

Bronquitis crónica en la EPOC: prevalencia e impacto sobre la enfermedad

MARÍA MONTES DE OCA

Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax, Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Correspondencia:
Servicio de Neumonología
Piso 8, Hospital Universitario de Caracas,
Ciudad Universitaria, Caracas, Venezuela

e-mail: mmdeoca@cantv.net

RESUMEN

La Bronquitis crónica (BC) es una característica común asociada con el efecto del consumo de tabaco y este trastorno se denomina enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando coexiste con la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo.

La prevalencia exacta de la BC en la EPOC es desconocida, se cree que afecta aproximadamente al 30-40% de los pacientes, aunque es probable que la prevalencia de BC esté asociada de manera estrecha con el término utilizado para definir este problema. Otras pruebas sugieren un aumento en su prevalencia a medida que progresa la gravedad de la EPOC. Los resultados de los primeros estudios no mostraron relación entre la BC y la incidencia de la EPOC. Sin embargo, trabajos posteriores sugieren que la BC puede representar un marcador precoz para identificar un subgrupo de sujetos fumadores con alto riesgo de desarrollar EPOC.

Importante información acumulada durante los últimos años sugiere que la BC no es sólo un trastorno inocuo, y que la presencia de sus síntomas en los enfermos con EPOC se asocia probablemente con una progresión más acelerada de la enfermedad, mayor deterioro de la función pulmonar, peor calidad de vida, más exacerbaciones y menor supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Bronquitis crónica, EPOC, prevalencia, epidemiología, fenotipo.

Introducción

La bronquitis crónica (BC) es un trastorno caracterizado por tos y expectoración crónica. El término BC fue introducido en la literatura médica a principios del siglo XIX¹; sin embargo, no fue aceptado hasta mediados del siglo XX²⁻³. Sobre la base de encuestas epidemiológicas, se definió posteriormente la BC como un trastorno caracterizado por la

presencia de tos y expectoración la mayoría de los días, durante al menos tres meses al año y por más de dos años consecutivos, cuando se ha excluido otras causas de tos crónica productiva^{5,6}.

La BC es una entidad clínica común asociada al fumar cigarrillos⁷, y se denomina enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando se asocia con la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo. El enfisema y la bronquitis

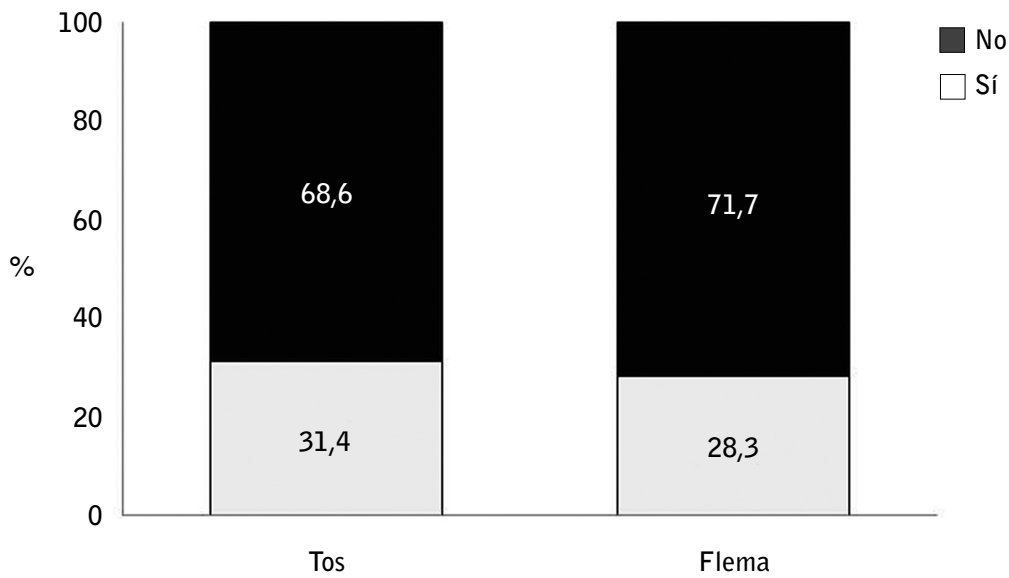


Figura 1. Prevalencia de tos y flema en la población total de sujetos con EPOC del estudio PLATINO.

