. Montserrat Vendrell Relat

Dr. Javier de Gracia Roldan

Dr. Ferran Morell Brotad

Barcelona, 2017

A la meva dona i el meu fill  
Als meus pares i germana  
Als meus amics i companys de feina

## **Agraïments**

A la Dra. Montserrat Vendrell Relat, moltíssimes gràcies per tot el que m'has ensenyat i per l'ajuda prestada incondicionalment en la construcció d'aquesta tesi. Gràcies per haver confiat en la fisioteràpia respiratòria i sobretot gràcies per haver-me impregnat de l'entusiasme que desprens per la recerca, la importància del rigor per tal que la feina es faci bé i l'oportunitat de millorar com a professional i persona.

Al Dr. Javier de Gracia Roldan voldria agrair-li les facilitats mostrades per poder treballar al seu costat i permetre'm aprendre d'un excel·lent professional i millor persona.

Al Dr. Ferran Morell Brotad per la tutorització d'aquesta tesi.

Al personal d'ambdós hospitals que m'han permès poder treballar amb la tranquil·litat necessària per poder dur a terme aquesta tesi.

Als companys d'aventures de professió que tant ens hem recolzat en aquest llarg i complicat camí de la tesi doctoral.

Als meus pares per haver-me ensenyat a ser la persona que sóc avui i ensenyar-me que per obtenir resultats satisfactoris en la vida s'ha de ser constant i lluitar pels nostres objectius.

A la meva dona i al meu fill, Tània i Roger sou el meu motor a la vida, gràcies per permetre'm disposar del temps necessari per poder acomplir aquest gran objectiu, gràcies per el suport incondicional, en definitiva, gràcies per tot.



## **Abreviacions**

FQ	Fibrosi Quística
TAC	Tomografia axial computada
TACAR	Tomografia axial computada d'alta resolució
VEMS	Volum espiratori màxim al primer segon
BSI	Bronchiectasis Severity Index
IMC	Índex de Massa Corporal
MPOC	Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
TAM	Tècniques d'Aclariment Mucociliar
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
LCQ	Leicester Cough Questionnaire
ELTGOL	Espiració lenta perllongada amb la glotis oberta en decúbit lateral
mMRC	Escala de dispnea modificada del Medican Research Council
DCMR	Diferència Clínica Mínimament Rellevant
6MWT	Prova dels 6 minuts de la marxa



# ÍNDEX

## 1. INTRODUCCIÓ

### 1.1. Bronquièctasis

#### 1.1.1. Etiopatogènia

#### 1.1.2. Clínica

#### 1.1.3. Etiologia i diagnòstic

#### 1.1.4. Gravetat i pronòstic

### 1.2. Qualitat de vida

### 1.3. Fisioteràpia respiratòria

## 2. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS DE L'ESTUDI

## 3. MATERIAL I MÈTODES

### 3.1. Creació d'una versió espanyola del qüestionari de la tos de Leicester

### 3.2. Validació de la versió espanyola del qüestionari de la tos de Leicester en pacients amb bronquièctasis

### 3.3. Valorar el coneixement i adherència a les tècniques d'aclariment mucociliar en pacients amb bronquièctasis en el nostre entorn

### 3.4. Eficàcia del drenatge de secrecions mitjançant la tècnica ELTGOL en pacients amb bronquièctasis

## 4. RESUM DELS RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1. Creació d'una versió espanyola del qüestionari de la tos de Leicester

4.2. Validació de la versió espanyola del qüestionari de la tos de Leicester en pacients amb bronquièctasis

4.3. Coneixement i adherència a les tècniques d'aclariment mucociliar en pacients amb bronquièctasis en el nostre entorn

4.4. Eficàcia del drenatge de secrecions mitjançant la tècnica ELTGOL en pacients amb bronquièctasis

## 5. APORTACIONS DELS ESTUDIS I CONCLUSIONS

## 6. APLICABILITAT

## 7. BIBLIOGRAFIA

## 8. ANNEXES

### 8.1. Publicacions de la tesi

Muñoz G, Buxó M, de Gracia J, Oliveira C, Martinez-Garcia MA, Giron R, Polverino E, Alvarez A, Birring S, Vendrell M. Validation of a Spanish version of the Leicester cough questionnaire in Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 2016;13(2):128-36. **IP: 1.646**

Muñoz G, De Gracia J, Alvarez A, Sabater G, Eizaguirre S, Boyer E, Vendrell M. Knowledge and adherence of airway clearance techniques

in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J 2015; 46 (suppl 59) DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA 4202

Muñoz G, de Gracia J, Buxó M, Alvarez A, Vendrell M. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomized placebo-controlled trial. En 2<sup>a</sup> revisió a Eur Resp J. ERJ-00452-2017.R1.

## 8.2. Versió espanyola del Leicester Cough Questionnaire

# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1. Bronquièctasis

Les bronquièctasis descrites per primera vegada per Laennec el 1819<sup>1</sup> són dilatacions anormals i irreversibles dels bronquis amb inflamació de la paret bronquial i alteració de l'epiteli ciliar que dificulten l'eliminació de secrecions i faciliten la infecció bronquial.<sup>2,3</sup> Són el resultat final de diferents malalties o causes que tenen punts de maneig en comú. Clàssicament s'han diferenciat en bronquièctasis degudes a fibrosi quística (FQ) i no degudes a FQ. Les primeres afecten a una població homogènia de pacients en els quals l'afectació respiratòria és el principal factor predictiu de mortalitat, el seu maneig es realitza des de fa anys en unitats especialitzades i la recerca i l'interès comercial han sigut més importants; no obstant tan sols representen un petit percentatge del total de les bronquièctasis. Per altra banda les bronquièctasis no degudes a FQ representen una població molt més heterogènia amb etiologies molt diverses, incloent les de causa no coneguda, el control no s'ha realitzat en unitats especialitzades, la recerca i l'interès de la indústria ha estat menor i durant anys s'han considerat una patologia minoritària.<sup>2</sup>

En els últims anys s'han realitzat estudis epidemiològics en diferents països amb diferents fonts d'obtenció de les dades (companyies asseguradores, hospitalitzacions, atenció primària) que mostren un increment de la incidència i la prevalença, així com de les hospitalitzacions i la mortalitat en les últimes dècades. Les dades també mostren que augmenta amb l'edat tant en homes com en dones.

La prevalença estimada a partir de les dades de companyies asseguradores basant-se en els codis diagnòstics de la Classificació Internacional de Malalties ha estat de 52,3 casos per 100.000 entre 1999-2001 als Estats Units (EU)<sup>4</sup> i de 67 casos per 100.000 a Alemanya.<sup>5</sup> En ambdós estudis la prevalença va ser major en persones més grans de 75 anys (271,8 i 228 casos per 100.000 als EU i Alemanya respectivament). En un altre estudi als EU entre l'any 2000 i 2007 es va estimar una prevalença en persones majors de 65 anys de 370

casos per 100.000 persones-any, amb una major ràtio en les dones d'entre 80-84 anys (537 per 100.000).<sup>6</sup>

A nivell d'atenció primària s'han realitzat dos estudis, un a Catalunya i un al Regne Unit que mostren una prevalença de 36,2 casos per 10.000 persones al 2012 i 125,7 casos per 10.000 persones-any al 2013 respectivament. La incidència a Catalunya era de 4,81 casos per 10.000 persones al 2012 amb un índex superior en dones que en homes. Les dades al Regne Unit també mostren un augment de la incidència en dones majors de 70 anys, concretament van augmentar de 21,24 per 100.000 persones-any al 2004 a 35,17 per 100.000 persones-any al 2013; en els homes la variació va ser de 18,2 per 100.000 persones-any el 2004 a 26,92 per 100.000 persones-any al 2013.<sup>7,8</sup>

En un estudi retrospectiu es van estudiar 1409 participants d'entre 23-86 anys que havien participat en un programa de cribatge de neoplasia pulmonar realitzat a Seül el 2008 i en el qual els participants voluntàriament s'havien costejat la realització d'una TAC. En aquest estudi es van identificar 129 (9,1%) casos de bronquièctasis, encara que només el 53,7% presentaven clínica respiratòria. La prevalença va ser major en dones i amb tendència a augmentar amb l'edat. Una limitació d'aquest estudi és que les dades no són representatives de tota la població, ja que pacients amb patologies respiratòries greus i persones que nos es podien costejar el preu d'una TAC no es van incloure. A més la prova realitzada no era una tomografia axial computada d'alta resolució (TACAR).<sup>9,10</sup>

A nivell de les hospitalitzacions s'han publicat dos estudis, un als EU i un a Alemanya. En l'estudi americà es mostra un increment anual de les hospitalitzacions associades a bronquièctasis entre 1993 i 2006, essent el període amb un major increment entre el 2001 i 2006. La taxa anual ajustada per edat va ser de 16,5 hospitalitzacions per 100.000 persones.<sup>11</sup> En l'estudi alemany realitzat entre el 2005 i el 2011 es va mostra una taxa d'hospitalització ajustada per edat de 9,4 hospitalitzacions per 100.000

persones amb un increment del risc d'hospitalització directament relacionat amb l'augment de l'edat i en les dones.<sup>11,12</sup>

A nivell europeu s'ha creat un registre de bronquièctasis no degudes a FQ, l'European Multicentre Bronchiectasis Research Collaboration (EMBARC),<sup>13</sup> que actualment compta amb més de 7000 pacients inclosos de 24 països de la Unió Europea que permetran conèixer més dades sobre la epidemiologia de les bronquièctasis.

En referència als costos sanitaris de la malaltia, quatre estudis, tres als EU i un a Espanya l'han avaluat. El primer estudi americà mostra que els costos mitjos anuals són de 5.681US\$,<sup>4</sup> el segon va estimar uns costos mitjos entre el període de 1999 a 2006 de 7827US\$<sup>11</sup> i el tercer estudi que mostra un increment mig dels costos, quan es produeix una complicació de qualsevol causa durant el primer any després del diagnòstic, de 2.319US\$.<sup>14</sup> L'estudi multicèntric retrospectiu espanyol mostra uns costos mitjos anuals de 4.671,9€ per pacient al 2012, i el grup de pacients que més costos generava eren aquells que tenien més aguditzacions, infecció bronquial crònica i prenien més corticoids inhalats.<sup>15</sup>

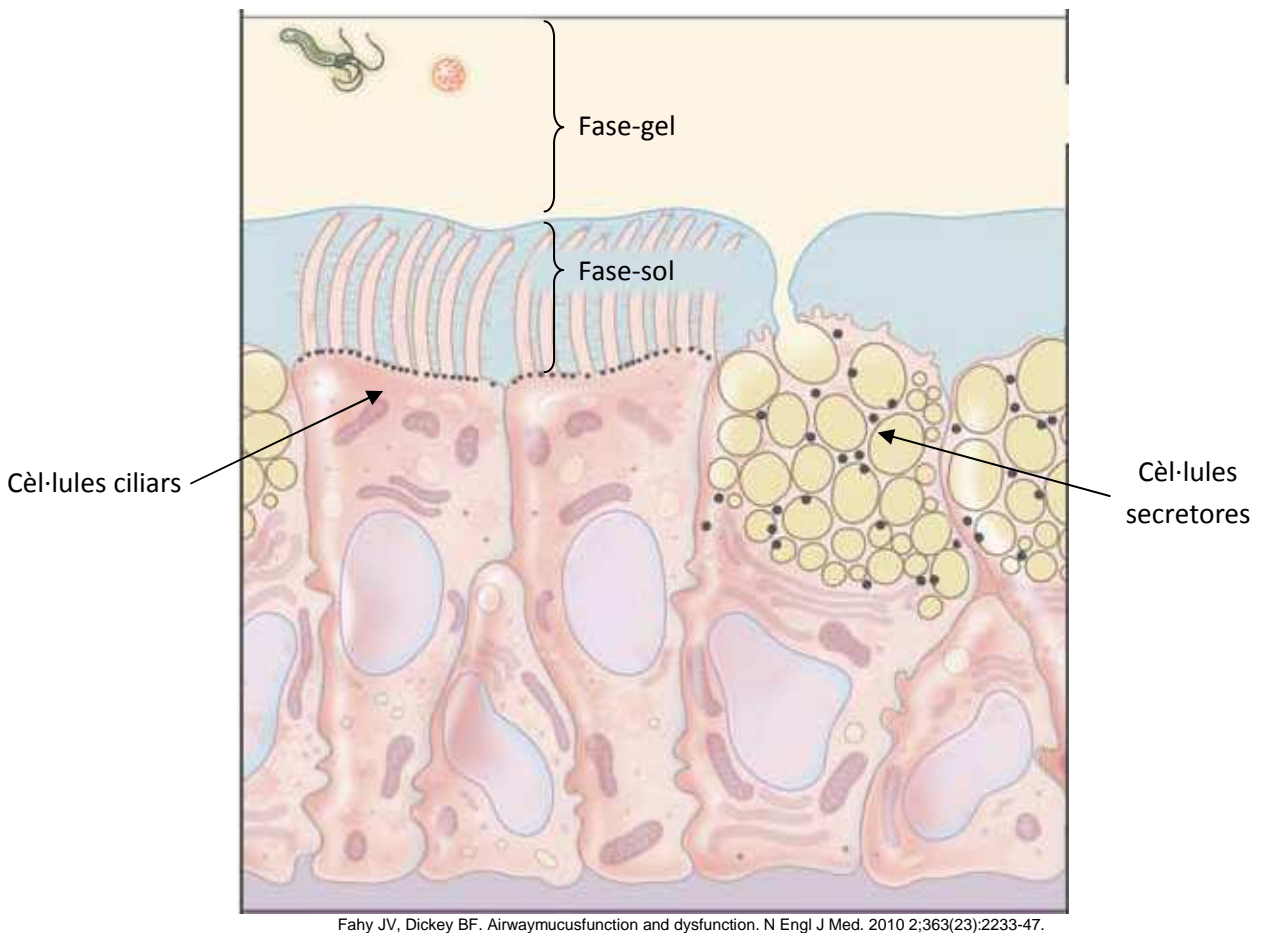
### **Etiopatogènia**

L'aparell respiratori està permanentment exposat a patògens, partícules i tòxics presents en l'aire inhalat i disposa d'uns mecanismes de defensa per impedir-ne l'entrada o eliminar-los en cas que entrin. Aquest mecanismes són: l'arquitectura de les vies respiratòries (via aèria superior i via aèria inferior), la tos, el moc, les cèl·lules ciliars, les substàncies "antibacterianes" i el sistema immunològic.

A nivell bronquial existeix una fina capa mucosa dividida en una fase-gel i una fase-sol. La fase-gel està formada en gran part per aigua, proteïnes, lípids, electròlits i altres cèl·lules; la seva funció és atrapar les possibles partícules que penetren a la via aèria. La fase-sol o periciliar amb una viscositat menor té la funció de lubricar i facilitar el moviment dels cilis.<sup>16</sup> Les cèl·lules secretores són les encarregades en condicions normals de produir el moc de manera constant però en baixes quantitats (10-100ml/dia). Les cèl·lules ciliars són les

responsables de mobilitzar aquest moc en una direcció distal-proximal a una velocitat aproximada entre 4-20mm/min depenent del mètode d'anàlisi (Figura 1).<sup>17</sup> La velocitat és decreixent des de les vies proximals a les distals.<sup>18</sup> Les patologies respiratòries poden modificar aquestes barreres fisiològiques.

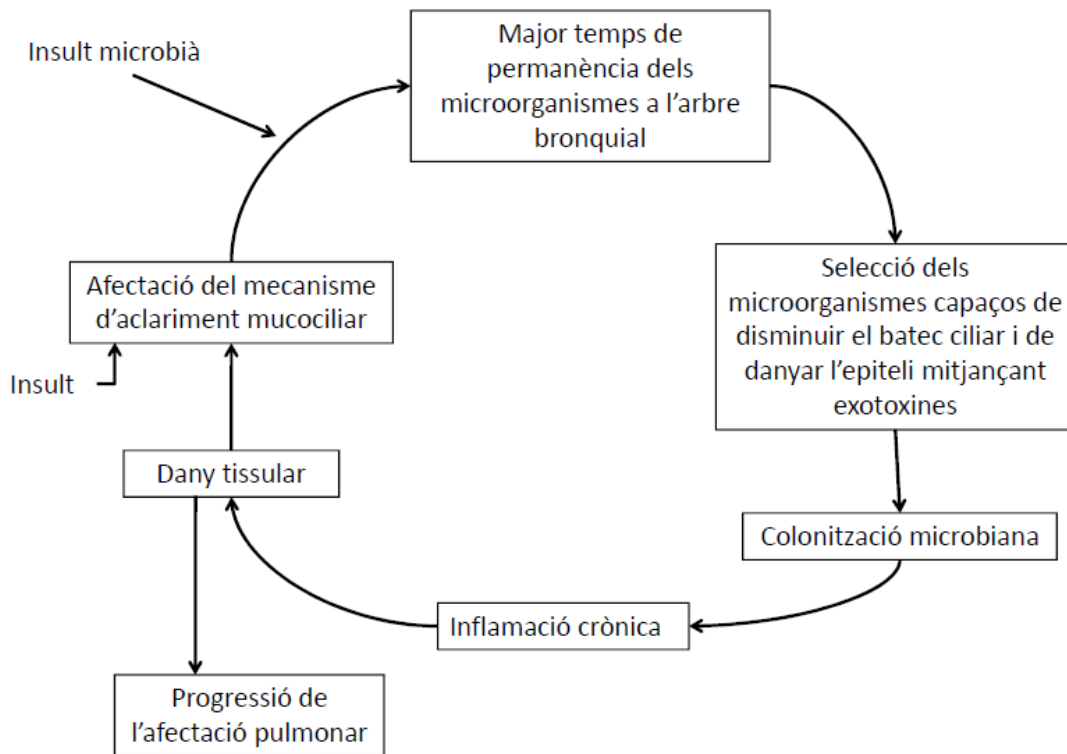
Figura 1. Tall simple de l'epiteli bronquial



La etiopatogènia de les bronquièctasis s'ha explicat durant anys per la hipòtesi del cercle viciós proposat per Cole<sup>19</sup> (Figura2). El model proposa que inicialment es produeix un esdeveniment intrabronquial (infecció viral, aspiració de contingut gàstric, alteració genètica de la motilitat ciliar, alteració de la composició del moc...) que compromet l'aclariment mucociliar i permet la permanència perllongada de les bacteries en l'epiteli bronquial. La presència de bacteries en l'epiteli bronquial provoca una resposta inflamatòria local que, si no aconsegueix eliminar aquestes bacteries, s'amplia i es cronifica, es lliberen proteases que produeixen major dany de l'epiteli, que provoca una major

alteració de l'aclariment mucociliar tancant així un cercle viciós que es perpetua sense poder eliminar la infecció bronquial. La resposta inflamatòria passa de ser protectora a ser nociva. Estudis recents han demostrat que a més càrrega bacteriana més inflamació de la via aèria.<sup>20</sup>

Figura 2. Cercle viciós proposat per Cole



Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl 1986;147:6–15.

En les bronquièctasis la composició del moc està alterada i l'epiteli ciliar danyat fet que dificulta i enlenteix l'aclariment de secrecions.<sup>21</sup> L'esput dels pacients amb bronquièctasis conté una major quantitat d'elastasa leucocítica que redueix la freqüència del batec ciliar in vitro.<sup>22</sup> A més de les afectacions del moc i del transport mucociliar algunes patologies de base poden agreujar aquests fenòmens, per exemple pacients amb fibrosi quística presentaran unes secrecions encara més adherents i per tant major dificultat d'ésser evacuades o pacients amb discinèsia ciliar primària tindran uns cilis sense capacitat per desplaçar les secrecions cap a vies proximals incrementant també la dificultat per evacuar-les.<sup>23</sup> La retenció de secrecions forma taps de moc, obstrucció, obliteració i dilatació de la paret bronquial facilitant la progressió de la malaltia.



## **Clínica**

A nivell clínic, els pacients amb bronquièctasis poden tenir infeccions respiratòries de repetició i entre aquests episodis poden romandre asimptomàtics o bé presentar expectoració persistent. Les manifestacions clíniques més freqüents són: tos i espectoració, aguditzacions i hemòptisi.

La tos és un dels símptomes més comuns en bronquièctasis i la poden presentar més del 90% dels pacients segons els estudis.<sup>24,25</sup> La tos és diàriament productiva en un 75-100% dels casos.<sup>3</sup> La coloració de l'esput està directament relacionada amb la inflamació (contingut de mieloperoxidasa<sup>26</sup>) i és important diferenciar si és mucós, mucopurulent o purulent. Es disposa d'una escala de colors de l'esput validada.<sup>27</sup>

Els pacients amb bronquièctasis presenten freqüentment aguditzacions que s'associen a un increment en la morbiditat i una alteració de la qualitat de vida i sens dubte s'han d'intentar prevenir.<sup>2,3</sup> La normativa SEPAR definia una agudització com la presentació de forma aguda i mantinguda de canvis en les característiques de l'esput (increment del volum, la consistència, la purulència o hemòptisi), i/o augment de la dispnea no deguda a altres causes. Es pot acompanyar d'increment de la tos, febre, astènia, mal estat general, anorèxia, pèrdua de pes, dolor toràcic pleurític, canvis en l'exploració respiratòria, alteracions en la radiografia de tòrax indicativa d'infecció. A més pot associar-se a canvis en la densitat bacteriana de la flora colonitzadora o l'adquisició d'un nou microorganisme. L'agudització es considerarà greu quan cursa amb taquipnea, insuficiència respiratòria aguda, insuficiència respiratòria crònica aguditzada, deteriorament significatiu de la saturació d'oxigen o de la funció pulmonar, hipercàpnia, febre de més de 38°C, hemòptisi, inestabilitat hemodinàmica i/o deteriorament de l'estat cognitiu.<sup>2</sup> La British Thoracic Society la definia com la presència de canvis en un o més dels símptomes comuns en les bronquièctasis (increment del volum o la purulència de l'esput, deteriorament de la funció pulmonar, empitjorament de la dispnea, augment de la tos, increment de la fatiga) o bé aparició de nous símptomes (febre, dolor pleurític, hemòptisi, requeriment de tractament antibiòtic).<sup>3</sup> Recentment un grup

d'experts a nivell internacional han consensuat una definició encara no publicada que facilitarà la seva identificació sobretot en els estudis clínics.

Alguns pacients poden cursar també amb expectoració hemoptoica o hemòptisi recidivant. L'hemòptisi pot aparèixer com a símptoma aïllat encara que generalment s'associa a aguditzacions que cursen amb infecció.

La dispnea és també un símptoma molt prevalent entre els pacients amb bronquièctasis apareixent amb un alt percentatge en alguns estudis.<sup>25</sup> La gravetat de la dispnea està relacionada amb el grau d'afectació de la funció pulmonar,<sup>2</sup> l'extensió de les bronquièctasis<sup>29</sup> i el volum d'esput.<sup>28</sup>

L'astènia, acompanyada o no de pèrdua de pes, o afectació de l'estat general sobretot aquells pacients amb infecció bronquial crònica o durant una agudització pot estar present.

En les bronquièctasis secundàries a etiologies que afecten a tot el tracte respiratori es pot associar la presència de sinusitis, sobretot les bronquièctasis degudes a FQ, discinèsia ciliar primària, immunodeficiències primàries, síndrome de Young, síndrome de les ungles grogues o panbronquiolitis difusa.<sup>2</sup>

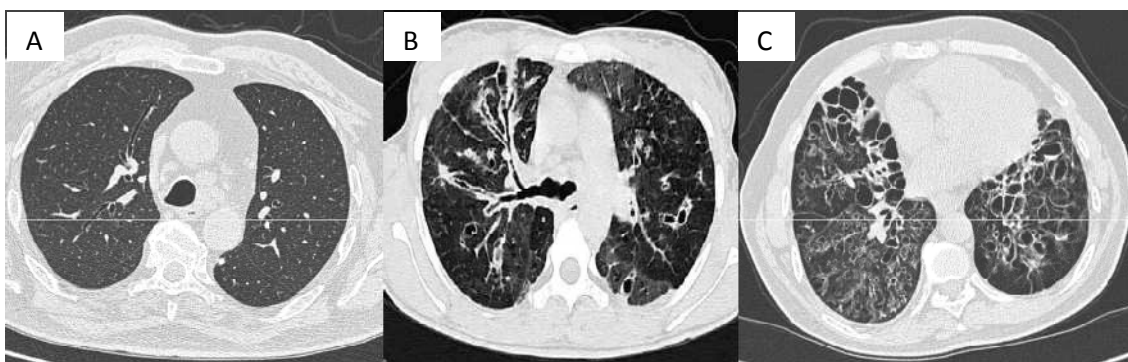
Les troballes característiques en els pacients amb bronquièctasis a l'exploració física són els crepitants que sovint són referits de la zona afectada. Es poden auscultar també roncus i sibilàncies generalment en agudització. Les acropàquies acompanyen a les bronquièctasis difuses i la seva presència indica un trastorn important de la relació ventilació/perfusió. En fases més avançades de la patologia poden aparèixer els signes propis de la insuficiència respiratòria, el *cor pulmonale* i pèrdua de pes.

Les bronquièctasis solen cursar amb un grau d'obstrucció variable al flux aeri (disminució del VEMS). En alguns casos també es pot associar a hiperreactivitat bronquial. Poden produir-se també alteracions de caire mixt o restrictives, que sovint s'associen a la presència d'atelèctasis. En les fases més avançades de la patologia pot aparèixer insuficiència respiratòria. Aquells

pacients amb una funció pulmonar més deteriorada i bronquièctasis quístiques són més susceptibles d'esser colonitzats amb algun patogen i per tant presentar una inflamació més intensa que els que no estan colonitzats<sup>30</sup> i aquesta inflamació persistent incrementa el deteriorament pulmonar.<sup>31</sup>

### **Etiologia i diagnòstic**

El diagnòstic de la dilatació bronquial es realitza mitjançant la TACAR sense contrast. Aquesta prova permet, a més, valorar l'extensió i morfologia de les bronquièctasis (cilíndriques, varicoses o quístiques)<sup>32</sup> (Imatge 1). Els principals criteris diagnòstics per realitzar el diagnòstic de bronquièctasis mitjançant la TAC són: 1) signes directes: la dilatació bronquial amb una relació broncoarterial major de 1-1,5, falta d'afilament dels bronquis i visualització de bronquis a 1cm de la pleura i 2) signes indirectes: engruiximent de la paret bronquial, pèrdua de volum lobular, patró en mosaic i taps mucosos.



Imatge 1: Tipus de bronquièctasis: A. Cilíndriques, B. Varicoses i C. Quístiques

És important conèixer el dany estructural però és més important intentar esbrinar la causa que les pot haver produït. La TAC podria suggerir l'etiologia en cas de malformacions congènites, situs inversos, traqueobroncomegalia, obstrucció bronquial o emfisema per dèficit d'alfa-1-antitripsina.<sup>2</sup> Les bronquièctasis degudes a tuberculosi predominen en els camps superiors, i en l'aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica són centrals. La presència de múltiples

nòduls petits associats, de predomini a língula i lòbul mig, indica infecció per micobacteries no tuberculosos.<sup>2</sup>

La freqüència de les etiologies de les bronquièctasis ha canviat amb el temps en els països desenvolupats. Mentre que les causes postinfeccioses han disminuït, les produïdes per patologies subjacents que predisposen a la infecció i a la inflamació bronquials ha augmentat per la millora en el seu diagnòstic.<sup>33</sup> Encara però hi ha un percentatge no menyspreable de pacients els quals no es coneix la causa que les ha desenvolupat que oscil·la entre el 25-40%.<sup>34,35</sup> La història clínica detallada juntament amb la TACAR permeten en molts casos sospitar i indicar les proves diagnòstiques necessàries. És molt important la recerca sistemàtica de l'etiologia, especialment aquelles que poden rebre un tractament específic,<sup>2</sup> ja que tenen implicacions clíniques tan pel que fa al maneig com el pronòstic. Les principals causes que s'han de descartar en cas de bronquièctasis de causa no coneguda són: immunodeficiències amb dèficit de producció d'anticossos, refluxe gastroesofàgic, aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica, infecció per micobacteris, FQ, discinesia ciliar primària i dèficit d'alfa-1-antitripsina. Les etiologies de les bronquièctasis es mostren a la Taula 1.

Taula 1 Etiologies més comuns de les bronquièctasis

- 
1. Post infeccioses
    - a. Bactèries: pneumònia necrosant
    - b. Micobacteris: tuberculosi, micobacteris no tuberculosos
    - c. Virus (*adenovirus*, xarampió)
    - d. Fongs
  2. Obstrucció bronquial
    - a. Intrínseca: estenosi cicatricial, broncolitiasi, cos estrany, tumor
    - b. Extrínseca: adenopaties, tumor, aneurisma
  3. Immunodeficiències
    - a. Primàries
      - i. Dèficit d'anticossos
      - ii. Immunodeficiències combinades
      - iii. Altres
    - b. Secundàries: quimioteràpia, transplantament, neoplàsies hematològiques, VIH
  4. Alteració de l'estructura mucociliar
    - a. Fibrosi quística
    - b. Discinèsia ciliar primària
    - c. Síndrome de Young
  5. Pneumonitisinflatòria
    - a. Aspiracions, reflux gastroesofàgic
    - b. Inhalació de tòxics
  6. Anormalitat de l'arbre traqueobronquial
    - a. Traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn)
    - b. Defectes del cartílag (síndrome de Williams-Campbell)
    - c. Segrest pulmonar
    - d. Traqueobroncomalacia
    - e. Bronqui traqueal
  7. Associada a altres patologies
    - a. Patologies sistèmiques: artritis reumatoide, lupus eritematos sistèmic, síndrome de Sjögren, síndrome de Marfan, policondritis recidivant, espondilitis anquilosant, sarcoidosi
    - b. Patologia inflamatòria intestinal: colitis ulcerosa, patologia de Crohn
    - c. Altres patologies respiratòries: asma, MPOC, síndrome de Swyer-James
    - d. Dèficit alfa-1-antitripsina, síndrome d'ungles grogues
  8. Aspergil·losi o micosi broncopulmonar al·lèrgica
  9. Panbronquiolitis difusa
  10. Etiologia desconeguda
- 

MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica. VIH: Virus d'immunodeficiència humana.

Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C et al. Diagnostico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;44:629-40.

Des del punt de vista de la fisioteràpia és també rellevant el diagnòstic etiològic de les bronquièctasis. Encara que tot pacient amb expectoració diària crònica i/o evidència de taps mucosos a la TACAR hauria de rebre fisioteràpia respiratòria, hi ha algunes etiologies com per exemple la discinèsia ciliar primària o la FQ que tenen una afectació del drenatge de secrecions afegida a les pròpies dilatacions bronquials com és la total ineficàcia dels cilis o bé

l'increment de la viscositat del moc. És també important conèixer la presència de traqueobroncomegalia, ja que aquesta comporta una inestabilitat de la via aèria i per tant la realització d'algunes tècniques de drenatge de secrecions poden estar contraindicades.<sup>36</sup>

### **Gravetat i pronòstic**

Diferents aspectes influeixen en la gravetat i pronòstic de les bronquièctasis. Dues escales pronòstiques han estat validades recentment, el Bronchiectasis Severity Index (BSI)<sup>37</sup> i el FACED.<sup>38</sup> El BSI inclou les variables edat, índex de massa corporal (IMC), la obstrucció bronquial, el nombre d'aguditzacions i hospitalitzacions, la dispnea, la colonització crònica (sobretot per *P. aeruginosa*) i l'extensió de les bronquièctasis; cada variable té una puntuació i s'estableix una afectació lleu entre 0-4, una afectació moderada entre 5-8 i una afectació greu >9. L'escala FACED inclou la obstrucció bronquial, l'edat, la colonització crònica per *P.aeruginosa*, l'extensió de les bronquièctasis i la dispnea; en aquest cas també s'obté una puntuació que estableix una afectació lleu un FACED entre 0-2, una afectació moderada un FACED entre 3-4 i una afectació greu un FACED entre 5-7. L'escala FACED recentment ha introduït la variable de les aguditzacions esdevenint així la nova escala pronòstica E-FACED.<sup>39</sup>

Per altra banda s'estan intentant agrupar als pacients en fenotips. S'han publicat dos estudis, Aliberti et al.<sup>40</sup> han establert diferents fenotips basant-se en el diagnòstic etiològic, l'extensió de les bronquièctasis, l'afectació de la funció pulmonar i la presència o no d'una infecció bronquial crònica. Aquesta escala defineix 4 grups diferenciats de gravetat de bronquièctasis. Un primer grup de pacients amb infecció crònica per *P.aeruginosa*, major extensió de les bronquièctasis, més marcadors inflamatoris, pitjor estat funcional, major nombre d'aguditzacions i hospitalitzacions i pitjor qualitat de vida. Un segon grup amb una menor afectació funcional i menys marcadors inflamatoris i presència d'infecció bronquial crònica però per qualsevol altre patògen diferent de *P.aeruginosa*. Un tercer grup amb pacients sense infecció bronquial crònica però pràcticament tots presenten expectoració diària i una proporció més elevada de fumadors o ex fumadors. Dels pacients del segon i tercer grup tan

sols un 20% presentaven almenys una hospitalització anual. I finalment un quart grup de gravetat on els pacients presentaven el menor grau de d'afectació amb els menors nivells de marcadors inflamatoris, la menor extensió de les bronquièctasis, menor afectació funcional i cap d'ells presentava infecció bronquial crònica ni expectoració diària. Martinez et al.<sup>41</sup> per la seva banda per definir els grups utilitzen les variables edat, sexe, IMC, hàbit tabàquic, dispnea, expectoració, número d'aguditzacions, colonització crònica per *P.aeruginosa*, obstrucció bronquial, extensió de les bronquièctasis, etiologia idiopàtica i aquelles bronquièctasis associades a Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC). D'aquesta manera els 4 grups són: un primer grup format per dones joves amb gravetat moderada (puntuació FACED 3-4), un segon grup format per dones grans amb gravetat moderada (puntuació FACED 3-4), un tercer grup format per pacients grans amb gravetat greu (puntuació FACED 5-7) i amb aguditzacions recurrents i un quart grup amb pacients grans amb gravetat greu (puntuació FACED 5-7) i sense aguditzacions recurrents.

### **Tractament**

L'objectiu principal del tractament de les bronquièctasis és millorar la clínica i frenar la progressió del dany pulmonar. Sempre que sigui possible s'ha de tractar l'etiologia que ha causat les bronquièctasis ja que pot frenar l'evolució del dany pulmonar. Sempre s'hauria de mantenir el pulmó el més net de secrecions possible amb les tècniques d'aclariment mucociliar (TAM), tractar les aguditzacions, la colonització i infecció bronquial crònica, la inflamació bronquial, la hiperreactivitat bronquial, les complicacions (malnutrició, hemòptisi, insuficiència respiratòria,...) i proposar un programa de reentrenament a l'esforç en aquells pacients que la dispnea dificulti les activitats de la vida diària.

## **1.2. Qualitat de vida**

Els qüestionaris de qualitat de vida permeten mesurar l'impacte de les malalties o bé d'algun símptoma en els pacients, i cada cop més s'estan utilitzant en recerca. Dos qüestionaris anglesos de qualitat de vida inicialment dissenyats per altres malalties, el St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)<sup>42</sup> i el Leicester Cough Questionnaire (LCQ),<sup>43</sup> han estat validats en bronquièctasis.<sup>44,45</sup> El SGRQ va ser dissenyat per MPOC i el LCQ per tos crònica, un dels símptomes més freqüents en els pacients amb bronquièctasis. Aquest qüestionari s'inclou com a variable en estudis en aquests pacients. Fins la realització d'aquesta tesi no disposàvem d'una versió espanyola del qüestionari.

Recentment s'ha dissenyat i validat un qüestionari específicament per pacients amb bronquièctasis no FQ, el Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis.<sup>46</sup> Aquest qüestionari mesura aspectes generals sobre l'impacte de la patologia en la vida diària del pacient.

## **1.3. Fisioteràpia respiratòria**

Una part molt important en el tractament de les bronquièctasis<sup>2,3</sup> és el drenatge de secrecions. L'aparell respiratori compta amb uns mecanismes de defensa que, en condicions normals, són capaços d'evacuar aquest moc de les vies respiratòries i evitar les possibles infeccions. Les patologies respiratòries modifiquen les propietats del moc i els mecanismes de defensa dificultant d'aquesta manera l'efectivitat de l'aclariment mucociliar, per això realitzar un drenatge eficaç serà molt important.

En les zones amb bronquièctasis l'aclariment mucociliar està danyat i afavoreix la retenció de secrecions i l'estada perllongada dels microorganismes en la via aèria que facilita la infecció bronquial crònica i la inflamació.



El drenatge de secrecions mitjançant tècniques d'aclariment mucociliar han estat recomanades en pacients amb expectoració crònica<sup>2</sup> i/o impactacions mucoses al TACAR<sup>3,48</sup> i en tots els pacients amb bronquièctasis degudes a FQ<sup>49</sup> encara que l'evidència de la seva eficàcia sigui escassa.<sup>50,51</sup> Els efectes esperats de les tècniques d'aclariment mucociliar són modificar les propietats viscoelàstiques de les secrecions incrementant la interacció gas-líquid i facilitant així la seva evacuació. Aquest efectes estan basats en canvis en els volums pulmonars, fluxes i pressions espiratòries, l'efecte de la gravetat o en l'aplicació de forces vibratòries o compressives a la caixa toràcica segons la tècnica emprada.<sup>36,48</sup>

En pacients amb bronquièctasis degudes a FQ els estudis existents mostren una alta heterogeneïtat en l'edat dels pacients, l'estat clínic, les tècniques utilitzades, la duració del tractament, els temps de seguiment i les variables analitzades. Tot i així, les últimes revisions Cochrane conclouen que: les tècniques d'aclariment mucociliar de les vies aèries tenen un efecte a curt terme en el increment del drenatge de secrecions però no hi ha dades consistents referents a llarg terme, no queda clara l'evidència dels aparells oscil·latoris enfront altres tècniques i no hi ha suficients dades per recolzar o rebutjar la utilització de la tècnica Cicle Actiu Ventilatori enfront cap altre tècnica.<sup>51-54</sup>

En bronquièctasis no degudes a FQ tan sols s'han realitzat estudis a curt terme sense mostrar evidència sobre quina tècnica és més efectiva.<sup>55-59</sup> L'estudi de més llarga duració té una durada de 3 mesos i mesura de forma creuada en 20 pacients adults l'efecte d'un dispositiu de pressió oscil·latòria. L'estudi mostra una milloria en la percepció de la gravetat de la tos, de la qualitat de vida, de la capacitat a l'exercici i en el volum d'esput expectorat a les 24h de la tècnica comparat amb no fisioteràpia.<sup>57</sup> Fins l'actualitat no existien estudis publicats randomitzats i controlats amb placebo ni estudis d'una durada superior als 3 mesos.

La tècnica d'inspiració lenta perllongada amb la glotis oberta en decúbit lateral (ELTGOL)<sup>60</sup> és una tècnica d'aclariment mucociliar que basa els seu efecte en

la reducció del diàmetre de la via aèria de les vies més perifèriques en el pulmó infralateral, incrementant d'aquesta manera la resistència al pas de l'aire i facilitant així el drenatge de secrecions.<sup>60-61</sup> La seva eficàcia ja ha estat estudiada en una sola sessió en 15 pacients amb bronquièctasis degudes a FQ i en 10 pacients amb bronquièctasis no degudes a FQ. En aquests estudis el drenatge de secrecions amb la tècnica de ELTGOL va ser superior que l'obtingut amb un dispositiu de pressió positiva i oscil·lació.<sup>55,62</sup> En un recent estudi creuat en 31 pacients amb bronquièctasis es van comparar tres tècniques que es realitzaven en una sola sessió en tres dies no consecutius durant una setmana, ELTGOL, drenatge autogen i pressió positiva temporal. L'estudi mostra que la tècnica d'ELTGOL va aconseguir un volum d'esput expectorat durant el procediment similar a la tècnica del drenatge autogen i superior que la pressió positiva temporal. No es van trobar diferències en el volum d'esput expectorat en les 24 hores posteriors a la realització de les diferents tècniques.<sup>56</sup>

Una recent revisió Cochrane conclou que les tècniques d'aclariment mucociliar són segures tant en adults com amb nens amb bronquièctasis en fase estable, poden millorar les secrecions expectorades, algunes variables de funció pulmonar, algun símptoma i la qualitat de vida. El seu efecte en les aguditzacions no és conegut. Donada la cronicitat de les bronquièctasis es necessiten més dades per establir el valor real de les tècniques de drenatge de secrecions tant a curt com a llarg termini en aspectes importants per el pacient així com també en paràmetres clínics que afecten a la progressió de la malaltia, i d'aquesta manera es podrà recomanar de manera més fiable quina tècnica és millor per cada pacient.<sup>50</sup>

## 2. HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS DE L'ESTUDI

### Hipòtesis de treball

- La versió espanyola del qüestionari de la tos LCQ permetrà monitoritzar el símptoma de la tos en pacients amb bronquièctasis de la mateixa manera que la versió original.
- El grau de coneixement de les tècniques de fisioteràpia i el seu compliment en el nostre mitjà es baix.
- La realització d'una tècnica d'aclariment mucociliar efectiva per les vies perifèriques millorarà el drenatge de secrecions en pacients adults amb bronquièctasis.

### Objectius

- Crear una versió espanyola del qüestionari de la tos LCQ mitjançant un protocol validat.
- Validar la versió espanyola del qüestionari de la tos LCQ en pacients adults amb bronquièctasis no degudes a FQ
- Avaluar el grau de coneixement i de compliment de les tècniques de fisioteràpia respiratòria en el nostre mitjà
- Avaluar l'eficàcia a curt i llarg terme de la tècnica de drenatge ELTGOL en pacients adults amb bronquièctasis

### **3. MATERIAL I MÈTODES**

#### **3.1. Creació d'una versió espanyola del qüestionari de la tos de Leicester**

Després d'obtenir el permís de l'autor del LCQ, es va seguir un protocol estandaritzat per la seva adaptació a la llengua espanyola<sup>63,64</sup> que consta dels següents apartats:

- 1- Traducció per part d'una persona bilingüe.
- 2- Comitè de professionals.
- 3- Nova traducció a l'anglès i comparació amb l'original per part d'una persona bilingüe.
- 4- Panell de pacients.
- 5- Prova pilot.
- 6- Obtenció de la versió final.

Una vegada obtinguda la versió final es va iniciar l'estudi de validació.

#### **3.2. Validació de la versió espanyola del qüestionari de la tos de Leicester en pacients amb bronquièctasis**

##### Disseny de l'estudi i participants

Estudi prospectiu, longitudinal i multicèntric per a validar la versió espanyola del LCQ en bronquièctasis. Es va reclutar pacients adults amb bronquièctasis diagnosticades per clínica i TACAR, en fase estable (definida com no agudització en les últimes 4 setmanes) que acudissin de manera consecutiva a les unitats especialitzades de bronquièctasis dels 6 hospitals participants entre Abril 2011 i Abril 2012. Els pacients havien de disposar d'una TACAR en els 5 anys previs.

Criteris d'exclusió: FQ, fumadors actius, pacients amb MPOC amb un VEMS <60%, pacients amb asma, pacients amb ressecció pulmonar prèvia o incapaços de poder respondre el qüestionari o que haguessin patit una agudització en el mes previ. L'estudi va ser aprovat per el Comitè Ètic de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (número de registre 2011053). Tots els pacients van signar el consentiment infromat previ a la inclusió.

### Protocol d'estudi

Per tal de validar la versió espanyola del LCQ es va analitzar la viabilitat, la fiabilitat, la validesa i la resposta al canvi. Tots els pacients van ser convidats a omplir la versió espanyola del LCQ, el SGRQ i l'escala modificada del Medican Research Council (mMRC)<sup>65</sup> per la dispnea (visita 1). Les variables recollides van ser el color de l'esput, el volum d'esput de les 24 hores prèvies, el número d'aguditzacions i/o hospitalitzacions en els últims 6 mesos. Si el pacient continuava en fase estable als 15 dies i no havia presentat cap canvi en el seu tractament de base, se'ls va demanar d'omplir de nou la versió espanyola del LCQ (visita 2) per tal d'analitzar la fiabilitat.

La resta de variables demogràfiques, l'etiologia, dades microbiològiques, la funció pulmonar (la última obtinguda en els darrers 18 mesos en fase estable) i els informes de la TACAR es van obtenir de les bases de dades de cada investigador. Per tal de predir la gravetat de les bronquièctasis es van utilitzar les dues escales validades del BSI i el FACED. Es va realitzar també una categorització dels pacients utilitzant variables que segons la nostra experiència clínica estaven relacionades amb la tos per tal de completar l'anàlisi de la validesa.

Finalment els pacients se'ls va informar que en cas de presentar una agudització<sup>2</sup> en els següents 6 mesos (visita 3) havien d'omplir de nou la versió espanyola del LCQ.

### Qüestionaris

El qüestionari de la tos de Leicester<sup>43</sup> consta de 19 ítems que mesuren l'impacte de la tos en la qualitat de vida en les dues setmanes prèvies a

l'ompliment d'aquest. Dins el 19 ítems hi estan integrats els dominis físics (8 ítems), psicològics (7 ítems) i socials (4 ítems). La puntuació total del qüestionari va de 3 a 21, com més baixa és la puntuació més impacte negatiu té la tos en la percepció de la qualitat de vida. La diferència clínica mínimament rellevant (DCMR) per la puntuació total del LCQ és de 1,3 unitats.<sup>66</sup>

Els SGRQ<sup>42</sup> consta de 50 ítems agrupats en tres dominis: símptomes (8 ítems), activitat (16 ítems) i impacte (26 ítems). La puntuació total va de 0-100, 0 indicant no afectació de la qualitat de vida. La DCMR es de 4 unitats.<sup>67</sup>

L'escala de la dispnea mMRC és un qüestionari que consta de 5 estats de percepció de la dispnea.

### Anàlisi estadístic

La mida de la mostra per la consistència interna per l'alpha de Cronbach es va calcular utilitzant la fórmula de Bonnett.<sup>68</sup> Esperant un alpha de Cronbach de 0,80 i establint un nivell de 0,70 en un test de dues cues  $\alpha=0,05$ , un poder de 0,80 i assumint una pèrdua del 20%, es va requerir una mostra de 216 subjectes. Aquesta mida de la mostra era vàlid per la globalitat del qüestionari (k=19 ítems, n=171) i per els tres dominis (físic: k=8 ítems, n=186; psicològic: k=7 ítems, n=190 i social: k=4 ítems; n=216). La viabilitat va ser calculada analitzant el percentatge de pacients sense resposta per la puntuació total del qüestionari i per al tres dominis en la visita 1. Els pacients amb la puntuació més baixa (efecte terra) i amb la puntuació més alta (efecte sostre) van ser analitzats. Per el càlcul de la fiabilitat<sup>69</sup> es va estimar la consistència interna per el nombre total de ítems i per cada domini a la visita 1 mitjançant l'alpha de Cronbach. La fiabilitat mitjançant el test-retest es va calcular per analitzar canvis en la versió espanyola del LCQ entre la visita 1 i la visita 2, i es va estimar el coeficient de correlació intraclasse utilitzant un model de dues vies mixtes i el tipus de consistència. El coeficient mínim acceptat per la fiabilitat és de 0,70. També es va realitzar un anàlisi gràfic mitjançant el mètode Bland and Altman.<sup>70</sup> La mida de l'efecte va ser calculat utilitzant el criteri de Cohen. La validesa de constructe es va analitzar mitjançant la validesa convergent i la validesa discriminant. Per la validesa convergent es va analitzar la correlació

entre la versió espanyola del LCQ i el SGRQ a la visita 1 amb el rang de correlació d'Spearman. La validesa discriminant es va analitzar comparant les mitjanes de la puntuació de la versió espanyola del LCQ amb el FACED i el BSI utilitzant un anàlisi de varianza (ANOVA).

A més per completar l'anàlisi de la validesa es va comparar la mitjana de la puntuació de la versió espanyola del LCQ amb una escala creada mitjançant les comparacions ANOVA d'una via amb el test de Bonferroni.

Per tal de definir el grau de gravetat de la tos se li va donar una puntuació entre 0 i 2 a variables prèviament escollides i que es creia podien tenir una relació amb la tos: volum d'esput (0:  $\leq 10$  mL; 1: 11–29 mL; 2:  $\geq 30$  mL), color de l'esput (0: mucós; 1: mucopurulent; 2: purulent), colonització bronquial crònica (0: no evidència; 1: per altres microorganismes diferents de *P.aeruginosa*; 2: per *P.aeruginosa*), %VEMS predit (0:  $\geq 70\%$ ; 1: 69–31%; 2:  $\leq 30\%$ ), escala dispnea mMRC (0: 0; 1: 1–2; 2: 3–4) i el número de lòbuls afectats (la lingula es va considerar un lòbul separat; 0: 1 lòbul; 1: 2–3; 2:  $>3$ ). Les variables que van mostrar diferències significatives en la versió espanyola del LCQ utilitzant ANOVA van ser utilitzades per crear els diferents grups de gravetat de la tos. (lleu, moderat i greu). Per la sensibilitat al canvi es va analitzar la variació mitjana en la puntuació total de la versió espanyola del LCQ entre la visita 1 i la visita 3 utilitzant el test per dades aparellades de la t Student. Es considerà un valor  $p < 0,05$  com estadísticament significatiu. L'anàlisi estadístic es va realitzar utilitzant el programa SPSS per Windows versió 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) i Stata/IC 13.1 (Stata- Corp. 2013, Stata Statistical Software: Release 13, StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

### **3.3. Valorar el coneixement i adherència a les tècniques d'aclariment mucociliar en pacients amb bronquièctasis en el nostre entorn**

Per tal de valorar el coneixement i l'adherència de les TAM en el nostre entorn es van invitar a participar pacients que acudien de manera consecutiva a dues consultes especialitzades de bronquièctasis. Havien de presentar una

expectoració mínima diària >10ml i no estar realitzant de manera regular cap tècnica efectiva de drenatge de secrecions. Un cop inclosos el fisioterapeuta respiratori especialitzat els preguntava si alguna vegada els havien format en la realització d'alguna TAM, en cas afirmatiu, es demanava als pacients que la realitzessin per avaluar la seva eficàcia, la destresa en realitzar la tècnica (bona/regular/dolenta)<sup>36</sup> i el seu nivell d'adherència (vegades al dia i duració de la tècnica).

### **3.4. Eficàcia del drenatge de secrecions mitjançant la tècnica ELTGOL en pacients amb bronquièctasis**

#### Disseny de l'estudi

Estudi randomitzat controlat de 12 mesos de duració on es compara l'eficàcia de realitzar dues vegades al dia la tècnica ELTGOL amb un placebo en pacients amb bronquièctasis. L'estudi es va dur a terme en dos hospitals (Hospital Universitari Dr. Josep Trueta i Hospital Universitari Vall Hebron) amb el mateix fisioterapeuta respiratori i amb els mateixos criteris de seguiment i tractament.<sup>2</sup> L'estudi va ser aprovat per els comitès ètics d'ambdós hospitals (números de registre: 082010 a l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta i PR (AG)194/2013 a l'Hospital Universitari Vall Hebron). Cada pacient va signar el consentiment informat previ a la inclusió. L'estudi va ser registrat al ClinicalTrials.gov (NCT01578681).

#### Població d'estudi

Pacients adults amb bronquièctasis confirmades per TACAR que seguissin les visites en qualsevol dels dos centres, en fase estable (no agudització en el mes previ), amb expectoració crònica diària de  $\geq 10$ ml en l'any previ i que no estiguessin practicant de manera regular ni una TAM ni un programa de reentrenament. Criteris d'exclusió: diagnòstic de FQ, fumadors actius o exfumadors amb una història tabàquica >a 10paq-a, pacients que estiguessin seguint algun tractament adjunt a la fisioteràpia (mucolítics, DNasa...), pacients que coneguessin alguna tècnica eficaç de drenatge de secrecions de la via perifèrica, incapacitat per a realitzar els exercicis o acudir a les visites de



seguiment o que presentessin qualsevol contraindicació per a la realització de la fisioteràpia respiratòria.

### Randomització i enmascarament

Els pacients van ser assignats de manera aleatòria al grup ELTGOL o grup placebo (1:1) i van ser enmascarats en referència a quin grup pertanyien. La randomització es va generar per computadora a l'inici i sense estratificació. Els pneumòlegs i l'estadista no sabien a quin grup havien estat assignats els pacients.

### Procediments

La tècnica d'ELTGOL<sup>60</sup> consisteix en fer espiracions lentes i perllongades amb la glottis oberta, des de la capacitat funcional residual fins al volum residual, en decúbit lateral i amb el pulmò afectat col·locat al costat infralateral. A més, durant la espiració els pacients realitzaven pressions toràciques i abdominals per tal de millorar l'eficàcia de la tècnica.<sup>71</sup> Els exercicis de placebo consistien en la realització d'una taula d'estiraments de les extremitats superiors (bíceps, tríceps, deltoïdes, pectoral major i dorsal ample). Els pacients van ser instruits per el fisioterapeuta per realitzar o bé ELTGOL o bé placebo dues vegades al dia durant 15 minuts en el cas de tenir només un pulmò afectat o 30 minuts en el cas de tenir els dos pulmons afectats. En el grup ELTGOL ho havien de fer 15 minuts per cada pulmò afectat. Es va recomanar no realitzar cap canvi en la medicació de base dels pacients, a no ser que fos necessari. En cas de canvi, aquest, havia de ser registrat.

L'agudització es va definir com la presentació aguda i mantinguda de canvis en les característiques de l'esput (increment del volum, la consistència, la purulència o hemòptisi) i/o augment de la dispnea no degudes a altres causes.<sup>2</sup> Tots els pacients que van patir alguna agudització durant l'estudi van ser tractats per els pneumòlegs de l'estudi. Les intervencions no es van aturar durant aquest període.

## Avaluacions

Tots els pacients van ser monitoritzats en 7 visites; a l'inici de l'estudi, a les 24 hores (randomització i instruccions per la intervenció) i als mesos 1, 3, 6, 9 i 12. Les avaluacions realitzades van ser:

- Anàlisi de l'esput. Es va donar a cada pacient un recipient calibrat abans de la visita d'inici i se'ls va instruir com recol·lectar el volum d'esput de les 24 hores prèvies a la visita. Es va donar també a cada pacient un recipient en cada visita per tal de recollir una mostra d'esput per cultiu i per monitoritzar el color de l'esput.<sup>29</sup> L'esput obtingut durant la intervenció realitzada a l'hospital a la visita d'inici i a la última visita es van mesurar. A més es va donar un altre recipient quantificat als pacients per recollir l'esput expectorat en les 24 hores posteriors a les intervencions de l'inici de l'estudi i a la última visita.
- Qualitat de vida. Els qüestionaris SGRQ, el LCQ i el mMRC<sup>71</sup> van ser omplerts a la visita d'inici, al 6 mesos i als 12 mesos.
- Es va realitzar una espirometria forçada a la visita d'inici, als 6 mesos i als 12 mesos. Es va realitzar la prova dels 6 minuts de la marxa (6MWT) en la visita d'inici i als 12 mesos seguint les guies estandaritzades.<sup>72</sup>
- Inflamació sistèmica. Es van realitzar analítiques a la visita d'inci i als 12 mesos i es va analitzar els recompte total de leucòcits i neutròfils, la PCR, la VSG i el fibrinogen.
- A cada visita els fisioterapeuta va revisar la tècnica prèviament instruïda i es va verificar el diari del pacient per avaluar el compliment. Es va considerar una bona adherència la realització de  $\geq 80\%$  de les sessions.
- Efectes secundaris. Es va avaluar la saturació d'oxígen durant la intervenció a la visita d'inici i als 12 mesos. Es va avaluar la fatiga durant la intervenció mitjançant l'escala de Borg<sup>73</sup> a la visita d'inici i als 12 mesos.

Totes les avaluacions van ser realitzades pel pneumòleg de cada centre a excepció de les avaluacions pròpies del fisioterapeuta: la realització i instrucció

de la intervenció, avaluar els efectes adversos i el compliment i recol·lectar l'esput durant la intervenció.

### Variables

La variable principal va ser el volum d'esput durant la intervenció i a les 24 hores post intervenció.

Les variables secundàries incloïen el número d'aguditzacions i el temps fins la primera agudització, les puntuacions del LCQ i el SGRQ, la purulència de l'esput, el cultiu de l'esput, l'escala de la dispnea mMRC, el VEMS, la capacitat d'exercici, la inflamació sistèmica, l'adherència al tractament i els efectes secundaris.

### Anàlisi estadístic

Es va necessitar una mostra de 17 subjectes per cada grup per tenir un poder del 80% en la detecció d'una diferència mitja de 15ml (dada obtinguda de les bases de dades internes) de volum d'esput assumint una desviació estàndard de 15ml utilitzant el t-test de dos grups amb un nivell de significació de  $\alpha=0,05$ . (Janet D. Elashoff (2007) nQuery Advisor. Version 7.0 User's Guide. Los Angeles, CA).

Els estadístics descriptius es van obtenir de la comparació dels dos grups, incloent les freqüències absolutes i relatives (n,%) per les variables categòriques i la mitjana  $\pm$  la desviació estàndard o la mediana (quartils) per les variables quantitatives. La normalitat de la distribució es va calcular amb Q-Q Plots i els test de Kolmogorov-Smirnov.

Els resultats de la qualitat de vida es van expressar com la diferència entre el mes 6 i la visita inicial i entre el mes 6 i el mes 12, i la comparació entre el grup ELTGOL i el grup placebo. El volum d'esput de les 24 hores, la qualitat de vida, la funció pulmonar, la dispnea, la capacitat d'exercici i els marcadors inflamatoris es van expressar comparant la diferència pre i post tractament entre els dos grups (ELTGOL vs. placebo). La comparació de les variables es va realitzar amb el test de la t-Student per les dades amb distribució normal i el U-test de Mann-Whitney per les variables amb una distribució no normal. Un

valor de  $p < 0,05$  va ser considerat estadísticament significatiu. Els anàlisis estadístics es van realitzar mitjançant el programa SPSS 23.0 i el software R (R Development Core Team 2010).

## **4. RESUM DELS RESULTATS I DISCUSSIÓ**

### **4.1. Creació d'una versió espanyola del qüestionari de la tos de Leicester.**

Després d'obtenir l'autorització i seguint el protocol estandaritzat prèviament detallat. Es va crear la versió espanyola del LCQ de la següent manera:

- 1- Traducció per part d'una persona bilingüe (primera versió).
- 2- Comitè de professionals. (segona versió).
- 3- Nova traducció a l'anglès i comparació amb l'original per part d'una persona bilingüe.
- 4- Panell de pacients. Es va passar el qüestionari a 6 pacients per fer una primera valoració de la adaptació de la traducció i es van realitzar els canvis necessaris. Es va obtenir una tercera versió.
- 5- Prova pilot en 15 pacients. Es va passar el qüestionari a 15 pacients adults amb bronquièctasis. Se'ls va preguntar sobre la facilitat de resposta d'aquest i si canviarien alguna expressió.
- 6- Obtenció de la versió final.

A continuació es datalla cada procediment:

Es va traduir la versió original del qüestionari de Leicester a l'espanyol per una persona bilingüe d'origen espanyol, una vegada realitzada aquesta primera versió es va enviar a un comitè de professionals format per 2 pneumòlegs investigadors i un fisioterapeuta especialitzat en respiratori, d'aquí en sorgí una segona versió en espanyol tinguent en compte la opinió dels 3 professionals sobre algunes expressions i matisos, concretament la pregunta número 6 va ser millor adaptada a l'idioma espanyol canviant "sentir" per "sentirse" i dues respostes varen ser modificades (resposta número 5 de la primera pregunta va ser modificada de "algunas veces pero pocas" a "pocas veces" i la resposta

número 5 de la pregunta 11 va ser modificada de “de vez en cuando” a “ocasionalmente”).

Una vegada elaborada la segona versió del qüestionari es va traduir de nou a l'anglès, aquesta traducció va ser realitzada per una persona bilingüe d'origen anglès i resident a Girona, una vegada realitzada va ser comparada amb el qüestionari original.

Una vegada finalitzada la comparació i observar que la semblança era pràcticament total llevat d'algunes paraules o expressions que varen ser considerades sinònims, es va passar la segona versió del qüestionari en espanyol a un panell de 6 pacients amb bronquièctasis, per tal que responguessin al qüestionari i donessin la seva lliure opinió sobre la facilitat de resposta del mateix i en cas de tenir algun problema en alguna de les preguntes o expressions, eren lliures de donar la seva opinió sobre possibles alternatives. Concretament la pregunta número 2 va ser modificada la seva estructura per a poder ser millor entesa per la població en general i en la pregunta número 6 es va modificar una paraula per un sinònim. Es va obtenir una tercera versió de qüestionari una vegada realitzats els canvis corresponents.

Amb la tercera versió del qüestionari es va realitzar una prova pilot en una cohort de 15 pacients amb bronquièctasis, aquests van respondre el qüestionari i varen ser preguntats sobre la facilitat de resposta del qüestionari i en cas contrari se'ls va comentar si canviarien alguna expressió, en cap cas els pacients van decidir de canviar alguna paraula o expressió ja que van trobar el qüestionari d'una perfecta comprensió. Una vegada finalitzada aquesta fase es va realitzar la versió final del qüestionari amb les correccions corresponents.

#### **4.2. Validació de la versió espanyola del qüestionari de la tos de Leicester en pacients amb bronquièctasis. (Annexe 1)**

Una vegada realitzada la versió final del qüestionari de la tos de Leicester es va iniciar un estudi prospectiu longitudinal i multicèntric per tal de validar el qüestionari analitzant la viabilitat, la fiabilitat (consistència interna i test-retest), la validesa (convergent i discriminativa) i la resposta al canvi. L'estudi es va realitzar en 6 hospitals de l'estat (Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Hospital Universitari Vall Hebron, Hospital Universitari Carlos Haya, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Hospital de la Princesa i Hospital Universitari Clínic)

Es van reclutar entre Abril 2011 i Abril 2012 un total de 259 pacients amb una edat mitja de  $58,37 \pm 18,10$  anys, el 59% eren dones, el 30% eren exfumadors, presentaven un IMC mitjà de  $25,45 \pm 5,21 \text{ kg/m}^2$ , el diagnòstic de bronquièctasis era de múltiples etiologies destacant-ne les post infeccioses i les idiopàtiques amb un 36,3% i 30,4% respectivament, un 27,8% dels pacients presentava una colonització crònica per *P.aeruginosa*, pel que fa a la funció pulmonar presentaven un VEMS mitjà de  $65,9 \pm 22,1 \text{ ml}$ .

Pel que fa a la viabilitat es van incloure els 259 pacients per realitzar aquest càlcul i es va comprovar que la resposta havia estat del 100%, és a dir, els pacients no van deixar cap pregunta per contestar i els valors obtinguts no presentaven cap efecte terra/sostre.

Pel que fa a la fiabilitat, la consistència interna va donar uns valors elevats per les diferents puntuacions del LCQ, tant la puntuació total com les dels diferents dominis (valors de l'Alfa de Cronbach entre 0,86-0,91).

El càlcul del test-retest es va poder realitzar amb les puntuacions de 199 pacients que van contestar per segona vegada el qüestionari en els 15 dies posteriors. Els resultats van presentar una correlació intraclasse excelent per a

totes les puntuacions, tant la del total del LCQ com la dels diferents dominis, amb uns valors entre 0,79 i 0,87.

Per el càlcul de la validesa del LCQ es va analitzar primer la validesa convergent on la versió creada del LCQ va mostrar una correlació inversa i moderada significativa amb un altre qüestionari de qualitat de vida, el SGRQ, valors que es trobaven en el rang 0,59 a 0,67.

Per a l'anàlisi de la validesa discriminant es van seleccionar els 255 pacients dels quals se'n disposaven totes les dades necessàries de les variables a analitzar. Per l'escala FACED es va observar que la versió espanyola del LCQ discriminava de manera significativa ( $p=0,001$ ) entre els pacients catalogats com lleus i greus. Pel que fa a l'escala BSI es van detectar diferències significatives entre els pacients lleus i moderats ( $p=0,001$ ) i entre els pacients lleus i greus ( $p<0,001$ ).

Per l'escala utilitzada per el nostre grup es va realitzar un anàlisi prèvi per veure quines variables correlacionaven de manera significativa en estadiar els pacients en diferents categories d'afectació, de tal forma que les variables escollides varen ser el volum de l'esput espectorat, la purulència de l'esput, la colonització crònica, el percentatge del VEMS predit, la dispnea mitjançant l'escala de dispnea mMRC i els lòbuls afectats i mitjançant aquestes variables se'ls va donar una puntuació entre 0-2 que eren sumades entre elles determinant diferents graus d'afectació de les bronquièctasis (lleus tenien una puntuació  $<3$ , moderades tenien puntuacions entre 4 i 6 i greus tenien puntuacions per sobre de 7). Amb aquesta puntuació es van establir els tres grups formats per 118 pacients catalogats com lleus amb una puntuació mitja de la versió espanyola del LCQ de  $17,13\pm 3,36$ , 90 pacients moderats amb una puntuació mitja de  $14,68\pm 3,78$  i 47 pacients greus amb una puntuació mitja de  $11,81\pm 3,73$ . A més les diferències entre els tres grups (lleus vs. moderats; lleus vs greus i moderats vs greus) varen ser estadísticament significatius ( $p<0,001$ ) i les diferències més grans del que prèviament s'havia establert com la DCMR per el LCQ ( $>1,3$ ).



Finalment la resposta al canvi es va calcular mitjançant la disminució mitja de la puntuació total de la versió espanyola del LCQ dels 96 pacients que van patir una agudització durant el període del 6 mesos posteriors a l'inici de l'estudi. Les puntuacions dels 96 pacients van ser de  $15,13 \pm 4,06$  vs.  $12,24 \pm 4,64$ , respectivament;  $p < 0,001$ . A més la diferència també va ser major a la DCMR de 1,3. La puntuació mitja en els diferents dominis també va disminuir a causa de la agudització (físic  $4,82 \pm 1,44$  vs.  $3,89 \pm 1,49$ ; psicològic  $4,97 \pm 1,45$  vs.  $4,09 \pm 1,64$  i social  $5,32 \pm 1,47$  vs.  $4,24 \pm 1,71$ ;  $p < 0,001$ ).

#### **4.3. Coneixement i adherència a les tècniques d'aclariment mucociliar en pacients amb bronquièctasis.**

Es varen incloure 46 pacients per aquest estudi, dels quals el 50% eren homes, tenien una edat mitjana de  $61,9 \pm 15,3$  anys i espectoraven un volum d'esput superior a 10ml diaris.

Dels pacients inclosos 24 (52,2%) havien rebut alguna vegada instruccions per part d'algun fisioterapeuta encara que tan sols 4 havien estat instruïts en alguna tècnica eficaç per el drenatge de secrecions. Concretament 2 pacients havien estat instruïts en la realització de drenatge postural, el feien d'una manera incorrecta però amb una adherència relativament bona; i 2 pacients havien estat instruïts en la realització d'inspiracions forçades, feien la tècnica de manera correcta però l'adherència era baixa.

Els 20 pacients restants que havien estat instruïts per algún fisioterapeuta feien tècniques considerades com no efectives per al drenatge de secrecions: 6 pacients utilitzaven un dispositiu anomenat "triflow", 4 pacients realitzaven exercicis que consistien en moure les extremitats superiors i 10 pacients feien algún tipus d'exercici ventilatori. Tots ells tenien una adherència baixa als tractaments.

#### **4.4. Eficàcia del tractament del drenatge de secrecions mitjançant la tècnica ELTGOL en pacients amb bronquièctasis. (Annexe 1)**

Per a la realització d'aquest estudi varen ser seleccionats 58 pacients entre el Setembre de 2011 i el Juny de 2012, dels quals 14 varen rebutjar participar. D'aquesta manera 44 pacients varen ser randomitzats (22 pacients al grup ELTGOL i 22 pacients al grup placebo); la distribució dels pacients va ser la següent: Hospital Universitari Doctor Josep Trueta 35 pacients (18 pacients grup ELTGOL i 19 pacients grup placebo) i Hospital Universitari Vall Hebron 7 pacients ( 4 pacients grup ELTGOL i 3 pacients grup placebo). Del total dels pacients, 3 no van completar l'estudi en el grup ELTGOL i 2 pacients no van completar l'estudi en el grup placebo.

El grup ELTGOL tenien una edat mitja de  $63,1 \pm 13,5$  anys, el 45,5% eren dones, el 31,8% eren ex fumadors, tenien un IMC mig de  $24,3 \pm 3,5 \text{kg/m}^2$ , presentaven diverses etiologies essent les més destacades les post infeccioses i les idiopàtiques, presentaven una expectoració diària mediana de 20ml, tenien un percentatge de VEMS mig de  $58,1 \pm 22,9\%$ , 2 pacients presentaven bronquièctasis unilaterals, una distància mitja caminada en la prova dels 6MWT de  $417,8 \pm 67\text{m}$  i el 54% prenen antibiòtic de manera perllongada; el grup placebo, per altra banda, tenien una edat mitja de  $66,8 \pm 8,4$  anys, el 59,1% eren dones, el 40,9% eren exfumadors, tenien un IMC mig de  $25,7 \pm 4,2 \text{kg/m}^2$ , presentaven diverses etiologies essent les més destacades les idiopàtiques, les secundàries a reflux gastroesofàgic i les post infeccioses, presentaven una expectoració diària mediana de 15ml, tenien un percentatge de VEMS mig de  $64,6 \pm 21,1\%$ , 2 pacients presentaven bronquièctasis unilaterals, una distància mitja caminada en el 6MWT de  $382,9 \pm 76,9$  i el 36% prenen antibiòtic de manera perllongada.

Pel que fa a l'adherència a la realització dels exercicis, tots els pacients en el grup ELTGOL i 15 pacients en el grup placebo van presentar adherències iguals o superiors al 80%. Cap pacient va presentar efectes secundaris en cap

dels dos grups i no es va realitzar canvis en el tractament de base durant l'estudi.

La mitjana del volum d'esput expectorats durant la intervenció a la primera visita va ser de  $12,27 \pm 11,93$  ml per el grup ELTGOL, mentre el grup placebo no va expectorar res durant la intervenció. El volum d'esput a les 24 hores post intervenció va ser significativament superior per el grup ELTGOL comparat amb el grup placebo (mediana (rang interquartílic) 30 (20-45) ml i 12,5 (0-20) ml, respectivament;  $p < 0,001$ )

La mitjana del volum d'esput expectorats durant la última intervenció als 12 mesos en el grup ELTGOL va ser de  $10,83 \pm 5,21$ , mentre el grup placebo tampoc no van arribar a expectorar res durant la intervenció. Pel que fa a l'esput expectorats a les 24 hores post intervenció els resultats van ser també estadísticament significatius en favor del grup ELTGOL en comparació amb el grup placebo (mediana (rang interquartílic) 25 (20-40) ml i 15 (10-20) ml, respectivament;  $p = 0,001$ ).

Al final de l'estudi, al comparar el volum d'esput expectorats durant 24h es va observar que el grup ELTGOL expectoraven una mediana de 35 (30-50) ml, el que representa un increment de 10 (0-25) ml comparant amb l'inici de l'estudi, mentre que el grup placebo va expectorar 15 (10-20) ml, fet que significava una disminució en l'expectoració de  $-2,5$  ( $-7,5$ - $2,5$ ) ml en comparació a l'inici de l'estudi ( $p = 0,005$ )

Durant el període de duració de l'estudi, 12 mesos, el grup ELTGOL varen presentar menys aguditzacions en comparació amb el grup placebo ( $1,26 \pm 1,32$  i  $1,90 \pm 1,33$  respectivament;  $p = 0,042$ ). Concretament 13 pacients en el grup ELTGOL i 16 en el grup placebo varen presentar una agudització durant l'estudi.

Pel que fa a la qualitat de vida, el grup ELTGOL va presentar una millora clínicament significativa tant en la puntuació total del SGRQ ( $-7,69 \pm 8,61$ ) com en la puntuació total del LCQ ( $1,89 \pm 4,03$ ) en comparació amb el grup placebo

als 6 mesos; a més aquesta milloria es va mantenir fins al final del període de seguiment. Quan es van analitzar els diferents dominis del SGRQ, aquests també van presentar una millora clínicament significativa comparat amb el grup placebo.

Per la resta de variables analitzades (canvis en la purulència de l'esput, canvis en els microorganismes, la dispnea, la funció pulmonar, la capacitat a l'exercici i els marcadors inflamatoris) no es van detectar canvis significatius entre els dos grups tant a curt com a llarg terme entre l'inici i el final de l'estudi.

## **DISCUSSIÓ**

Els principals resultats que aporta aquesta tesi són: 1) ha estat creada una versió espanyola del qüestionari de la tos LCQ. 2) la versió creada del LCQ és capaç de discriminar diferents graus de malaltia, detecta canvis provocats per l'aparició d'aguditzacions i és vàlid per la seva utilització en pacients amb bronquièctasis. 3) la tècnica de drenatge de secrecions perifèriques ELTGOL és eficaç tant a curt com a llarg terme i s'associa a una millora de la percepció de la qualitat de vida i la freqüència de les aguditzacions.

Les bronquièctasis cursen en un percentatge molt elevat (90%)<sup>25</sup> amb tos, expectoració diària i aguditzacions. Un dels objectius principals del tractament és evitar l'empitjorament de la funció pulmonar i per tant, la progressió de la malaltia.<sup>2</sup> Aquesta progressió es pot mesurar mitjançant la TACAR i les proves de funció pulmonar, però aquestes proves no són suficientment sensibles per detectar petits canvis. Els qüestionaris de qualitat de vida permeten monitoritzar d'una manera objectiva aquests canvis. Existeixen qüestionaris que mesuren aspectes més generals de la malaltia i qüestionaris molt més específics com per exemple el LCQ.

En el nostre primer treball hem creat i validat una versió del qüestionari específic de la tos de Leicester en un estudi multicèntric. La versió creada va

demostrar una gran facilitat de resposta, ja que tots els pacients van respondre el qüestionari sense que es mostrés cap efecte terra/sostre, fet indicatiu que els resultats no es van veure afectats per valors extrems.

Les dades referents a la fiabilitat del qüestionari, van mostrar una bona consistència interna per tots els dominis i per la puntuació total (alpha de Cronbach: 0,86-0,91). L'anàlisi del test-retest també va donar un coeficient de correlació intraclasse alt amb un valor de 0,87. Resultat similar als obtinguts per l'original.<sup>43</sup> La validació de la versió original realitzada per Murray et al.<sup>45</sup> no presentava dades sobre la consistència interna i l'anàlisi test-retest vas ser analitzat al cap de 6 mesos d'haver completat el per primer cop el qüestionari

Les dades referents a la validesa es va observar que la puntuació total de la versió creada del LCQ tenia una correlació significativa negativa (-0,66;  $p < 0,01$ ) amb la puntuació total del SGRQ, resultats que van ser similars als estudis precedents.<sup>43,45</sup> A més també es va calcular la validesa discriminativa utilitzant dues escales validades de gravetat (BSI<sup>37</sup> i FACED<sup>38</sup>) i els resultats van mostrar que el qüestionari es capaç de discriminar diferents graus de gravetat. A més, prèviament a disposar d'aquestes escales validades, el nostre grup va crear una escala de gravetat de la tos. Vam categoritzar els pacients segons si tenien una tos lleu, moderada o greu, en funció de variables que vam creure relacionades amb la tos (volum i purulència de l'esput, colonització crònica, percentatge de VEMS i la dispnea). L'extensió de les bronquièctasis va ser inicialment considerada com a variable, però es va descartar al no presentar cap correlació amb la versió creada del LCQ. Encara que la categorització hauria de ser validada en un estudi a part, l'anàlisi realitzat va mostrar que la classificació creada pel nostre grup era capaç d'identificar diferents graus de gravetat de la tos.

Pel que fa a la sensibilitat al canvi que presenta el qüestionari, fins ara s'havia demostrat que el LCQ era sensible als canvis post tractament. L'autor original<sup>43</sup> va analitzar la sensibilitat del LCQ després de l'administració de diferents tractaments per millorar la tos mostrant uns resultats significatius (mida de l'efecte per la puntuació total= 1,68). Murray et al.<sup>45</sup> en canvi ho va calcular en

32 pacients amb agudització i una setmana després d'haver iniciat el tractament mostraven una millora significativa tant en la puntuació total del qüestionari com dels diferents dominis entre l'inici i el final del tractament, mediana (rang interquartílic) de la millora de la puntuació total 4,6 (3,2-7,2). A diferència dels estudis anteriors, el nostre grup va analitzar la sensibilitat al canvi a l'inici de l'agudització mostrant un empitjorament en la puntuació total del qüestionari i en els diferents dominis, demostrant així que la versió creada del LCQ és capaç de detectar canvis en la salut deguts a l'aparició d'una agudització.

La capacitat del qüestionari en monitoritzar canvis ja ha estat provada en diferents estudis en bronquièctasis, en els que s'ha utilitzat per detectar canvis en la tos com a resultat de diferents intervencions.<sup>57,74-78</sup> En dos d'aquests estudis s'havia utilitzat el LCQ com a variable principal. Aquests resultats sobre la sensibilitat al canvi també s'han demostrat en el nostre segon estudi com a conseqüència de l'aplicació de tècniques de drenatge de secrecions. Les dades sobre l'aparició d'una agudització no s'havien reportat fins ara així com tampoc s'havien reportat dades referents a la viabilitat i la validesa discriminant del LCQ.

El LCQ ja havia estat validat en altres llengües però en pacients amb tos crònica,<sup>79-81</sup> en pacients amb MPOC<sup>82,83</sup> i amb nens amb FQ. Aquestes validacions van presentar resultats sobre la fiabilitat del qüestionari similars als nostres.<sup>79-84</sup>

Pel que fa a altres qüestionaris específics de la tos, tan sols el Cough Quality of Life Questionnaire<sup>47</sup> havia estat prèviament validat i comparat amb el LCQ en tos crònica, MPOC, asma i bronquièctasis.<sup>85</sup> No es van trobar diferències significatives en la puntuació total pels dos qüestionaris. Encara que els anàlisis dels diferents dominis dels dos qüestionaris sí van mostrar diferències, suggerint que ambdós aporten informacions vàlides referent a l'impacte de la tos.

El tractament de les bronquièctasis està compost per la teràpia farmacològica i per el drenatge de secrecions, encara que en totes les guies de bronquièctasis<sup>2,3</sup> s'estableix que la fisioteràpia respiratòria ha de ser un dels pilars del tractament, dades insuficients no permeten tenir un grau d'evidència elevat, sobretot per la manca d'estudis ben realitzats a nivell metodològic i per la manca de dades a llarg termini.

El nostre segon estudi és el primer assaig clínic randomitzat controlat amb placebo a llarg terme en pacients amb bronquièctasis que analitza una tècnica de drenatge de secrecions de les vies perifèriques.

Realitzar la tècnica ELTGOL dues vegades al dia durant un any incrementa el volum d'esput diari i s'associa a la disminució d'aguditzacions, la millora de la qualitat de vida i la reducció de l'impacte de la tos.

És evident que el tractament antibiòtic i la disminució de la purulència de l'esput són essencials per lluitar contra la infecció. Però a més, en pacients amb bronquièctasis és molt important mantenir les vies aèries el més lliures possibles de secrecions mitjançant TAM per tal d'evitar condicions favorables a la colonització bronquial.<sup>21</sup>

La elecció de la tècnica ELTGOL radica en la seva efectivitat per el drenatge de les vies perifèriques<sup>60,61</sup> que és precisament on acostumen a estar localitzades les bronquièctasis i per la facilitat de poder ser autoadministrada.<sup>70</sup> A més, ofereix també altres avantatges com una major facilitat d'aprenentatge enfront altres tècniques manuals per vies perifèriques com el Drenatge Autògen o un menor cost enfront els aparells mecànics o electromecànics existents. Tan sols es necessita la formació i sobretot el seguiment per part d'un fisioterapeuta respiratori especialitzat.

En aquest estudi es va analitzar l'adherència i l'aprenentatge del tractament durant l'estudi, que va mostrar ser bona en ambdós casos i també es van analitzar l'aparició de possibles efectes adversos, que en el nostre cas no es van donar.

Durant la primera intervenció de la tècnica ELTGOL es va obtenir esput, mentre que el grup placebo no va ser capaç de produir-ne, fet que indica la eficàcia de la tècnica en el drenatge de secrecions. Pel que fa al volum de l'esput en 24h després de la intervenció els resultats van ser significativament superiors en el grup ELTGOL en comparació al grup placebo. En canvi, però, al final dels 12 mesos de seguiment el volum d'esput mesurat durant 24hores en el grup ELTGOL era inferior en comparació amb l'inici de l'estudi, encara que no fos clínicament significatiu.

Els efectes a curt termini d'aquesta tècnica ja havien estat comparats anteriorment amb d'altres TAM. En l'estudi de Guimaraes et al. es va obtenir més expectoració mitjançant ELTGOL en comparació a Flutter® o el grup control.<sup>55</sup> Herrero et al. va mostrar expectoracions similars en pacients que van realitzar ELTGOL i Drenatge Autògen, ambdós però eren superiors a l'expectoració obtinguda mitjançant un aparell de pressió positiva temporal, no van mostrar diferències en el volum d'esput en les 24 hores posteriors a cada intervenció.<sup>56</sup>

En l'estudi més llarg fins ara publicat sobre una TAM en pacients amb bronquièctasis, Murray et al. comparant el dispositiu Acapella® amb no tractament en una mostra de 20 pacients, la mediana de l'increment del volum d'esput en 24 hores mitjançant el dispositiu va ser de 2ml.<sup>57</sup>

En aquest segon estudi també es va reportar una reducció del nombre d'aguditzacions dels pacients que van realitzar ELTGOL durant un any. La reducció en el nombre d'aguditzacions és un dels principals objectius en el maneig de les bronquièctasis ja que aquestes estan associades amb major morbiditat i una pitjor qualitat de vida.<sup>44</sup> Altres estudis a curt terme en bronquièctasis mitjançant TAM<sup>57</sup> o bé mitjançant ELTGOL en MPOC<sup>86</sup> no havien pogut confirmar aquest resultat. Tanmateix, l'efecte és inferior a l'observat quan es nebulitza gentamicina<sup>74</sup> durant un any comparada amb placebo en pacients amb infecció crònica i amb proporcions basals més elevades d'aïllament de *P.aeruginosa* i *H.influenzae*. Cal dir que no es fa menció de si es va utilitzar alguna TAM.<sup>74,87</sup> Probablement afegir una TAM



efectiva prèviament a l'administració d'un antibiòtic inhalat podria tenir efectes més beneficiosos en referència a les aguditzacions, i de manera similar l'administració d'algun medicament que ajudi a la reducció de la viscositat del moc prèvi a la realització d'una TAM podria servir sobretot per aquells pacients amb secrecions molt viscoses i amb dificultats per expectorar. Encara que l'associació de diferents tractaments encara ha de ser estudiada.

Aquest segon estudi també ha mostrat una millora significativa de la qualitat de vida i de l'impacte de la tos als 6 mesos de seguiment en els pacients que realitzaven ELTGOL en comparació amb els que realitzaven placebo, a més aquesta millora va ser mantinguda fins els 12 mesos de duració de l'estudi. La reducció en la puntuació del SGRQ tant en la puntuació total com dels diferents dominis va ser major a la DCMR establerta en 4 unitats.<sup>66</sup>

Pel que fa a la percepció de l'impacte de la tos la millora va ser també superior a la diferència mínima clínicament rellevant establerta en aquest cas en 1,3 unitats.<sup>65</sup> Aquests resultats són consistents amb els resultats presentats prèviament per l'estudi de Murray et al. de 3 mesos de duració en que la diferència per el LCQ va ser de 1,3 unitats i per el SGRQ va ser de 7,8 unitats.<sup>57</sup> Encara que quan es va calcular la millora pels diferents dominis del SGRQ tan sols es van trobar resultats significatius pel domini de l'activitat, domini probablement més relacionat amb la dispnea i la limitació per realitzar les activitats de la vida diària i no tant relacionat amb el possible efecte de les TAM.

El Quality of Life-Bronchiectasis Questionnaire, esmentat prèviament i de recent creació i validació per pacients amb bronquièctasis no va ser utilitzat per el nostre estudi al no disposar de la versió en espanyol validada.<sup>46</sup>

Pel que fa a la capacitat a l'exercici, contràriament a l'estudi de Murray,<sup>57</sup> nosaltres no vam trobar millores. Això es podria atribuir a les diferents variables de mesura utilitzades (shuttle test per el seu estudi i el 6MWT per el nostre estudi), a que els pacients de la seva mostra eren d'una edat més avançada o a la millor funció pulmonar que presentaven també els seus pacients. A més

probablement s'ha de realitzar un programa de reentrenament específic per la millora de la capacitat d'exercici.<sup>76</sup>

Respecte a la funció pulmonar no es van observar canvis significatius ja que probablement un any de duració és insuficient per detectar aquest canvis, encara que altres estudis sí van detectar aquests canvis.<sup>57,74,78,87</sup>

Aquest segon estudi també presenta algunes limitacions ja que no podem estar completament segurs que els pacients fossin enmascarats respecte al tractament que estaven realitzant. Tot i així el coneixement d'alguna tècnica eficaç per el drenatge de les vies perifèriques era un criteri d'exclusió, encara que cal dir que cap pacient va ser exclòs per aquest motiu, com ja hem presentat en el treball anterior, l'adherència i el coneixement de les TAM en general en el nostre medi són molt baixes.

Tanmateix enmascarar una tècnica manual de drenatge de secrecions és molt més complexe que realitzar-ho quan s'utilitza un dispositiu i es vol crear un "sham" d'aquest aparell. En tot cas, aquest és el primer estudi a intentar realitzar un placebo amb les tècniques manuals de drenatge de secrecions. Concretament es va escollir com a placebo els estiraments de la musculatura de l'extremitat superior ja que és clar que no tenen cap efecte en el drenatge de secrecions però són exercicis que requereixen un aprenentatge i la realització del tractament es va establir amb la mateixa durada que la tècnica de ELTGOL. També cal dir que la veracitat de les dades referents a l'adherència és molt dependent dels pacients, però en referència a això les avaluacions realitzades per el fisioterapeuta especialitzat mostraven una bona adherència al tractament. Una altre limitació recau en la recollida del volum d'esput de 24 hores, encara que aquest problema existia de la mateixa manera per als dos grups. Finalment encara que el reclutament dels pacients va ser difícil i no ens va permetre incloure tots els pacients que vam estimar, cal dir que l'objectiu principal de l'estudi es va assolir i que aquest estudi continua essent el que presenta una mostra més elevada.

Les fortaleeses d'aques estudi radiquen en la llarga durada de l'estudi, en la homogeneïtat amb la qual els pacients varen ser tractats en els dos hospitals i en que les intervencions varen ser realitzades per el mateix fisioterapeuta.

Malgrat el fet que no hi havia diferències significatives entre els dos grups al inici del l'estudi, el grup ELTGOL expectorava un volum d'esput en 24 hores superior en 5ml, més pacients tenien un esput purulent i aïllament per *P.aeruginosa* i tenien unes bronquièctasis més greus segons les dues escales de gravetat. És raonable pensar que els beneficis de la tècnica ELTGOL poden ser millors en aquells pacients amb més quantitat de secrecions sobretot a les bases i que presenten més aguditzacions, cal dir però que les diferències existents a l'inici de l'estudi entre els dos grups no permeten fer-ne cap valoració al respecte. Per altra banda però hi havia més pacients en el grup ELTGOL que estaven prenent antibiòtic, aspecte que podria interferir en l'efecte positiu de la fisioteràpia. De totes maneres són necessaris estudis amb una mostra de pacients més gran per poder respondre aquesta qüestió.

Com a conclusió als estudis presentats podem dir que la versió espanyola del LCQ és capaç de discriminar diferents graus de gravetat, que es sensible al canvi i que és vàlida. Que l'adherència i el coneixement de les TAM en el nostre mitjà són baixes. Que la realització de dos cops al dia la tècnica ELTGOL durant un any incrementa el volum d'esput expectorat en pacients amb bronquièctasis, i que s'associa a una reducció en el nombre d'aguditzacions, una millora en la qualitat de vida i una reducció en l'impacte de la tos.

## 5. APORTACIONS DELS ESTUDIS I CONCLUSIONS

- S'ha creat una versió espanyola del LCQ
- Aquesta versió s'ha validat en pacients amb bronquièctasis en un estudi multicèntric i s'ha demostrat que és capaç de discriminar la gravetat de la malaltia i de la tos, és sensible al canvi en el cas d'aguditzacions i és fiable per utilitzar en aquests pacients.
- El coneixement de les tècniques d'aclariment mucociliar en el nostre mitjà és baix
- La tècnica ELTGOL realitzada dos cops al dia durant un any augmenta el volum d'esput expectorat en pacients amb bronquièctasis i això s'ha associat amb menys aguditzacions, amb una milloria de la qualitat de vida i en una reducció del'impacte de la tos.
- Un període de tres a sis mesos de seguiment es probablement suficient per detectar canvis en la qualitat de vida en pacients amb bronquièctasis. Per avaluar l'efecte en les aguditzacions probablement es necessiten períodes més llargs de temps.

## 6. APLICABILITAT

La disponibilitat de una versió espanyola del LCQ permet utilitzar-la en estudis clínics multicèntrics. Aquesta versió ha estat sol·licitada per el seu ús en :

- 4 estudis organitzats per companyies farmacèutiques
- 6 estudis per investigadors de diferents procedències ( Catalunya, Madrid, València i Alemanya) per a estudis clínics, tesis doctorals, treballs final de màster

L'eficàcia demostrada de la tècnica de drenatge de secrecions ELTGOL millorarà la qualitat del tractament dels pacients amb bronquièctasis que presenten expectoració diària.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Laennec RTH. De l'Auscultation Mediate ou Traite du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur. [On Mediate Auscultation or Treatise on the Diagnosis of the Diseases of the Lungs and Heart]. Paris, Brosson and Chaudé, 1819.
- 2- Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martinez-Garcia MA, Girona R, Maiz L, Cantón R, Coll R, Escribano A, Solé A. [Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery]. Arch Bronconeumol 2008;44:629-640.
- 3- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Non-CF Bronchiectasis Guideline Group British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010;65:Suppl 1:i1-58.
- 4- Weycker D, Edelsberg J, Oster G, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med 2005; 12: 205–209.
- 5- Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. Eur Respir J 2015; 46: 1805–7.
- 6- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, et al. Trends in bronchiectasis among Medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. Chest 2012; 142: 432–439.
- 7- Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Barrecheguren M, Simonet P, Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. Respir Med. 2016 ;121:26-31.
- 8- Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. Eur Respir J 2016; 47: 186–93.
- 9- Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. Tohoku J Exp Med 2010 222: 237–42.
- 10- Vendrell M, Obradović D, Diel R, de Gracia J. Epidemiology of bronchiectasis. En: Chalmers JD, Polverino E, Aliberti. Bronchiectasis. The EMBARC Manual. 1ª ed. En prensa.

- 11-Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, et al. Trends and Burden of Bronchiectasis-Associated Hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010; 138:944–949.
- 12-Ringshausen FC, et al. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PloS one*. 2013; 8:e71109.
- 13-Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res* 2016; 2:00081–2015.
- 14-Joish VN, Spilsbury-Cantalupo M, Operschall E, et al. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11: 299–304.
- 15-de la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016 Apr 12. pii: 1479972316643698.
- 16-Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010 2;363:2233-47.
- 17-Sackner MA, Rosen MJ, Wanner A. Estimation of Tracheal Mucous Velocity by Bronchofiberscopy. *J Appl Physiol* 1973; 34:495-499
- 18-Foster WM, Langenback E, Bergofsky EH. Measurement of tracheal and bronchial mucus velocities in man: relation to lung clearance. *J Appl Physiol* 1980; 48:965-971.
- 19-Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;147:6–15.
- 20-Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:657-65.

- 21-Currie DC, Pavia D, Agnew JE, Lopez-Vidriero MT, Diamond PD, Cole PJ, Clarke SW. Impaired tracheobronchial clearance in bronchiectasis. *Thorax*. 1987;42:126-30.
- 22-Smallman LA, Hill SL, Stockley RA. Reduction of ciliary beat frequency in vitro by sputum from patients with bronchiectasis: a serine proteinase effect. *Thorax* 1984;39:663–7.
- 23-Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012;33:211–217.
- 24-King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2006;100:2183-9.
- 25-Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995;108:955-61.
- 26-Stockley RA. Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection. *Thorax* 1998;53:58–62
- 27-Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009; 34: 361-364.
- 28-Ellis DA, Thornley PE, Wightman AJ, Walker M, Chalmers J, Crofton JW. Present outlook in bronchiectasis: clinical and social study and review of factors influencing prognosis. *Thorax*. 1981 ;36:659-64.
- 29-Smith IE, Jurriaans E, Diederich S, Ali N, Shneerson JM, Flower CD. Chronic sputum production: correlations between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. *Thorax*. 1996;51:914-8.
- 30-Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, De La Bellacasa JP, Xaubet A, Torres A. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1628–32
- 31-Stockley RA, Bayley D, Hill SL, et al. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001;56:366e72.



- 32-Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*1950;5:233–247.
- 33-Pasteur AC, Helliwell SM, Houghton SJ, Web SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1277-84.
- 34-Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, Polverino E, Van de Kerkhove C, Rutherford R, Davison J, Rosales E, Pesci A, Restrepo MI, Torres A, Aliberti S. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1764-70
- 35-Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MA, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, Máiz L, Borderías L, Polverino E, Martínez-Moragón E, Rajas O, Casas F, Cordovilla R, de Gracia J. Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2.047 pacientes. Análisis del registro histórico español. *Arch Bronconeumol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.003>
- 36-Manual SEPAR de procedimientos “Técnicas manuales e instrumentales para el drenaje de secreciones bronquiales en el paciente adulto”. Barcelona. Editorial Respira. 2013 p. 27-39.
- 37-Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576-85.
- 38-Martínez MA, de Gracia J, Vendrell M, Girón R, Oliveira C, Máiz L, et al. Multidimensional Approach To Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. The FACED Score. *Eur Respir J*. 2014;43:1357-67.
- 39-Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, de Gracia J, Vendrell M, Prados-Sánchez C, Gramblicka G, Corso Pereira M, Lundgren FL, Fernandes De Figueiredo M, Arancibia F, Rached SZ. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:275-284.
- 40-Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, Fardon TC, Rutherford R, Pesci A, Restrepo MI, Sotgiu G, Chalmers JD. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2016;47:1113-22.

- 41-Martínez-García MÁ, Vendrell M, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa Carrillo D, de Gracia J, Oliveira C. The Multiple Faces of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. A Cluster Analysis Approach. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1468-75.
- 42-Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-completed measure for chronic airflow limitation: the St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1321-27.
- 43-Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MDL, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax.* 2003;58:339-43.
- 44-Wilson CB, Paul WJ, O'leary CJ, Cole PJ, and Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:536-541.
- 45-Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Pentland JL and Hill AT. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2009;34:125-131.
- 46-Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB, O'Riordan TG, Barker AF. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax.* 2015;70:12-20
- 47-French CT, Irwin RS, Fletcher KE and Adams TM. Evaluation of a Cough-Specific Quality of-Life Questionnaire. *Chest* 2002;121:1123-31.
- 48-Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, A Harvey, T Hughes, M Lincoln, C Mikelsons, C Potter, J Pryor, L Rimington, F Sinfield, C Thompson, P Vaughn, J White. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2009;64(Suppl. 1):i1-51.
- 49-Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, White TB, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009;54:522-537.
- 50-Lee AL, Burge A, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD008351.

- 51-Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD001401.
- 52-McIlwaine M, Button B, Dwan K. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD003147.
- 53-Morrison L, Agnew J. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD006842.
- 54-Mckoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(7):CD007862.
- 55-Guimarães FS, Moço VJ, Menezes SL, Dias CM, Salles RE, Lopes AJ. Effects of ELTGOL and Flutter VPR1® on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:108-113.
- 56-Herrero-Cortina B, Vilaró J, Martí D, Torres A, San Miguel-Pagola M, Alcaraz V, Polverino E. Short-term effects of three slow expiratory airway clearance techniques in patients with bronchiectasis: a randomised crossover trial. *Physiotherapy* 2016;102:357-364.
- 57-Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009;34:1086-1092.
- 58-Figueiredo PH, Zin WA, Guimarães FS. Flutter valve improves respiratory mechanics and sputum production in patients with bronchiectasis. *Physiother Res Int* 2012;17:12-20.
- 59-Nicolini A, Cardini F, Landucci N, Lanata S, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine* 2013;13:1-8.
- 60-Postiaux G, Lens E, Alsteens G, Portelange P. Efficacité de l'expiration lente totale glotte ouverte en décubitus latéral (ELTGOL): sur la toilette en périphérie de l'arbre trachéobronchique. *Ann Kinesither* 1990;17:87-99.
- 61-Martins JA, Dornelas de Andrade A, Britto RR, Lara R, ParreiraVF. Effect of slow expiration with glottis opened in lateral posture (ELTGOL) on

- mucus clearance in stable patients with chronic bronchitis. *Respir Care* 2012;57:420-426.
- 62-Guimarães FS, Lopes AJ, Moc, o VJ, Cavalcanti de Souza F, Silveira de Menezes SL. Eltgol acutely improves airway clearance and reduces static pulmonary volumes in adult cystic fibrosis patients. *J Phys Ther Sci* 2014;26:813-816.
- 63-Berkanovic E. The effect of inadequate language translation on Hispanics' responses to health surveys. *Am J Public Health* 1980; 70: 1273–1276.
- 64-Hunt SM, Alonso J, Bucquet D, Niero M, Wicklund I, McKenna S. Cross cultural adaptation of health measures. *Health Policy* 1991; 19; 33-34.
- 65-Brooks SM. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982; 8: 12-16.
- 66-Raj AA, Pavord DI and Birring SS. Clinical cough IV: what is the minimal important difference for the Leicester cough questionnaire? *Handb Exp Pharmacol* 2009; 187: 311-320.
- 67-Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002 19: 398-404.
- 68-Bonett DG. Sample size requirements for testing and estimating coefficient alpha. *J Educ Behav Stat* 2002; 27:335-40.
- 69-Kirshner B, Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chronic Dis.* 1985;38:27-36.
- 70-Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1: 307–310.
- 71-Lanza FC, Alves CS, Dos Santos RL, de Camargo AA, Dal Corso S. Expiratory reserve volume during slow expiration with glottis opened in infralateral decubitus position (ELTGOL) in chronic pulmonary disease: technique description and reproducibility. *Respir Care* 2015;60:406-411.
- 72-American Thoracic Society: ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
- 73-Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc* 1982;14:377-381.

- 74-Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:491-499.
- 75-Mutalithas K, Watkin G, Willig B, Wardlaw A, Pavord ID, Birring SS. Improvement in health status following bronchopulmonary hygiene physical therapy in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2008;102:1140-4.
- 76-Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Resp Med* 2012;106:1647-1654.
- 77-Torrego A, Haque RA, Nguyen LT, Hew M, Carr DH, Wilson R, Chung KF. Capsaicin cough sensitivity in bronchiectasis. *Thorax* 2006;61:706–709
- 78-Mandal P, Chalmers JD, Graham C, Harley C, Sidhu MK, Doherty C et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial *Lancet Respir Med*. 2014;2:455-63.
- 79-Huisman AN, Wu MZ, Uil SM, van den Berg JW Reliability and validity of a Dutch version of the Leicester Cough Questionnaire. *Cough* 2007 ;3:3.
- 80-Han JM, Jung IC, Kang W, Kim SS, Yeo Y, Park YC. Reliability and validity of Leicester Cough Questionnaire Korean version. *Chron Respir Dis* 2014; 1: 147–52.
- 81-Ma W, Yu L, Wang Y, Li X, Lü H, Qiu Z. Changes in health-related quality of life and clinical implications in Chinese patients with chronic cough. *Cough*. 2009; 5:7.
- 82-Berkhof FF, Boom LN, ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. The validity and precision of the Leicester Cough Questionnaire in COPD patients with chronic cough. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:4.
- 83-Reychler G, Schinckus M, Fremault A, Liistro G, Pieters T. Validation of the French version of the Leicester Cough Questionnaire in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2015;12:313-9.

- 84-Del Corral T, Percegon J, López N, Valiente A, Garriga M, Seborga M, Vilaró J. Validity of a Spanish Version of the Leicester Cough Questionnaire in Children With Cystic Fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:63-9.
- 85-Polley L, Yaman N, Heaney L, Cardwell C, Murtagh E, Ramsey J, et al. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough specific health-related quality of life questionnaires. *Chest* 2008;134: 295-302.
- 86-Kodric M1, Garuti G, Colomban M, Russi B, Porta RD, Lusuardi M, Confalonieri M. The effectiveness of a bronchial drainage technique (ELTGOL) in COPD exacerbations. *Respirology* 2009;14:424-428.
- 87-Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:975-982.

## 8. ANNEXES

### 8.1. Publicacions de la tesi

Original Article

Chronic  
Respiratory  
Disease

## Validation of a Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis

Chronic Respiratory Disease  
2016, Vol. 13(2) 128–136  
© The Author(s) 2016  
Reprints and permission:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1479972316632005  
crd.sagepub.com  
SAGE

Gerard Muñoz<sup>1,2</sup>, Maria Buxó<sup>3</sup>, Javier de Gracia<sup>4,5</sup>,  
Casilda Oliveira<sup>6</sup>, Miguel Angel Martinez-Garcia<sup>4,7</sup>,  
Rosa Giron<sup>8</sup>, Eva Polverino<sup>9</sup>, Antonio Alvarez<sup>4,5</sup>,  
Surinder S Birring<sup>10</sup> and Montserrat Vendrell<sup>2,4</sup>

### Abstract

The Leicester Cough Questionnaire (LCQ) has been validated in non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFBC). The present study aimed to create and validate a Spanish version of the LCQ (LCQ-Sp) in NCFBC. The LCQ-Sp was developed following a standardized protocol. For reliability, we assessed internal consistency and the change in score over a 15-day period in stable state. For responsiveness, we assessed the change in scores between visit 1 and the first exacerbation. For validity, we evaluated convergent validity through correlation with the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and discriminant validity. Two hundred fifty-nine patients (118 mild bronchiectasis, 90 moderate bronchiectasis and 47 severe bronchiectasis) were included. Internal consistency was high for the total scoring and good for the different domains (Cronbach's  $\alpha$ : 0.86–0.91). The test–retest reliability shows an intraclass correlation coefficient of 0.87 for the total score. The mean LCQ-Sp score at visit 1 decreased at the beginning of an exacerbation ( $15.13 \pm 4.06$  vs.  $12.24 \pm 4.64$ ;  $p < 0.001$ ). The correlation between LCQ-Sp and SGRQ scores was  $-0.66$  ( $p < 0.01$ ). The differences in the LCQ-Sp total score between the different groups of severity were significant ( $p < 0.001$ ). The LCQ-Sp discriminates disease severity, is responsive to change when faced with exacerbations and is reliable for use in bronchiectasis.

### Keywords

Bronchiectasis, cough, quality of life, patient-reported outcome, questionnaire

<sup>1</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Bronchiectasis Group, Girona Biomedical Research Institute, IDIBGI, Girona, Spain

<sup>3</sup> Girona Biomedical Research Institute IDIBGI, Girona, Spain

<sup>4</sup> CIBER of Respiratory Diseases (Ciberes CB06/06/0030), Carlos III Health Institute, Spain

<sup>5</sup> Department of Pneumology, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Department of Pneumology, Malaga Regional University Hospital, Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA), University of Malaga, Málaga, Spain

<sup>7</sup> Department of Pneumology, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain

<sup>8</sup> Department of Pneumology, Instituto de Investigación del Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

<sup>9</sup> Fundació Clinic, IDIBAPS, Ciberes, Barcelona, Spain

<sup>10</sup> Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, Denmark Hill Campus, King's College London, Denmark Hill, London, UK

### Corresponding author:

Montserrat Vendrell, Bronchiectasis Group, IDIBGI, Dr. Trueta University Hospital, AvdFrança s/n, Girona 17007, Spain.  
Email: mvendrell.girona.ics@gencat.cat

## Introduction

Patients with bronchiectasis suffer from cough, daily expectoration and exacerbations. The main objectives of treatment are clinical improvement and to halt the pulmonary damage progression.<sup>1</sup> Pulmonary damage may be measured through high-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function tests. However, unlike patients with cystic fibrosis (CF), these explorations, especially the pulmonary function test, are insufficiently sensitive to monitor the changes.<sup>2</sup> Clinical monitoring could reveal minor changes but its measurement is more subjective. Health-Related Quality of Life (HRQoL) Questionnaires allow the impact of disease or of certain symptoms to be measured, and these are being used ever more frequently in research.

Two English HRQoL Questionnaires initially designed for other diseases – the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)<sup>3,4</sup> and the Leicester Cough Questionnaire (LCQ)<sup>5,6</sup> – have been validated in non-CF bronchiectasis (NCFBC).<sup>4,6,7</sup> The SGRQ was designed for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the LCQ<sup>5</sup> for chronic cough. Other cough questionnaires have been designed but validation has not been performed in bronchiectasis.<sup>8–10</sup>

Given that coughing is one of the most frequent symptoms of patients with bronchiectasis<sup>11</sup> and that the LCQ<sup>6</sup> is included as a variable in the studies of these patients,<sup>2,12–16</sup> and, furthermore, that no Spanish version of the LCQ (LCQ-Sp) has previously been available, the objectives of this study were to create a LCQ-Sp<sup>17,18</sup> and to validate it in patients with NCFBC.

## Methods

### Adaptation into Spanish of the LCQ

After obtaining the permission of the authors of the LCQ, we followed a standardized protocol for the Spanish adaptation (translation and back translation by bilingual speakers in consultation with a professional committee and a lay panel<sup>18,19</sup>). A first translation was produced by a bilingual speaker whose mother tongue was Spanish. This translation was reviewed by a committee of professionals composed of two pneumologists and a respiratory physiotherapist, who rated the equivalence between this first forward translation and the original version. After changing three terms to ones that seemed to give greater equivalence to the English original, the new

version was back translated by a bilingual speaker whose mother tongue was English for comparison. A harmonization meeting was convened to reconcile differences between the original LCQ and the translated Spanish version. No further changes were made. A panel of six patients with NCFBC were asked to respond to the questionnaire and give their opinion regarding possible difficulties in understanding the questions and answers. These discussions led to the structure of question number 2 being improved and to one adjective being changed for a near synonym that was considered more appropriate.

The third version resulting from the completion of these tasks was pilot tested with 20 NCFBC patients (12 females, mean age  $63.75 \pm 12.31$  years). This third version proved to be understandable and easy to complete and so was adopted as the final version.

### Study design and participants

A prospective, longitudinal multicentre study to validate the (LCQ-Sp) in bronchiectasis was performed. Consecutive adult patients with bronchiectasis diagnosed by clinical and HRCT, in stable phase (defined as no exacerbation<sup>1</sup> in the previous month), attending the bronchiectasis clinics of six hospitals between April 2011 and April 2012, were invited to participate in the study. Patients were required to have had an IIRCT in the previous 5 years.

Exclusion criteria: CF, current smokers, COPD patients with a predicted forced expiratory volume in 1 s (FEV1) of <60%, patients with asthma, patients with previous pulmonary resection or unable to respond to the questionnaire or who had suffered an exacerbation in the previous month.<sup>1</sup>

The study was approved by the Ethical Committee of the Dr. Trueta Hospital (registration number 2011053). All patients gave their written informed consent before inclusion.

### Study protocol

In order to validate the LCQ-Sp, an analysis of its feasibility, reliability, validity and responsiveness was undertaken.<sup>20</sup> All patients were invited to fill in the LCQ-Sp, the SGRQ and the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale<sup>21</sup> (visit 1). The variables recorded were sputum colour,<sup>22</sup> sputum volume in the previous 24 h and number of exacerbations and admissions in the previous 6 months. If the patient continued in stable phase at 15 days and there had been no modification to their treatment, they were



asked to fill in the LCQ-Sp again (visit 2) to analyse the reliability. The rest of the demographic variables, aetiology, microbiological data, respiratory function (the last obtained in the stable phase during the previous 18 months) and IIRCT studies were obtained from the investigators' databases. To predict the severity of bronchiectasis, two validated severity scales in NCFBC – the FACED score<sup>23</sup> and the Bronchiectasis Severity Index (BSI)<sup>24</sup> – were used. A categorization of the patients using variables that were thought likely to be related with the cough was performed to complete the validity analysis.

Patients were also asked to fill in the LCQ-Sp again in the case that they presented an exacerbation<sup>1</sup> in the following 6 months (visit 3) to analyse responsiveness.

### Questionnaires

The LCQ<sup>5</sup> is a 19-item questionnaire that measures the impact of coughing on the quality of life in the 2 weeks prior to completion in three domains: physical (8 items), psychological (7 items) and social (4 items). The total severity score ranges 3–21, with a lower score indicating greater impairment of health status due to cough. The minimal clinically important difference (MCID) for the total LCQ score is 1.3.<sup>25</sup>

The SGRQ<sup>3</sup> consisted of 50 items grouped in three domains: symptoms (8 items), activity (16 items) and impacts (26 items). The total score ranges 0–100 with zero indicating no impairment to quality of life. The MCID is 4.<sup>26</sup>

The mMRC<sup>21</sup> dyspnoea scale is a questionnaire that consists of five statements about perceived breathlessness.

### Statistics

The sample size of internal consistency for the Cronbach's  $\alpha$  was calculated using Bonnett's Formula.<sup>27</sup> Expecting a Cronbach's  $\alpha$  of 0.80 for the LCQ-Sp and setting a required level of 0.70 in a two-sided test at  $\alpha = 0.05$ , power of 0.80 and assuming a 20% of missing data rate, a sample size of 216 subjects would be required. This sample size is valid for the global questionnaire ( $k = 19$  items,  $n = 171$ ) and also for the three domains (physical:  $k = 8$  items,  $n = 186$ ; psychological:  $k = 7$  items,  $n = 190$  and social:  $k = 4$  items;  $n = 216$ ).

Feasibility was analysed calculating the percentage of patients without a response for the total score and for each domain of the LCQ-Sp in visit 1. The percentage of patients obtaining the lowest possible score

(floor effect) and highest possible score (ceiling effect) was analysed.

For the assessment of reliability,<sup>28</sup> internal consistency was estimated for the total number of items and for each of the domains at visit 1 using Cronbach's  $\alpha$ . Test-retest reliability to analyse changes in the LCQ-Sp score between visits 1 and 2 was estimated through the intraclass correlation coefficient (ICC) using a two-way mixed effects model and type consistency.<sup>29</sup> The commonly accepted minimal standard for reliability coefficients is 0.70.<sup>20</sup> A graphical analysis was also performed using the Bland and Altman method.<sup>30</sup> The effect size using Cohen's criteria has been calculated.<sup>31</sup>

The construct validity was analysed using convergent validity and discriminant validity. For convergent validity, correlation of LCQ-Sp and SGRQ at visit 1 was analysed by Spearman's rank correlation. Discriminant validity was analysed comparing the means of LCQ-Sp with the FACED score<sup>23</sup> and BSI<sup>24</sup> using analysis of variance (ANOVA). Relative measurement precision (RMP) of LCQ-Sp for detecting group differences was calculated by computing the ratio of pairwise  $F$  statistics ( $F$ -FACED divided by  $F$ -LCQ-Sp and  $F$ -BSI divided by  $F$ -LCQ-Sp). This ratio indicates, as a proportion, how much more (or less) precise are FACED and BSI compared with the LCQ-Sp at detecting group differences.<sup>32</sup> Furthermore, to complete the validity analyses, known-groups validity approach was performed to compare means of LCQ-Sp across groups with different cough severity by using one-way ANOVA with Bonferroni test for post hoc comparisons. In order to define the grade of severity of cough, a score from 0 to 2 was assigned to previously selected variables that were thought likely to be related with the cough: sputum volume (0:  $\leq 10$  mL; 1: 11–29 mL; 2:  $\geq 30$  mL), sputum colour (0: mucous; 1: mucopurulent; 2: purulent), chronic bronchial colonisation<sup>1</sup> (0: no evidence; 1: by microorganisms other than *Pseudomonas aeruginosa*; 2: by *P. aeruginosa*), predicted FEV<sub>1</sub>% (0:  $\geq 70$ %; 1: 69–31%; 2:  $\leq 30$ %), mMRC dyspnoea scale (0: 0; 1: 1–2; 2: 3–4) and the number of lobes affected (the lingula was counted as separate lobe; 0: 1 lobe; 1: 2–3; 2:  $>3$ ). Variables showing significant differences in LCQ-Sp using ANOVA were used to establish groups of cough severity of equal dimensions (mild, moderate and severe).

For responsiveness, the mean change in total score between visit 1 and the beginning of the first exacerbation was compared using the paired Student's  $t$ -test.

**Table 1.** Baseline characteristics of recruited patients.<sup>a</sup>

	All patients	Mild	Moderate	Severe
<i>n</i>	259	118 (46)	90 (35)	47 (18)
Females	154 (59)	72 (61)	51 (56)	28 (59)
Age (years)	58.37 ± 18.10	55.91 ± 17.74	58.71 ± 19.53	63.89 ± 14.73
Ex-smokers	78 (30)	33 (28)	34 (37)	10 (21)
<b>Aetiology</b>				
Post-infective	94 (36.3)	42 (35.6)	34 (37.7)	19 (40.4)
Idiopathic	78 (30.4)	34 (28.8)	26 (28.9)	18 (38.3)
Ciliary dyskinesia	26 (10.1)	12 (10.2)	6 (6.7)	1 (2.1)
Immune defect	21 (7.8)	10 (8.4)	7 (7.8)	3 (6.4)
Connective pathologies	7 (2.7)	2 (1.7)	3 (3.3)	1 (2.1)
Aspiration or GE reflux	2 (0.8)	0	0	2 (4.3)
Other	31 (11.7)	18 (15.3)	14 (15.4)	3 (6.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.45 ± 5.21	24.78 ± 4.6	25.80 ± 6.05	26.48 ± 5.02
Exacerbations in the preceding 6 months	0.83 ± 0.98	0.69 ± 0.86	0.82 ± 1.07	1.23 ± 1
Hospitalizations in the preceding 6 months	0.12 ± 0.38	0.07 ± 0.25	0.08 ± 0.3	0.36 ± 0.6
24 h Sputum volume (mL)	22.35 ± 25.69	8.08 ± 10.92	22.55 ± 17.62	57.34 ± 31.55
<b>Sputum colour</b>				
No expectoration	41 (16)	35 (29.7)	6 (6.7)	0
Mucous	77 (30)	56 (47.5)	20 (22.2)	0
Mucopurulent	97 (37.7)	24 (20.3)	50 (55.6)	22 (46.8)
Purulent	42 (16.3)	3 (2.5)	14 (15.6)	25 (53.2)
<b>Chronic colonization</b>				
None	98 (38)	71 (60.2)	23 (25.6)	2 (4.3)
Other than <i>Pseudomonas</i>	88 (34.1)	38 (32.2)	38 (42.2)	12 (25.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	72 (27.9)	9 (7.6)	29 (32.2)	33 (70.2)
FEV1 % predicted	65.9 ± 22.1	76.6 ± 18.2	61.8 ± 22.1	47.1 ± 15.3
FVC % predicted	74.5 ± 18.7	82.3 ± 15.5	71.4 ± 19.1	61.1 ± 16.4
mMRC dyspnoea score	1 ± 0.96	0.54 ± 0.64	1.16 ± 0.96	1.85 ± 0.99
Number of affected lobes	3 ± 1.49	2.8 ± 1.5	2.9 ± 1.3	3.5 ± 1.5

FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; GE: gastroesophageal; mMRC: modified Medical Research Council; BMI: body mass index.

<sup>a</sup>Data are presented as mean ± SD or *n* (%), unless otherwise stated.

A two-tailed *p* value of <0.05 was statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) and Stata/IC 13.1 (Stata-Corp. 2013, Stata Statistical Software: Release 13, StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

## Results

### Feasibility

A total of 259 patients were included in the study and responded to the LCQ-Sp during visit 1 (Table 1). The response rate of these patients was 100% both for the total score and the three domains. No floor or ceiling effect was observed (Table 2).

### Reliability

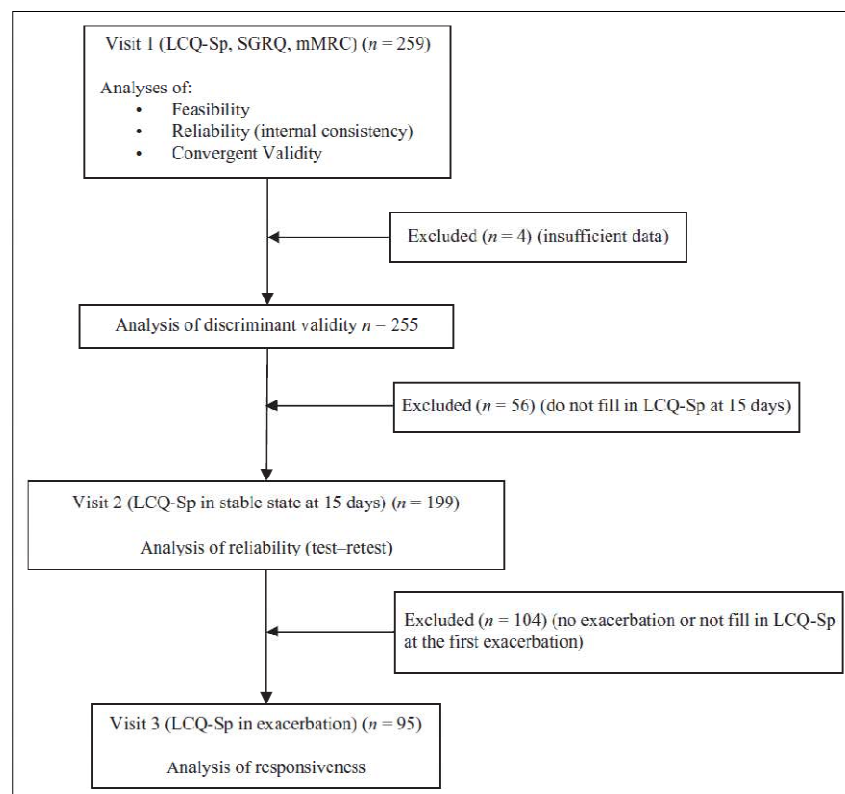
The internal consistency of the LCQ-Sp of the 259 patients at visit 1 was high for the total score and good for the different domains, with Cronbach's  $\alpha$  values ranging 0.86–0.91 (Table 2).

The test–retest reliability was calculated with the scores of the LCQ-Sp of the 199 patients who filled in the questionnaire again at 15 days (Figure 1) with an ICC that indicates excellent stability for the total score and for the three domains, with ICC values ranging 0.79–0.87. Using Cohen's criteria, a small size for difference in means has been obtained for the total score and each domain (Table 2). A Bland–Altman plot of the difference between repeat total scores for the LCQ-Sp is shown in Figure 2.

**Table 2.** Feasibility and reliability of the LCQ-Sp.

Domain	Items (N)	No response (%)	Mean ± SD	Floor (%)	Ceiling (%)	Cronbach's $\alpha$	ICC (95% CI)	Effect size
Physical	8	0	4.96 ± 1.37	1.50 (0.8)	7 (4.2)	0.870	0.87 (0.84–0.90)	–0.08365
Psychological	7	0	4.99 ± 1.50	1.42 (0.4)	7 (9.7)	0.874	0.82 (0.77–0.86)	–0.00996
Social	4	0	5.34 ± 1.49	1 (0.4)	7 (18.5)	0.860	0.79 (0.73–0.84)	0.000604
Total	19	0	15.26 ± 4.07	5.67 (0.4)	21 (3.1)	0.911	0.84 (0.79–0.87)	–0.04416

SD: standard deviation, ICC: intraclass correlation coefficient; LCQ: Leicester Cough Questionnaire; LCQ-Sp: Spanish version of the LCQ.



**Figure 1.** Flow chart of the study. LCQ-Sp: Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire; SGRQ: Saint Georges Respiratory Questionnaire; mMRC: modified Medical Research Council dyspnoea scale.

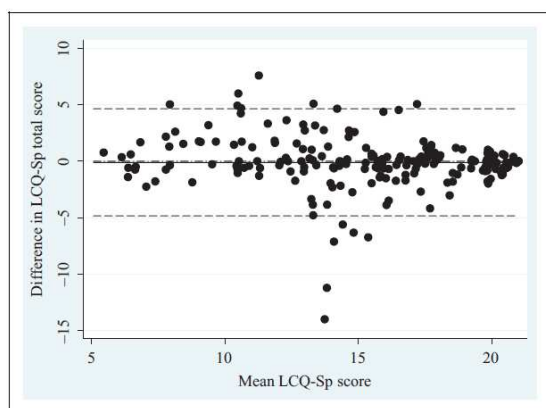
### Validity

In the analysis of convergent validity, the LCQ-Sp had a significant moderate inverse correlation with the SGRQ at visit 1 for the total score and for the three domains, with scores ranging from  $-0.59$  to  $-0.67$  (Table 3).

For the analysis of the discriminant validity, we selected the 255 patients for whom we had all of the data of the chosen variables (Figure 1). Significant

differences for the FACED score between mild and severe bronchiectasis ( $p = 0.001$ ) and significant differences for the BSI between mild and moderate ( $p = 0.001$ ) and mild and severe bronchiectasis ( $p < 0.001$ ) were observed (Table 4). RMP analysis shows that the FACED and the BSI are 21.70% and 29.34% as precise, respectively, as the LCQ-Sp in detecting three-group differences.

In the preliminary analysis of the chosen variables, it was observed that all variables except the extent of



**Figure 2.** Bland–Altman plot of LCQ-Sp total score repeated over 15 days in 199 patients with stable bronchiectasis. —: Mean difference between the two scores (–0.10); - - - - -: 95% limits of agreement (–4.8 to 4.6). LCQ: Leicester Cough Questionnaire; LCQ-Sp: Spanish version of the LCQ.

**Table 3.** Correlation of the LCQ-Sp with the SGRQ at visit 1, convergent validity.

LCQ-Sp	SGRQ			
	Symptoms	Activity	Impacts	Total
Physical	–0.55 <sup>a</sup>	–0.54 <sup>a</sup>	–0.65 <sup>a</sup>	–0.67 <sup>a</sup>
Psychological	–0.46 <sup>a</sup>	–0.45 <sup>a</sup>	–0.64 <sup>a</sup>	–0.59 <sup>a</sup>
Social	–0.52 <sup>a</sup>	–0.53	–0.66 <sup>a</sup>	–0.65 <sup>a</sup>
Total	–0.52 <sup>a</sup>	–0.53 <sup>a</sup>	–0.68 <sup>a</sup>	–0.66 <sup>a</sup>

LCQ: Leicester Cough Questionnaire; LCQ-Sp: Spanish version of the LCQ; SGRQ: Saint George’s Respiratory Questionnaire. <sup>a</sup>Significant Spearman correlation:  $p < 0.01$  (bilateral).

bronchiectasis were significantly associated with the LCQ-Sp, and so this variable was excluded from the categorization of cough severity. On dividing the possible range of values of the total score of the variables into three groups of equal dimensions, mild cough was defined as a score of  $\leq 3$ , moderate as 4–6 and severe as  $\geq 7$ . With this categorization, 118 patients were classified as having mild cough with an LCQ-Sp total score of  $17.13 \pm 3.36$ , 90 patients as having moderate cough with an LCQ-Sp total score of  $14.68 \pm 3.78$  and 47 patients as having severe cough with an LCQ-Sp total score of  $11.81 \pm 3.73$ . The differences in the mean of the LCQ-Sp total score between the three groups (mild vs. moderate; mild vs. severe and moderate vs. severe;  $p < 0.001$ ) were significant and greater than the previously established MCID for the LCQ ( $>1.3$ ) (Table 4).

### Responsiveness

The mean total score at visit 1 decreased in the 96 patients that filled in the questionnaire at the beginning of the first exacerbation ( $15.13 \pm 4.06$  vs.  $12.24 \pm 4.64$ , respectively;  $p < 0.001$ ). The magnitude of the difference was higher than the MCID of 1.3. The mean score of the individual domains also decreased significantly (physical  $4.82 \pm 1.44$  vs.  $3.89 \pm 1.49$ ; psychological  $4.97 \pm 1.45$  vs.  $4.09 \pm 1.64$  and social  $5.32 \pm 1.47$  vs.  $4.24 \pm 1.71$ ;  $p < 0.001$ ).

### Discussion

We have created a LCQ-Sp and have validated it in adult NCFBC patients in a multicentre study. This version is shown to be able to discriminate disease severity, responsive to change and reliable for use in NCFBC.

The analysis of feasibility shows that all of the patients completed all of the answers, suggesting that patients do not find it difficult to respond to. The absence of a floor or ceiling effect indicates that the results of the questionnaire were not affected by extreme values.

With regard to reliability, good internal consistency for all of the domains as well as for the total score were obtained, with a high Cronbach’s  $\alpha$ , a good repeatability, a high ICC and a low effect size. These results are similar to those obtained in the original version of the questionnaire.<sup>5</sup> With regard to Murray,<sup>6</sup> in patients with bronchiectasis, no data were available regarding internal consistency and the repeatability was analysed 6 months after the completion of the initial questionnaire in patients in stable phase whose treatment had not been modified.

In the case of the validity, as with the two previous studies,<sup>5,6</sup> it was observed that the LCQ-Sp total score had a significant negative correlation with the total SGRQ score. In the three studies, the correlation was only moderate, probably because the LCQ and the SGRQ are providing information on different aspects of the impact of bronchiectasis on the HRQoL.<sup>5,6</sup> With regard to the analysis of discriminant validity, we have used two classifications on the severity of bronchiectasis – the FACED score<sup>23</sup> and the BSI<sup>24</sup> – which classify severity according to its prognosis and have recently been published. The analysis proves the capacity of the LCQ-Sp to discriminate disease severity. Before having these classifications available to us, we had categorized patients into mild, moderate and

**Table 4.** Discriminant ability of the LCQ-Sp to detect differences in disease severity.<sup>a</sup>

	Mild <i>n</i>	Moderate <i>n</i>	Severe <i>n</i>	ANOVA	Comparison group	Post hoc <i>p</i> -value	RMP (%)
FACED score <sup>25</sup>	16.13 ± 3.83 146	14.57 ± 4.15 74	13.24 ± 4.20 30	F = 8.459 <i>p</i> < 0.001	mild vs. moderate mild vs. severe moderate vs. severe	0.19 0.001 0.366	21.70%
Bronchiectasis Severity Index <sup>26</sup>	16.76 ± 3.59 99	14.69 ± 4.09 101	13.84 ± 4.17 48	F = 11.434 <i>p</i> < 0.001	mild vs. moderate mild vs. severe moderate vs. severe	0.001 <0.001 0.653	29.34%
LCQ-Sp	17.13 ± 3.36 118	14.68 ± 3.78 90	11.81 ± 3.73 47	F = 38.966 <i>p</i> < 0.001	mild vs. moderate mild vs. severe moderate vs. severe	<0.001 <0.001 <0.001	100%

LCQ-Sp: Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire; RMP: Relative measurement precision; ANOVA: analysis of variance.  
<sup>a</sup>Data are presented as mean ± SD.

severe cough using variables that we considered could be related to the severity of the cough. Therefore, in addition to the criteria of Murray et al.<sup>6</sup> (sputum colour, chronic colonization and extension in HRCT), we also considered sputum volume, FEV1 and dyspnoea. The extension of bronchiectasis was initially considered but finally excluded when we failed to find an association of this with the LCQ-Sp. The analysis showed that with this categorization the questionnaire was able to identify different cough severities.

It has been shown that the LCQ is responsive to change after treatment. Birring et al.<sup>5</sup> tested the instrument before the performance of different treatments to improve cough and at 2 months of the interventions in nine patients with an effect size for change in the total LCQ score of 1.68. Murray et al.<sup>6</sup> tested the questionnaire in 32 patients with bronchiectasis with an exacerbation prior to treatment and 1 week following its completion, showing a significant improvement in both the individual domain and total scores between the start and end of treatment with a median improvement in the total score of 4.6 (3.2–7.2). Unlike earlier studies, we analysed responsiveness at the beginning of an exacerbation and a significant worsening was detected across all domains and in the total score. This suggests that the LCQ can also detect changes in health status as a result of an exacerbation and might be a useful outcome measure in assessing such changes. The utility of this questionnaire in monitoring changes has been shown in several studies of bronchiectasis, in which it has been used to detect changes in cough status resulting from different interventions.<sup>2,12,16</sup> Two of these studies have even taken the LCQ as the primary end point.<sup>12,16</sup>

The LCQ has been also validated in other languages in chronic cough<sup>33,35</sup> and in COPD.<sup>36,37</sup> The results in repeatability and concurrent validity measured with different questionnaires are similar to our results.<sup>33–37</sup> Responsiveness has been studied at 2 or 6 months after improvement or treatment but not at the beginning of an exacerbation. No data about feasibility, discriminant validity were reported.

Regarding other questionnaires for chronic cough, only the Cough Quality of Life Questionnaire<sup>8</sup> has been validated and compared with the LCQ in chronic cough, COPD, asthma and bronchiectasis.<sup>38</sup> No significant differences in the total scores of the two questionnaires were observed between groups. However, differences in the analysis of subdomains with the CQLQ were observed, suggesting that both questionnaires can each provide important additional information concerning the impact of cough.<sup>38</sup>

In conclusion, the LCQ-Sp is able to discriminate disease severity, is responsive to change in the event of exacerbations and is reliable.

#### Acknowledgements

We would like to thank Dr Nicholas John Kelleher (ICO-Haematology, Dr. Josep Trueta University Hospital) for his help in the translation of the questionnaire and Andrew Hughes for assistance in drafting the manuscript in English.

#### Authors' Note

GM and MV contributed to the conception and design of the study, acquisition, analysis, interpretation of the data and drafting of the manuscript. Both authors are the

guarantor of the manuscript, taking responsibility for the integrity of the work as a whole from inception to published article. MB contributed to the statistical analysis and critical revision of the manuscript. JG, CO, M-A M-G, RG, EP and AA contributed to acquisition of the data and critical revision of the manuscript. SSB contributed to the critical revision of the manuscript. Beatriz Herrero RPT (Department of Pneumology, Hospital Clínic, Barcelona) and Francisco Espildora (Pneumology, Malaga Regional University Hospital) have also participated in this study.

### Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study is included in the PII of Bronchiectasis of the SEPAR and supported by FIS PI12/01551.

### References

- Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish society of pneumology and thoracic surgery. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 629–640.
- Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 491–499.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-completed measure for chronic airflow limitation: the St George's respiratory questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321–1327.
- Wilson CB, Paul WJ, O'leary CJ, et al. Validation of the St. George's respiratory questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 536–541.
- Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: leicester cough questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339–343.
- Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, et al. Validation of the leicester cough questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009; 34: 125–131.
- Martínez García MA, Perpiñá Tordera M, Román Sánchez P, et al. Consistencia interna y validez de la versión española del St. George's respiratory questionnaire para su uso en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 110–117.
- French CT, Irwin RS, Fletcher KE, et al. Evaluation of a cough-specific quality of-life questionnaire. *Chest* 2002; 121: 1123–1131.
- Baiardini I, Braido F, Fassio O, et al. A new tool to assess and monitor the burden of chronic cough on quality of life: chronic cough impact questionnaire. *Allergy* 2005; 60: 482–488.
- Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. *Respir Med* 2008; 102: 1545–1555.
- King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med* 2006; 100: 2183–2189.
- Murray MP, Pentland JL and Hill AT. Randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009; 34: 1086–1092.
- Mutalithas K, Watkin G, Willig B, et al. Improvement in health status following bronchopulmonary hygiene physical therapy in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2008; 102: 1140–1144.
- Mandal P, Sidhu MK, Kope L, et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir Med* 2012; 106: 1647–1654.
- Torrego A, Haque RA, Nguyen LT, et al. Capsaicin cough sensitivity in bronchiectasis. *Thorax* 2006; 61: 706–709.
- Mandal P, Chalmers JD, Graham C, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 455–463.
- Berkanovic E. The effect of inadequate language translation on Hispanics' responses to health surveys. *Am J Public Health* 1980; 70: 1273–1276.
- Hunt SM, Alonso J, Bucquet D, et al. Cross cultural adaptation of health measures. *Health Policy* 1991; 19: 33–34.
- Ferrer M, Alonso J, Prieto L, et al. Validity and reliability of the St George's respiratory questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9: 1160–1166.
- Aaronson N, Alonso J, Burnam A, et al. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002; 11: 193–205.
- Brooks SM. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982; 8: 12–16.
- Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, et al. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009; 34: 361–364.
- Martínez MA, de Gracia J, Vendrell M, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis

- bronchiectasis. The FACED score. *Eur Respir J* 2014; 43: 1357–1367.
24. Chalmers J, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index: an international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576–585.
  25. Raj AA, Pavord DI and Birring SS. Clinical cough IV: what is the minimal important difference for the leicester cough questionnaire? *Handb Exp Pharmacol* 2009; 187: 311–320.
  26. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 398–404.
  27. Bonett DG. Sample size requirements for testing and estimating coefficient alpha. *J Educ Behav Stat* 2002; 27: 335–340.
  28. Kirshner B and Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chronic Dis* 1985; 38: 27–36.
  29. McGraw KO and Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods* 1996; 1: 30–46.
  30. Bland J and Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–310.
  31. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 1988.
  32. Hobart J, Kalkers N, Barkhof F, et al. Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the expanded disability status scale and multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler* 2004; 10: 41–46.
  33. Huisman AN, Wu MZ, Uil SM, et al. Reliability and validity of a dutch version of the leicester cough questionnaire. *Cough* 2007; 3: 3.
  34. Han JM, Jung IC, Kang W, et al. Reliability and validity of leicester cough questionnaire Korean version. *Chron Respir Dis* 2014; 1: 147–152.
  35. Ma W, Yu L, Wang Y, et al. Changes in health-related quality of life and clinical implications in Chinese patients with chronic cough. *Cough* 2009; 5: 7.
  36. Berkhof FF, Boom LN, ten Hertog NE, et al. The validity and precision of the Leicester Cough Questionnaire in COPD patients with chronic cough. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 4.
  37. Gregory R, Mathilde S, Antoine F, et al. Validation of the French version of the Leicester Cough Questionnaire in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. Epub ahead of print 7 September 2015. DOI: 10.1177/1479972315602618
  38. Polley L, Yaman N, Heaney L, et al. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough specific health-related quality of life questionnaires. *Chest* 2008; 134: 295–302.

---

## 426. Respiratory physiotherapy: outcomes in disease and health

---

PA4202

### Knowledge and adherence of airway clearance techniques in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis

Gerard Muñoz<sup>1</sup>, Javier De Gracia<sup>2</sup>, Antoni Alvarez<sup>2</sup>, Gladis Sabater<sup>3</sup>, Saioa Eizaguirre<sup>3</sup>, Enric Boyer<sup>3</sup>, Montserrat Vendrell<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Bronchiectasis Group, Girona Biomedical Research Institute, Girona, Spain;

<sup>2</sup>Pneumology, Vall Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Pneumology, Dr Trueta University Hospital, Girona, Spain

Airway clearance seems essential to keeping the lungs free from secretions in bronchiectasis; however, airway clearance techniques (ACTs) are time-consuming and adherence is poor. This preliminary study aimed to evaluate the level of knowledge and adherence to ACTs in patients with non-cystic fibrosis (CF) bronchiectasis. **Methods:** Consecutively visited patients with stable state non-CF bronchiectasis with chronic sputum >10ml/day who were not performing regular effective ACT were invited to participate in a study to test one of these techniques. A chest physiotherapist asked the patients if they had been trained in ACTs. If so, the patients were evaluated for its efficacy, their skill in performing them (good/regular/poor) and their level of adherence (times per day/duration). **Results:** 46 patients were included (50% males, mean age 61.9±15.3yrs, mean sputum volume/day: 23.1±17ml). 24 (52.2%) had previously been seen by a physiotherapist although only 4 had been taught an effective ACT: postural drainage in the case of 2 patients (both performed poorly but had good adherence) and forced expiration in the other 2 (both performed this well but had poor adherence). The remaining 20 patients had been taught ineffective ACTs with poor adherence (6 triflow, 4 upper limb exercises, 10 ventilatory exercises). **Conclusions:** In the area served by our reference hospital, knowledge of ACTs and adherence to them in patients with non-CF bronchiectasis is very poor. Effective ACT instruction and close supervision by an expert chest physiotherapist is necessary to ensure good performance and adherence. Funded by SEPAR, SOCAP, the catalan college of Physiotherapist and Fiss PI12/01551.

Eur Respir J 2015; 46: Suppl. 59



# Knowledge and adherence of airway clearance techniques in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Muñoz G<sup>1</sup>, de Gracia J<sup>2</sup>, Alvarez A<sup>2</sup>, Sabater G<sup>3</sup>, Eizaguirre S<sup>3</sup>, Boyer E<sup>3</sup>, Vendrell M<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Bronchiectasis Group, Girana Biomedical Research Institute; <sup>2</sup>Pneumology, Vall Hebron University Hospital, Barcelona; and <sup>3</sup>Pneumology, Dr Trueta University Hospital and Hospital Santa Caterina, Girona, Spain.



## Introduction

Airway clearance seems essential to keeping the lungs free from secretions in bronchiectasis<sup>1</sup>; however, airway clearance techniques (ACTs) are time-consuming and adherence is poor<sup>2</sup>. This preliminary study aimed to evaluate the level of knowledge and adherence to ACTs in patients with non-cystic fibrosis (CF) bronchiectasis.

## Methods

Consecutively visited patients with stable state non-CF bronchiectasis with chronic sputum >10ml/day who were not performing regular effective ACTs were invited to participate in a study to test one of these techniques. A chest physiotherapist asked the patients if they had been trained in ACTs. If so, the patients were evaluated for the efficacy of their technique, their skill in performing them (good/regular/poor) and their level of adherence (times per day/duration).

## Results

40 patients were included (30% males, mean age 61.8±10.3 yrs, mean sputum volume/day, 23.1±17ml). Of these, 24 (62.2%) had previously been seen by a physiotherapist: although only 4 had been taught an effective ACT: postural drainage in the case of 2 patients (both performed poorly but had good adherence) and forced expiration in the other 2 (both performed this well but had poor adherence). The remaining 20 patients had been taught ineffective ACTs with poor adherence (6 wrong 4 upper limb exercises, 10 ventilatory exercises).

## Acknowledgement

Funded by SEPAR, SOCAP, the Catalan College of Physiotherapist and FIS PI12/01551. PI1 Bronchiectasis.

46 patients

24 patients  
Seen by physiotherapist

22 patients  
Never seen by physiotherapist



## Conclusions

In the area served by our reference hospital, knowledge of ACTs and adherence to them in patients with non-CF bronchiectasis is very poor. Effective ACT instruction and close supervision by an expert chest physiotherapist is necessary to ensure good performance and adherence.

## Bibliography

1. Vendrell M, de Gracia J, Olivera C, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Arch Bronchopulmonol. 2005; 11:604-10.
2. McCullough AR, Tunney MM, Stuart Elborn J, Bradley JM, Hughes CM. Predictors of adherence to treatment in bronchiectatic. Respir Med. 2016;110:538-46.



**Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomized placebo-controlled trial**

Journal:	<i>European Respiratory Journal</i>
Manuscript ID	ERJ-00452-2017.R1
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Muñoz, Gerard; Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Department of Pneumology de Gracia, Javier; Hospital Vall d'Hebron, Department of Pneumology Buixó, Maria; [Girona Biomedical Research Institute] IDIBGI, Bronchiectasis group girona, GIRONA, Spain, Alvarez, Antonio; Pneumology Department, Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; CIBER Respiratory Diseases (Ciberes), Barcelona, Spain., Vendrell, Montserrat; Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Department of Pneumology
Key Words:	bronchiectasis, airway clearance, treatment

# Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomized placebo-controlled trial

## Authors

Gerard Muñoz\*<sup>1,2</sup> RPT, Javier de Gracia<sup>3,4,5</sup> PhD, Maria Buxó<sup>6</sup> PhD, Antonio Alvarez<sup>3,4</sup> MD, Montserrat Vendrell<sup>1,3</sup> PhD.

## Affiliations

\*Predoctoral Fellow, Department of Medicine, Universitat Autònoma Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>1</sup>Department of Pneumology, Dr Trueta University Hospital, Bronchiectasis Group IDIBGI, Universitat de Girona, Catalonia, Spain.

<sup>2</sup>Department of Physical Therapy, EUSES, Girona, Catalonia, Spain

<sup>3</sup>Ciberes CB06/06/0030

<sup>4</sup>Department of Pneumology, VHIR, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>5</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>6</sup>IDIBGI, Girona, Catalonia, Spain

## Corresponding author

Dr. Montserrat Vendrell,  
Department of Pneumology.  
Dr. Trueta University Hospital.  
Avd. França s/n 17007 Girona, Spain.  
Phone +34972940294  
e-mail: mvendrell.girona.ics@gencat.cat.

## Take home message

ELTGOL technique increased expectoration, reduced exacerbations and improved quality of life in bronchiectasis patients

Word count: 3701

Number of Figures and Tables: 2 figures and 4 tables

## **Abstract**

Keeping airways clear of mucus seems essential in bronchiectasis treatment although no long-term placebo-controlled trial has been conducted evaluating airway clearance techniques. We evaluate short and long-term efficacy of slow expiration with the glottis opened posture (ELTGOL) technique in bronchiectasis patients in a randomised placebo-controlled trial.

Bronchiectasis patients with chronic expectoration not practising any physiotherapy were randomized to perform ELTGOL (n=22) or placebo exercises (n=22) twice-daily for one year. ClinicalTrials.gov, number NCT01578681. The primary outcome was sputum volume during intervention and 24-hour post-intervention. Secondary outcomes included exacerbations, quality of life, pulmonary function, exercise capacity, systemic inflammation, treatment adherence, and side effects.

Sputum volume during intervention and 24-hour post-intervention was higher in the ELTGOL group than the placebo group both at the beginning and end of the study (p=0.001). There were fewer exacerbations in the ELTGOL group than in the placebo group (p=0.042). The St. George's Respiratory Questionnaire scores improved after 6 months in the ELTGOL group and was worse in the placebo group (p<0.001). Decreased cough impact was observed in the ELTGOL group (p=0.004).

Twice-daily ELTGOL technique over one year in bronchiectasis patients increased 24-hour sputum volume and was associated with fewer exacerbations, improvement in quality of life and reduced cough impact.

**Word count 200**

## **Introduction**

Bronchiectasis is a chronic lung disorder with impaired mucociliary clearance mainly in the peripheral airways that causes mucus retention and leads to chronic bronchial infection and inflammation. Removing secretions by airway clearance techniques (ACT) has been recommended in patients with chronic productive cough<sup>1</sup> and/or mucus plugging on chest CT<sup>2,3</sup> and in all patients with cystic fibrosis<sup>4</sup> despite there being little scientific evidence regarding its benefits.<sup>5-6</sup> The expected effects of ACT are to modify the viscoelastic properties of secretions, increase gas liquid interactions and facilitate secretion removal. These effects are based on changes in pulmonary volumes, pressures and expiratory flows, the effect of gravity, or on the application of compressive or vibratory forces, depending on the technique used.<sup>3</sup> Few short-term controlled trials in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis with different ACT have been published<sup>7-11</sup> and there is no evidence regarding which technique is more effective. The longest study was a three-month crossover trial in 20 patients where an Acapella<sup>®</sup> device improved perceived cough severity, quality of life and exercise capacity, and increased 24-h sputum volume compared with no chest physiotherapy.<sup>9</sup> Neither placebo-controlled trials nor studies lasting longer than three months have been reported to date.

Slow expiration with the glottis opened in the lateral posture (ELTGOL)<sup>12</sup> is an ACT whose effect in facilitating mucus clearance is based on increasing airflow resistance by reducing the diameter of the peripheral airways of the infralateral lung. This reduction is produced by the weight of the superolateral lung and mediastine, the infralateral hemidiaphragm displacement in a cephalad direction due to compression of the viscera, and by slow and prolonged expiration, which has the further utility of avoiding airway collapse<sup>12,13</sup>. This reduction increases air flow-mucus interaction and modifies the rheological properties of mucus, improving their mobilization. Its efficacy in single-session use has been studied in 15 patients with cystic fibrosis and in 10 patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis, with it being found that secretion removal was greater than that obtained with Flutter<sup>®</sup>.<sup>7,14</sup> In a recent crossover study, three non-consecutive ELTGOL sessions in one week in 31 patients induced similar sputum expectoration to autogenic drainage and greater than temporary positive expiratory pressure during the physiotherapy sessions in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis; however, no differences in the 24-hour sputum volume were observed between the three techniques.<sup>8</sup>

1  
2  
3           The aim of this randomised controlled study was to evaluate short and long-term  
4 efficacy of the ELTGOL technique in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis  
5 with chronic sputum expectoration.  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## **Methods**

### **Study design**

A 12-month randomized controlled trial of twice-daily ELTGOL technique compared with a placebo in patients with bronchiectasis. The study was conducted at two hospitals in Catalonia with the same respiratory physiotherapist and following the same care criteria<sup>1</sup>. The study was approved by the ethical committees of the two centres (registration numbers: 082010 at the Dr Trueta Hospital, and PR (AG)194/2013 at the Vall d'Hebron Hospital). Each patient provided signed consent before inclusion. This study is registered with ClinicalTrials.gov (NCT01578681).

### **Study population**

Adult patients with bronchiectasis confirmed on chest CT seen at the two centres, in stable state (no exacerbations in the previous month), with chronic sputum of 10ml or more daily over the previous year, who were not practising any regular ACT nor pulmonary rehabilitation, were enrolled.

Exclusion criteria were cystic fibrosis, current smokers or a smoking history of more than a 10 pack-year, following any adjunct treatment to the physiotherapy or pulmonary rehabilitation program, patients with knowledge of any effective ACT for the peripheral airways, inability to perform the exercises or to attend the follow-up visits, and any contraindication for physiotherapy.

### **Randomisation and masking**

Patients were randomly assigned to either perform ELTGOL or placebo (1:1) and were blinded to which group they belonged to. Computer-generated randomisation was performed at baseline without stratification. The chest physicians and the statistician were masked to the technique assignment throughout the study.

### **Procedures**

The ELTGOL technique<sup>12</sup> consists of performing slow and prolonged expirations with the glottis opened, from the functional residual capacity to the residual volume, in the lateral decubitus position with the affected lung in the infralateral position. In addition, during the expiration, chest and abdominal compressions were performed by the patients to enhance the technique's efficacy.<sup>15</sup> Placebo exercises consisted of repeated sequences of upper limb stretching exercises, involving the brachial biceps, triceps, deltoids, pectoralis major and the latissimus dorsi. Patients were trained by the

1  
2  
3 physiotherapist and required to perform either the ELTGOL or the placebo exercises  
4 twice-daily for 15 minutes in patients with only one lung affected, and 30 minutes when  
5 the two lungs were affected. In the ELTGOL group, the exercise was to be performed 15  
6 minutes each side.  
7  
8

9  
10 Any change to the patients' usual respiratory medication was to be avoided during the  
11 study period and noted down if found to be necessary. An exacerbation was defined as  
12 an acute development and persistence of changes in sputum characteristics (increased  
13 volume, thicker consistency, greater purulence, or hemoptysis), and/or increased  
14 breathlessness unrelated to other causes.<sup>1</sup> All patients who suffered an exacerbation  
15 during the study were assessed by the study's chest physicians. The interventions  
16 continued during exacerbations.  
17  
18  
19  
20

### 21 Assessments

22 All patients were assessed at 7 visits : at baseline entry to the study, 24 hours later  
23 (randomisation and instruction for the intervention) and at months 1, 3, 6, 9, and 12. The  
24 assessments conducted were:  
25  
26

27  
28 - Sputum analysis. Patients were provided with a calibrated container before the  
29 baseline visit and instructed to collect all the sputum expectorated in the 24 hours before  
30 this visit. Each patient was also provided with a container at each subsequent visit to  
31 collect a fresh and spontaneously expectorated sample at any point during the visit for a  
32 qualitative culture and for the recording of the sputum colour.<sup>16</sup> The sputum obtained  
33 during the intervention performed in the hospital at baseline and at the last visit were  
34 measured. Another calibrated container was provided to the patients to collect all the  
35 sputum expectorated in the 24 hours after the interventions at baseline and at the last  
36 visit.  
37  
38

39  
40 - Quality of life. The St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ),<sup>17</sup> the Leicester  
41 Cough Questionnaire (LCQ)<sup>18</sup> and the mMRC dyspnoea scale<sup>19</sup> were completed at  
42 baseline, month 6 and month 12. The SGRQ is a 50-item self-administered quality of  
43 life measure of the impact of respiratory symptoms validated for use in bronchiectasis.  
44 The total score ranges from 0–100; a higher score indicates a poorer health-related  
45 quality of life. The minimum clinically important difference (MCID) is 4 units.<sup>20</sup> The  
46 LCQ is a 19-item self-completed quality of life measure of chronic cough validated for  
47 use in bronchiectasis. The total severity score ranges from 3–21, a lower score  
48 indicating a more severe cough. The MCID for change is 1.3 units.<sup>21</sup>  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 - Spirometry<sup>22</sup> was performed at baseline, month 6 and month 12, and the 6-minute  
4 walk test at baseline and month 12 according to standardized guidelines.<sup>23</sup>

5  
6 - Systemic inflammation. Venous blood was collected at baseline and month 12 for total  
7 leukocyte and neutrophil count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and  
8 fibrinogen.

9  
10  
11 - At each visit the physiotherapist reviewed the intervention technique and the diary  
12 card recording compliance. Good adherence was considered if 80% or more of the  
13 sessions were performed.<sup>24</sup>

14  
15  
16 - Side effects: arterial oxygen saturation in ambient air during the intervention with a  
17 pulse oximeter (Pulsos-300i. Konica Minolta®) was monitored at baseline and month  
18 12. Borg scale<sup>25</sup> at the end of the treatment and any complications were recorded during  
19 the procedure at baseline and month 12.

20  
21 All treatments and assessments were undertaken by the chest physician of each centre  
22 except for actions corresponding to the physiotherapist: the performance of the  
23 intervention itself, the recording of the side effects and compliance, and the collection  
24 of the sputum volume during the intervention.

### 25 26 27 28 29 **Outcomes**

30  
31 The primary outcome was sputum volume during intervention and 24-hour post-  
32 intervention. Secondary outcomes included frequency of exacerbations and the time to  
33 the first exacerbation, the LCQ and SGRQ scores, purulence of sputum during the  
34 procedure, qualitative sputum bacteriology, the mMRC dyspnoea scale, forced  
35 expiratory volume in 1s (FEV<sub>1</sub>), exercise capacity, systemic inflammation, treatment  
36 adherence, and side effects.

### 37 38 39 40 41 42 43 **Statistical analysis**

44  
45  
46 A sample size of 17 in each group would be required to have 80% power to detect a  
47 difference in means of 15ml (data obtained from the internal database) of sputum  
48 volume assuming that the common standard deviation is 15ml using a two group t-test  
49 with a 0.05 two-sided significance level (Janet D. Elashoff (2007) nQuery Advisor.  
50 Version 7.0 User's Guide. Los Angeles, CA).

51  
52  
53  
54  
55 Descriptive statistics are provided for subgroup comparisons, including absolute and  
56 relative frequencies (n, %) for categorical variables and mean  $\pm$  standard deviation or  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 median (quartiles) for quantitative variables. Normal distribution was assessed with  
4 normal Q-Q plots and the Kolmogorov-Smirnov test. The quality of life results are  
5 expressed as the difference between month 6 and baseline and between month 6 and  
6 month 12, and a comparison is made between the ELTGOL and placebo groups. 24h  
7 sputum volume, quality of life, pulmonary function, dyspnoea scale, exercise capacity  
8 and inflammatory markers are expressed comparing pre- and post-treatment differences  
9 between the two groups (ELTGOL vs. placebo). Variables were compared using the  
10 unpaired Student's t-test for normally distributed parameters and the Mann-Whitney U-  
11 test for non-normally distributed parameters. A p value of <0.05 was considered  
12 significant. Statistical analyses were performed by SPSS 23.0 and R software (R  
13 Development Core Team 2010).  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## **Results**

A total of 58 patients were screened for eligibility from September 2011 to June 2015 and 44 were randomized (ELTGOL, n=22; placebo, n=22), 4 with unilateral bronchiectasis, who performed 15-minute interventions, and 40 (91%) with bilateral bronchiectasis, who performed 30-minute interventions. Three patients in the ELTGOL group and two patients in the placebo group did not complete the study (Figure.1). Baseline characteristics are shown in Table 1. There were no significant differences between the groups. All patients in the ELTGOL group and 15 (75%) in the placebo group undertook the exercises with an adherence of 80% or more (p=0.047). Minor corrections to the performance of the ELTGOL technique were required in five patients during the study (23%). No adverse effects appeared in either group during the study. No changes were made to any patient's routine respiratory treatment during the study.

The mean sputum volume obtained while performing ELTGOL during the baseline session was  $12.27 \pm 11.93$  ml, including two patients who did not cough up sputum during the exercise, whereas no sputum at all was obtained from any patient in the placebo group during the practice of their exercise. The 24-h sputum volume after this intervention was higher in the ELTGOL group compared with placebo (median (interquartile range) 30 (20-45) ml and 12.5 (0-20) ml, respectively;  $p < 0.001$ ) (Figure 2A).

The mean sputum volume obtained while performing ELTGOL during the last session was  $10.83 \pm 5.21$ , including one patient who did not cough up sputum during the exercise, whereas no sputum at all was obtained from any patient in the placebo group during the practice of their exercise. The 24-h sputum volume after the last intervention was also higher in the ELTGOL group compared with placebo (median (interquartile range) 25 (20-40) ml and 15 (10-20) ml, respectively;  $p = 0.001$ ) (Figure 2B).

At the end of the study the overall 24-h sputum volume (during and after the intervention) in the ELTGOL group was median (interquartile range) 35 (30-50) ml, which represents an increase of 10 (0-25) ml over the baseline, while in the placebo group it was 15 (10-20) ml, which is a decrease of -2.5 (-7.5-2.5) ml from the baseline ( $p = 0.005$ ) (Table 2).

1  
2  
3 There were fewer exacerbations during the 12-month period in the ELTGOL group than  
4 in the placebo group ( $1.26 \pm 1.32$  exacerbations and  $1.90 \pm 1.33$  exacerbations, respective-  
5 ly;  $p=0.042$ ). Thirteen patients in the ELTGOL group and 16 in the placebo group had  
6 an exacerbation during the study. The median (interquartile range) time to the first ex-  
7 acerbation was 226 (40.25–298.50) days in the ELTGOL group and 85 (54–161) days in  
8 the placebo group ( $p=0.131$ ).  
9  
10  
11  
12

13  
14 The ELTGOL group showed a clinically significant improvement in both the SGRQ  
15 total score ( $-7.69 \pm 8.61$ ) and the LCQ total score ( $1.89 \pm 4.03$ ) compared with the placebo  
16 group at 6 months and these changes were sustained at the end of the study. Analysis  
17 of the three domains of the SGRQ also showed a clinically significant improvement in  
18 the ELTGOL group compared to placebo (Table 3).  
19  
20  
21  
22  
23

24 No changes in the mMRC scale were observed in either group. There were no changes  
25 in sputum purulence or in the infecting pathogens for either group at baseline, 6 months  
26 or at the end of the study in those patients who were able to provide a sputum sample  
27 (Table 4). There were no significant differences in FEV<sub>1</sub>, exercise capacity, systemic  
28 inflammatory markers between baseline and the end of the study (Table 2).  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## **Discussion**

The present study is the first long-term randomized controlled trial of an ACT, and the first to compare an ACT with a placebo, in patients with bronchiectasis. Performance of the ELTGOL technique twice daily over a one-year period increased the 24-hour sputum volume and this was associated with fewer exacerbations, an improvement in quality of life, and a reduction in the impact of coughing.

Antibiotic treatment and the removal of purulence are essential elements in the treatment of any infection. In patients with bronchiectasis, furthermore, it is important to maintain the airways as clear from mucus as possible by an ACT so as not to provide favourable conditions for bronchial colonization.<sup>26</sup> We selected the ELTGOL technique due to its effect on the clearance of the peripheral airways,<sup>12,13</sup> which is where the bronchiectasis is commonly located, and because it can be self-administered,<sup>15</sup> is much easier to learn than other ACT such as autogenic drainage, and does not require the use of devices, which reduces the cost. To perform the technique it is only necessary instruction and follow-up by a respiratory physiotherapist. In this study the adherence and quality of the performance of the technique during the study period were good and no secondary effects were observed.

Sputum was obtained during the first ELTGOL technique session but not during the placebo exercises, which indicates that this technique has an effect in clearing secretions. The 24-h sputum volume after this intervention was significantly higher in the ELTGOL group than in the placebo group. At the end of the treatment patients in the ELTGOL group expectorate less than after the first session, although this was not clinically significant. The short-term effects of this technique have been compared to other ACT in two previous studies. In Guimaraes et al. higher sputum production was reported during ELTGOL than during Flutter® or control.<sup>7</sup> In Herrero et al. similar levels were reported for ELTGOL and autogenic drainage, which were both higher than the levels obtained with temporary positive expiratory pressure, without differences in the expectoration in the 24-hour period after each session.<sup>8</sup> In the longest study published to date of an ACT by Murray et al., which compared an Acapella® device with no physiotherapy over a three-month period in 20 patients, the median increase in the 24-h sputum volume using the ACT was 2 millilitres.<sup>9</sup>

1  
2  
3 The long-term clinical effects observed after one year of regular ELTGOL technique  
4 were a reduction of exacerbations, an improvement in quality of life and a reduction in  
5 the impact of coughing. The reduction in the number of exacerbations is one of the main  
6 objectives in the management of patients with bronchiectasis as they are associated with  
7 morbidity and lower quality of life.<sup>17</sup> Shorter studies with other ACT in bronchiectasis<sup>9</sup>  
8 or with the ELTGOL technique in COPD<sup>27</sup> have not been able to confirm this reduction.  
9 However, the size of the effect is lower than that observed when nebulized gentamicin  
10 was compared to a placebo<sup>28</sup> in patients with chronically infected sputum over one year,  
11 with a higher proportion of patients with purulent sputum and isolations of *P.aeruginosa*  
12 and *H.influenzae* at baseline. No mention is made in the studies of long-term inhaled  
13 antibiotics as to whether ACT were used.<sup>28,29</sup> The addition of an ACT before the admin-  
14 istration of an inhaled antibiotic may well increase the beneficial effect on exacerba-  
15 tions. Similarly, the addition of a drug with an effect on the reduction of the mucus vis-  
16 cosity prior to physiotherapy could possibly help those patients who have greater spu-  
17 tum viscosity and particular difficulty in expectoration. The effects of associated treat-  
18 ments will need to be demonstrated in future studies. In the present study no patient  
19 received a mucoactive treatment and none of the long-term treatments were modified.

20 A significant improvement in quality of life and in the cough impact were observed  
21 following 6 months of treatment with ELTGOL compared to placebo and this was  
22 maintained up to the end of the 12 months of the study. The reduction in the SGRQ  
23 both in the total score and each of the three domains (symptoms, activity and impact)  
24 was higher than the MCID of 4 units.<sup>20</sup> The significant improvement in patient  
25 perception of cough severity measured by the LCQ – a common symptom probably  
26 related with mucus in the airways – was also higher than the MCID of 1.3 units.<sup>21</sup> These  
27 results are consistent with the previous 3-month study with Acapella® where the  
28 median improvement in the LCQ was 1.3 units and 7.8 units in the SGRQ total score  
29 although the only significant improvement reported in the individual domains of the  
30 SGRQ score in that study was in the activity domain,<sup>9</sup> which is the domain that is most  
31 related to dyspnoea and the limitation of daily life activities and the least related with  
32 the expected effects of ACT techniques. The Quality of Life-Bronchiectasis  
33 Questionnaire, a recent questionnaire validated specifically for patients with  
34 bronchiectasis, was not used in this study as a validated version of this tool was not  
35 available in our language at the beginning of the study.<sup>30</sup>

36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Unlike Murray et al.<sup>9</sup>, we did not observe any improvement in exercise capacity. Com-  
4 parison of the two studies is difficult as different measurement instruments were used  
5 (they used the shuttle test whereas we used the 6-minute walk test) and their study  
6 population was older and had better pulmonary function. It will probably be necessary  
7 to combine an ACT with a specific muscular training program in order to improve exer-  
8 cise capacity, given that the main effect of ACT is to facilitate the removal of secre-  
9 tions.<sup>31</sup> We did not see changes in FEV1 and one year is probably insufficient to appre-  
10 ciate differences in the progression of this disease as has been observed in other studies  
11 in these patients.<sup>9,28,29,32</sup>  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

19 Although we have strong reasons to believe that the impossibility of blinding the physi-  
20 otherapist as to whether or not the patient was practicing the ELTGOL technique or  
21 placebo exercises was not a limiting factor in the study, it is important to report this  
22 possibility, which must necessarily exist in all ACT studies. Secondly, we cannot be  
23 completely sure that patients were effectively blinded. However, knowledge of effective  
24 ACTs for peripheral airway clearance was an exclusion criterion, although nobody was  
25 excluded for this reason as little was known about ACTs in general in the area of our  
26 study, as we demonstrated in a preliminary study<sup>33</sup>. The difficulty in blinding in manual  
27 ACT studies stems from the lack of a sham intervention that would be similar to the  
28 technique but which has none of its effects. Furthermore, it should be noted that this  
29 study is the first to attempt the use of a placebo with manual ACTs. Stretching exercises  
30 were chosen as a placebo because it is clear that they could not have any effect on air-  
31 way clearance and they are exercises which required training. Performance of the exer-  
32 cises was set for the same period of time as the ELTGOL technique. Thirdly, the accura-  
33 cy of findings regarding adherence is dependent on the patients own reporting. In this  
34 respect, both mid-study revisions by the physiotherapist of the patients' practice of the  
35 two sets of exercises, together with the benefits that were observed in the objective vari-  
36 ables by those performing the ELTGOL technique, support good adherence. Fourthly, it  
37 is not possible to be sure that participants in the study collected all of the sputum pro-  
38 duced over the 24-hour period, although this is a problem that is equally applicable to  
39 the two groups. Finally, whereas recruitment difficulties did not allow us to meet our  
40 initial target for the number of patients to be included, it should be noted that our prima-  
41 ry endpoint was achieved and that this study managed to enrol more patients than any  
42 previous bronchiectasis ACT trial. The strengths of this trial include the lengthy period  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 over which the study was performed as well as the homogeneity of the management of  
4 the patients at the two hospitals and that the interventions were performed by the same  
5 physiotherapist.  
6

7  
8 Despite the fact that there were no significant differences between the two groups at  
9 baseline, the ELTGOL group had a 24-h median sputum volume that was 5ml greater,  
10 more patients in the group had purulent sputum and isolation of *P.aeruginosa*, and they  
11 had more severe bronchiectasis measured by two scores predicting long-term mortality.  
12 It is reasonable to assume that the benefits of ELTGOL could probably be greater in  
13 those patients with more secretions in the lower airways and those with more exacerba-  
14 tions; however, the differences at baseline between the two groups are too small to al-  
15 low conclusions to be drawn. On the other hand, more patients in the ELTGOL group  
16 were on long-term antibiotic therapy, which could interfere with the positive effect of  
17 the physiotherapy. Further research with larger number of patients is needed to answer  
18 this question  
19

20  
21 In conclusion, twice-daily ELTGOL technique over one year managed to increase spu-  
22 tum volume expectorated in patients with bronchiectasis, and this was associated with  
23 fewer exacerbations, an improvement in quality of life and a reduction in the impact of  
24 coughing. We have demonstrated that the ELTGOL technique is efficient but as it is  
25 likely that other ACT are also beneficial the treatment should be individualised. Given  
26 the low adherence to ACT that is observed in clinical practice, the findings reported  
27 here may help to generalise their use in patients with bronchiectasis. We postulate, in  
28 accordance with previous studies using other treatments, that three to six months will  
29 probably be sufficient to detect changes in the quality of life in these patients,<sup>9,28,29,32</sup>  
30 however, longer treatment periods are necessary to evaluate the effect on exacerba-  
31 tions.<sup>9,28</sup>  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

#### 48 **Acknowledgements**

49 We would like to thank Andrew Hughes for assistance in drafting the manuscript in  
50 English.  
51  
52  
53

54 **Contributions of authors:** Gerard Muñoz and Montserrat Vendrell contributed to the  
55 conception and design of the study, acquisition, interpretation of the data and drafting of  
56 the manuscript. **Both authors are the guarantors** of the paper, taking responsibility for  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 the integrity of the work as a whole from the inception to the published article. Javier de  
4 Gracia and Antonio Alvarez contributed to the acquisition of the data and the critical  
5 revision of the manuscript. Maria Buxó contributed to the statistical analysis and the  
6 critical revision of the manuscript.  
7  
8  
9

10 **Funding:** This study was funded by SEPAR 2010, SOCAP 2011, Catalan College of  
11 Physiotherapists 2012, ACMG 2015, FIS PI12/01551 and ERS 2016 Award for “Best  
12 abstract in non-cystic fibrosis bronchiectasis”.  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## References

1. Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martinez-Garcia MA, Girona R, Maiz L, Cantón R, Coll R, Escribano A, Solé A. [Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery]. Arch Bronconeumol 2008;44:629-640.
2. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Non-CF Bronchiectasis Guideline Group British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010;65:Suppl 1:i1-58.
3. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, A Harvey, T Hughes, M Lincoln, C Mikelsons, C Potter, J Pryor, L Rimington, F Sinfield, C Thompson, P Vaughn, J White. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax 2009;64(Suppl. 1):i1-51.
4. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, White TB, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Respir Care 2009;54:522-537.
5. Lee AL, Burge A, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD008351.
6. Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD001401.
7. Guimarães FS, Moço VJ, Menezes SL, Dias CM, Salles RE, Lopes AJ. Effects of ELTGOL and Flutter VRP1® on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. Rev Bras Fisioter 2012;16:108-113.
8. Herrero-Cortina B, Vilaró J, Martí D, Torres A, San Miguel-Pagola M, Alcaraz V, Polverino E. Short-term effects of three slow expiratory airway clearance techniques in patients with bronchiectasis: a randomised crossover trial. Physiotherapy 2016;102:357-364
9. Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J 2009;34:1086-1092.
10. Figueiredo PH, Zin WA, Guimarães FS. Flutter valve improves respiratory mechanics and sputum production in patients with bronchiectasis. Physiother Res Int 2012;17:12-20.
11. Nicolini A, Cardini F, Landucci N, Lanata S, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. BMC Pulmonary Medicine 2013;13:1-8.

12. Postiaux G, Lens E, Alsteens G, Portelange P. Efficacité de l'expiration lente totale glotte ouverte en décubitus latéral (ELTGOL): sur la toilette en périphérie de l'arbre trachéobronchique. *Ann Kinesither* 1990;17:87-99.
13. Martins JA, Dornelas de Andrade A, Britto RR, Lara R, Parreira VF. Effect of slow expiration with glottis opened in lateral posture (ELTGOL) on mucus clearance in stable patients with chronic bronchitis. *Respir Care* 2012;57:420-426.
14. Guimarães FS, Lopes AJ, Moc, o VJ, Cavalcanti de Souza F, Silveira de Menezes SL. Eltgol acutely improves airway clearance and reduces static pulmonary volumes in adult cystic fibrosis patients. *J Phys Ther Sci* 2014;26:813-816.
15. Lanza FC, Alves CS, Dos Santos RL, de Camargo AA, Dal Corso S. Expiratory reserve volume during slow expiration with glottis opened in infralateral decubitus position (ELTGOL) in chronic pulmonary disease: technique description and reproducibility. *Respir Care* 2015;60:406-411.
16. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009; 34: 361-364.
17. Wilson CB, Paul WJ, O'leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's respiratory questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 536-541.
18. Muñoz G, Buxó M, de Gracia J, Oliveira C, Martinez-Garcia MA, Giron R, Polverino E, Alvarez A, Birring S, Vendrell M. Validation of a Spanish versión of the Leicester cough questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2016;13:128-136.
19. Brooks SM. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982; 8: 12-16.
20. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002 19: 398-404.
21. Raj AA, Pavord DI and Birring SS. Clinical cough IV: what is the minimal important difference for the Leicester cough questionnaire? *Handb Exp Pharmacol* 2009; 187: 311-320.
22. Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, Casan P, Sans S. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-224.
23. American Thoracic Society: ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
24. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify non adherence. *Ann Pharmacother* 2009;43:413-422.

- 1  
2  
3  
4 25. Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sport*  
5 *Exerc* 1982;14:377-381.  
6  
7  
8 26. Currie DC, Pavia D, Agnew JE, Lopez-Vidriero MT, Diamond PD, Cole PJ,  
9 Clarke SW. Impaired tracheobronchial clearance in bronchiectasis. *Thorax* 1987;  
10 42: 126-130.  
11  
12 27. Kodric M1, Garuti G, Colomban M, Russi B, Porta RD, Lusuardi M, Confal-  
13 lonieri M. The effectiveness of a bronchial drainage technique (ELTGOL) in  
14 COPD exacerbations. *Respirology* 2009;14:424-428.  
15  
16 28. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers  
17 JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. A randomized controlled trial of nebulized  
18 gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*  
19 2011;183:491-499.  
20  
21 29. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled  
22 colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa*  
23 infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:975-982.  
24  
25 30. Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB,  
26 O'Riordan TG, Barker AF. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final  
27 psychometric analyses and determination of minimal important difference  
28 scores. *Thorax* 2015;70:12-20.  
29  
30 31. Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL,  
31 Turnbull K, Mac Quarrie S, Hill AT. A pilot study of pulmonary rehabilitation  
32 and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis.  
33 *Respir Med* 2012;106:1647-1654.  
34  
35 32. Mandal P, Chalmers JD, Graham C, Harley C, Sidhu MK, Doherty C,  
36 Govan JW, Sethi T, Davidson DJ, Rossi AG, Hill AT. Atorvastatin as a stable  
37 treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*  
38 2014;2:455-463.  
39  
40 33. Muñoz G, De Gracia J, Alvarez A, Sabater G, Eizaguirre S, Boyer E,  
41 Vendrell M. Knowledge and adherence of airway clearance techniques in  
42 patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2015; 46 (suppl 59)  
43 DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA 4202  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Table 1: Baseline characteristics of the patients

	ELTGOL group n=22	Placebo group n=22
Sex		
Males	12(55.5%)	9 (40.9%)
Females	10 (45.5%)	13 (59.1%)
Age years	63.1±13.5	66.8±8.4
Ex-smokers	7 (31.8%)	9 (40.9%)
BMI Kg/m <sup>2</sup>	24.3±3.5	25.7±4.2
Exacerbations in the last year* <sup>2</sup>	2 (1–3.25)	1(0.75–2.25)
Aetiology*		
Post-infective	9 (40.9%)	4 (18.2)
Idiopathic	7 (31.8%)	10 (45.5%)
Immunodeficiency	2 (9.1%)	1 (4.5%)
Gastro-oesophageal reflux	2 (9.1%)	5 (22.7%)
Other	2 (9.1%)	2 (9.1%)
24-h sputum volume ml	20 (15–40)	15 (15–20)
Sputum colour*		
Mucous	2 (9.1%)	7 (31.8%)
Mucopurulent	13 (59.1%)	13 (59.1%)
Purulent	7 (31.8%)	2 (9.1%)
Quality sputum culture		
No bacterial growth	7 (31.8%)	9 (40.9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (27.3%)	2 (9.1%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (18.2%)	1 (4.5%)
Other PPMs	3 (13.6%)	5 (22.7%)
No sample collected	2 (9.1%)	5 (22.7%)
FEV <sub>1</sub> % predicted	58.1±22.9	64.6±21.1
FEV <sub>1</sub> L	1.6±0.8	1.5±0.3
Number of affected lobes*		
1	0 (0%)	3 (13.6%)
2	10 (45.5%)	7 (31.8%)
3	2 (9.1%)	3 (13.6%)
4	7 (31.8%)	7 (31.8%)
≥5	3 (13.6%)	2 (9.1%)
SGRQ score units	40.2±13.7	35±9.9
LCQ score units	14.5±3.4	15.72±1.93
mMRC* <sup>2</sup>	1 (0–1.25)	1 (1–1.25)
6MWTm	417.8±67	382.9±76.9
BSI*		
Mild	2 (9.1%)	8 (36.4%)
Moderate	10 (45.5%)	6 (27.3%)
Severe	10 (45.5%)	8 (36.4%)
E-FACED*		
Mild	13 (59%)	16 (72.7%)
Moderate	8 (36.4%)	6 (26.3%)
Severe	1 (4.5%)	0
Long-term antibiotic therapy *		
Inhaled antibiotic	8 (36%)	6 (27%)
Oral antibiotic	4 (18%)	2 (9%)
Oral corticosteroid therapy*	1 (4.5%)	2 (9.1%)
Inhaled corticosteroid therapy	16 (72.7%)	17(77.3%)
Inhaled broncodilatator therapy	16 (72.7%)	18 (81.8%)

Data are n (%), median (IQR) or mean (SD). BMI= Body Mass Index. PPMs = potentially pathogenic microorganisms (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*). FEV<sub>1</sub>= forced expiratory volume in 1second. SRGQ= Saint George's Respiratory Questionnaire. LCQ= Leicester Cough Questionnaire. mMRC= modified medical research council dyspnoea scale. 6MWT= 6-minute walk test BSI= Bronchiectasis Score Index. \*Fisher test <sup>2</sup>Mann-Whitney U test

Table 2: 24h sputum volume, quality of life, pulmonary function, dispnoea scale, exercise capacity and inflammatory markers between the groups at the beginning and the end of the study

	ELTGOL			PLACEBO			p value*
	pre-treatment	post-treatment	Mean difference (95% IC)	pre-treatment	post-treatment	Mean difference (95% IC)	
24h sputum volume ml	20 (15–40)	35 (30–50)	10 (0–25) <sup>#</sup>	15 (15–20)	15 (10–20)	-2.5 (-7.5–2.5) <sup>#</sup>	0.005
SGRQ total score	40.2±13.7	33.7±15.7	-6.8 (-15.1–1.5)	35.0±9.9	47.6±12.8	11.4 (6.9–15.9)	<0.001
LCQ total score	14.5±3.4	16.2±3.2	1.96 (0.2–3.8)	15.7±2	13.7±2.1	-2 (-2.8–1.2)	<0.001
FEV1 % predicted	58.1±22.9	57.9±25	-0.4 (-3.5–2.8)	64.6±21.1	61.3±21	-2.5 (-4.7–0.2)	0.262
FEV1 L	1.6±0.8	1.6±0.8	-0.004 (-0.1–0.03)	1.5±0.4	1.5±0.4	-0.1 (-0.2–0.004)	0.407
mMRC	1 (0–1.25)	1 (0–1)	0 (-0.5–0) <sup>#</sup>	1 (1–1.25)	1 (1–2)	0.5 (0–0.5) <sup>#</sup>	0.127
6MWT m	417.8±67	423.5±84.9	2.3 (-16.7–21.2)	382.9±76.9	377.8±57.3	-2.6 (-29.3–24.1)	0.746
ESR mm	22.3±26.5	17.1±17.5	9 (7–23)	25.5±22.3	23.9±17.6	24 (7.3–34.5)	0.863
Leucocytes K/mcL	6.9±2	7.5±2	0.03 (-0.8–0.9)	7.5±2.2	7.7±2.7	0.6 (-0.2–1.3)	0.641
Neutrophils %	59.7±8.7	60±8.9	-1.6 (-6.6–3.3)	58.5±8.4	57.9±12.1	-1.4 (-6–3.2)	0.945
CRP mg/dL	0.7±0.9	1.7±2.7	0.7 (-0.7–2.2)	0.6±0.5	0.7±0.6	0.06 (-0.3–0.4)	0.619
Fibrinogen mg/dL	425.5±69	468.6±100.5	43.9 (-31.3–119)	449.6±93.5	492.6±125.2	59.3 (-13.8–132.3)	0.756

SGRQ: Saint Georges Respiratory Questionnaire; LCQ: Leicester Cough Questionnaire FEV1: forced expiratory volume 1 second; mMRC: modified Medical Research Council; 6MWT: 6 minutes walking test; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein. \*Unpaired Student's t- test comparing difference between pre and post treatment between two groups (ELTGOL vs. placebo). <sup>#</sup>Data are in median difference (95%IC)

Table 3: Changes in the St George’s Respiratory Questionnaire and the Leicester Cough Questionnaire in the two groups over the study period

Score	Visit 5 – Visit 2				Visit 7 – Visit 5			
	ELTGOL* <sup>1</sup>	Placebo	Mean difference [95% CI] * <sup>2</sup>	p-value* <sup>3</sup>	ELTGOL	Placebo	Mean difference [95% CI] * <sup>1</sup>	p-value* <sup>2</sup>
SGRQ Total	-7.7±8.6	7.8±10.5	-15.51 [-22.10; -8.92]	<0.001	0.8 ± 14	1.6 ± 9.6	-0.78 [-9.07; 7.50]	0.848
SGRQ Symptoms	-8.3±21.4	6.2±10.3	-14.50 [-26.11; -2.89]	0.017	-1 ± 17.9	0.7 ± 15.8	-1.65 [-9.04; 9.54]	0.775
SGRQ Activity	-4.5 ± 12	8.6 ± 14.5	-13.06 [-22.17; -3.95]	0.006	0.4 ± 14.4	2.5 ± 15.8	-2.10 [-12.46; 8.26]	0.683
SGRQ Impact	-9.3 ± 10.5	7.9 ± 13.2	-17.23 [-25.40; -9.06]	<0.001	1.6 ± 16.4	1.4 ± 9.5	0.25 [-9.04; 9.54]	0.957
LCQ total	1.9 ± 4	-1.6 ± 2.6	3.53 [1.20; 5.86]	0.004	0.002 ± 3.5	-0.5 ± 2.2	0.48 [-1.54; 2.50]	0.633

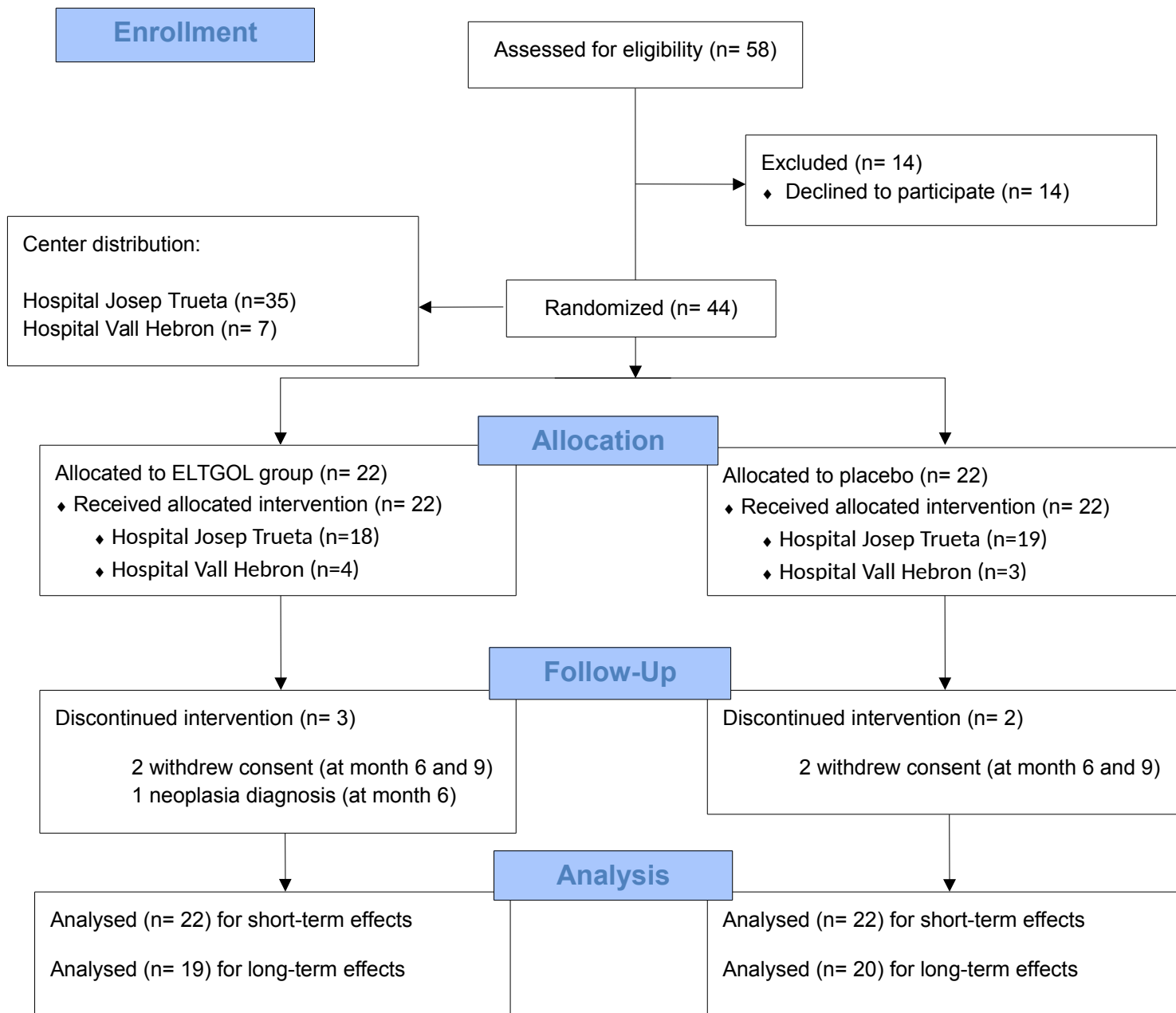
SGRQ: Saint George’s Respiratory Questionnaire. LCQ: Leicester Cough Questionnaire. \*<sup>1</sup> Values represent mean difference in score questionnaire between visit five and visit two and their standard deviation. \*<sup>2</sup> Values represent mean differences in the variable “difference in score questionnaire between visit five and visit two” between groups (ELTGOL vs. Placebo) and their 95% confidence interval. \*<sup>3</sup> Unpaired Student’s t- test.

Table 4: Qualitative sputum bacteriology throughout the study

Microorganism	ELTGOL group n=22			Placebo group n=22		
	Month 0	Month 6	Month 12	Month 0	Month 6	Month 12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (27.3%)	7 (36.8%)	5 (26.3%)	2 (9.1%)	2 (10.0%)	4 (20.0%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (18.2%)	4 (18.2%)	2 (10.5%)	1 (4.5%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)
Other PPMs	3 (13.6%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	5 (22.7%)	4 (20.0%)	2 (10.0%)
MNF or no bacterial growth	7 (31.8%)	4 (21.1%)	9 (47.4%)	9 (40.9%)	4 (20.0%)	8 (40.0%)
No sample collected	2 (9.1%)	3 (15.3%)	0 (0.0%)	5 (22.7%)	7 (35.0%)	3 (15.0%)

MNF= mixed normal flora, PPMs = potentially pathogenic microorganisms (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*).

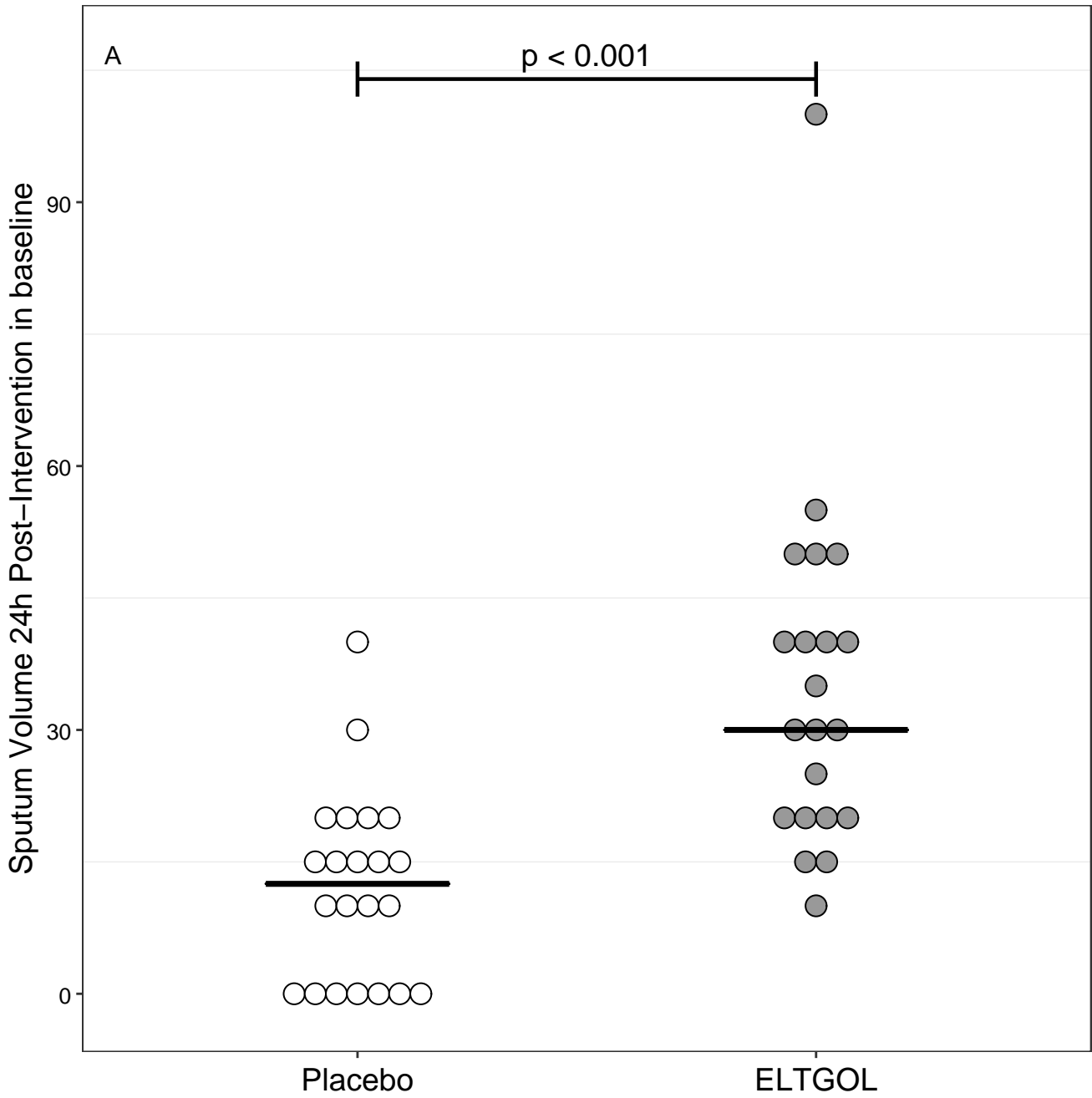
Figure 1. Trial profile



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



Figure 2. A) Sputum volume 24-h post intervention in baseline. The horizontal lines represents the median. B) Sputum volume 24-h post intervention in month 12. The horizontal lines represents the median.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



## 8.2. Versió espanyola del Leicester Cough Questionnaire



Institut d'Investigació  
Biomèdica de Girona  
Dr. Josep Trueta



Hospital Universitari de Girona  
Doctor Josep Trueta

Versión española del Leicester Cough Questionnaire, adaptada por Gerard Muñoz MsC RPT, Montserrat Vendrell MD, PhD 2013.

Bronchiectasis Group. IDIBGI,  
Dr Trueta University Hospital, Girona.  
Avd França s/n (9º planta)  
17007 Girona, Spain  
[mwendrell.girona.ics@gencat.cat](mailto:mwendrell.girona.ics@gencat.cat)  
[gmunoz@idibgi.org](mailto:gmunoz@idibgi.org)  
Phone +34 972940294  
Fax +34 972940220

### Cuestionario de la tos de Leicester

Este cuestionario se ha diseñado para evaluar el impacto de la tos en varios aspectos de su vida. Lea cada pregunta cuidadosamente y marque con un círculo la respuesta que más se adecua a usted. Por favor, responda a todas las preguntas lo más honestamente que pueda.

#### 1. Durante las dos últimas semanas ¿ha tenido usted dolores en el pecho o en el estómago como consecuencia de su tos?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 A veces
- 5 Pocas veces
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

#### 2. Durante las últimas dos semanas ¿le ha molestado/incomodado producir esputo (moco) cuando tose?

- 1 Cada vez
- 2 La mayoría de las veces
- 3 Varias veces
- 4 A veces
- 5 Ocasionalmente

- 6 Raramente
- 7 Nunca

**3. Durante las últimas dos semanas ¿usted se ha sentido cansado debido a sus tos?**

- 1 Todo el tiempo
- 2 La mayor parte del tiempo
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**4. Durante las últimas dos semanas ¿ha sentido que usted controla sus tos?**

- 1 Nunca
- 2 Casi nunca
- 3 Una pequeña parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una gran parte del tiempo
- 6 Casi siempre
- 7 Siempre

**5. Durante las últimas dos semanas, estando en compañía, ¿cuántas veces sus tos le ha hecho sentirse incómodo?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**6. Durante las últimas dos semanas ¿sus tos le ha hecho sentirse inquieto?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**7. Durante las últimas dos semanas ¿sus tos ha interferido con su trabajo u otras actividades diarias?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**8. Durante las últimas dos semanas ¿ha tenido usted la sensación que su tos ha afectado su calidad de vida?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**9. Durante las últimas dos semanas ¿la exposición a pinturas o humos le ha hecho toser?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**10. Durante las últimas dos semanas ¿su tos ha dificultado su sueño?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**11. Durante las últimas dos semanas ¿cuántas veces al día ha tenido ataques de tos?**

- 1 Todo el día (de manera continua)
- 2 Muchas veces
- 3 Varias veces al día
- 4 A veces
- 5 Ocasionalmente
- 6 Raramente
- 7 Nunca

**12. Durante las últimas dos semanas ¿su tos le ha hecho sentir frustrado?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**13. Durante las últimas dos semanas ¿su tos le ha hecho sentir harto?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**14. Durante las últimas dos semanas ¿usted ha tenido la voz ronca como consecuencia de su tos?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**15. Durante las últimas dos semanas ¿se ha sentido usted con mucha energía?**

- 1 Nunca
- 2 Casi nunca
- 3 Una pequeña parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una gran parte del tiempo
- 6 Casi siempre
- 7 Siempre

**16. Durante las últimas dos semanas ¿le ha preocupado la idea que su tos podría indicar una enfermedad grave?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**17. Durante las últimas dos semanas ¿le ha preocupado que debido a su tos otras personas piensen que tiene algún problema?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Una gran parte del tiempo
- 4 Una parte del tiempo
- 5 Una pequeña parte del tiempo
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**18. Durante las últimas dos semanas ¿su tos ha interrumpido su conversación o llamadas telefónicas?**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 A veces
- 5 Algunas veces pero pocas
- 6 Casi nunca
- 7 Nunca

**19. Durante las últimas dos semanas ¿ha tenido la sensación que su tos ha molestado a su pareja, familia o amigos?**

- 1 Cada vez que toso
- 2 La mayoría de las veces cuando toso
- 3 Varias veces cuando toso
- 4 A veces cuando toso
- 5 Ocasionalmente cuando toso
- 6 Raramente
- 7 Nunca

**Gracias por completar este cuestionario.**

Cita bibliográfica:

- Muñoz G, Buxó M, de Gracia J, Oliveira C, Martinez-Garcia MA, Giron R, Polverino E, Alvarez A, Birring S, Vendrell M. Validation of a Spanish versión of the Leicester Cough Questionnaire in Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chron Respir Dis. 2016;13(2):128-36.