crónica fueron reconocidos inicialmente por la Sociedad Americana del Tórax (ATS) como los dos componentes principales de la EPOC⁸. La presencia de limitación al flujo espiratorio sin cambios importantes con el tiempo, fue también incluida en esta definición de la EPOC. Posteriormente, la iniciativa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), al igual que la declaración conjunta de la ATS y la Sociedad Europea Respiratoria (ERS), no incorporaron los términos de bronquitis crónica y enfisema en la definición de la EPOC^{9,10}.

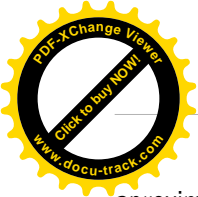
La EPOC es una enfermedad compleja, caracterizada por un largo período asintomático, seguido por la aparición de los síntomas cardinales de la enfermedad (tos crónica, hipersecreción de moco y disnea de esfuerzo). Los síntomas de la EPOC por lo general son progresivos en el tiempo y están relacionados con la limitación de la actividad física, el deterioro en la calidad de vida y, probablemente, con mayor mortalidad. En los últimos años se ha reconocido que la presencia de ciertas características clínicas de la EPOC (fenotipos), podría predecir un empeoramiento acelerado del estado funcional, y asociarse con mayor morbimortalidad. Aunque el síntoma de mayor interés en la EPOC es la

disnea, la tos y expectoración de moco crónicas son también importantes en el impacto que tienen los síntomas sobre la enfermedad. La presente revisión tiene por objeto analizar las características epidemiológicas de este fenotipo de la EPOC y mostrar la importancia que tiene la coexistencia de los síntomas de BC en la progresión, morbilidad y pronóstico de la enfermedad.

Prevalencia de Bronquitis Crónica en la EPOC

Datos del Copenhagen City Heart Study indican que la hipersecreción crónica de moco es un síntoma común en la población general y su prevalencia aumenta con la edad y el consumo de tabaco⁷. La prevalencia global ajustada por la edad se estima en 10.1%, (12.5% en hombres y 8.2% en mujeres). Otro estudio epidemiológico en Francia muestra una prevalencia de BC menor (3.5%) en adultos mayores de 45 años¹¹.

Aunque la tos productiva crónica se considera una de las principales manifestación de la EPOC, y se cree que afecta



aproximadamente al 40% de los pacientes, la realidad es que hay poca información sobre la prevalencia de este fenotipo de la EPOC. En un estudio reciente, Lu, y cols. evaluaron la prevalencia de la EPOC en sujetos con o sin BC y los factores asociados con este fenotipo en un importante estudio de base poblacional realizado en siete provincias/ciudades de China¹². Los autores reportan que aproximadamente un 30% de los sujetos con EPOC presentaban BC, y la mayoría de estos sujetos estaban subdiagnosticados¹².

Información proveniente del Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), un estudio epidemiológico sobre la prevalencia de la EPOC en América Latina, muestra que menos de un tercio de la población total de los sujetos con diagnóstico espirométrico de EPOC manifiestan la presencia de tos o flema (figura 1)¹³. Otros datos no publicados de este mismo estudio indican que la proporción de sujetos con EPOC y BC -definida como la presencia de "tos y expectoración de moco la mayoría de los días, durante al menos tres meses al año y por más de dos años consecutivos"-, es de 6.6% (datos ajustados por edad, sexo y tabaco). Al utilizar otro tipo de definición para la BC (presencia de expectoración de moco la mayoría de días, durante al menos tres meses al año y por más de dos años consecutivos) la prevalencia es significativamente superior (14.4%). Estos resultados sugieren que el término utilizado para definir BC tiene una influencia significativa sobre su prevalencia, de manera que es muy importante conocer el tipo de definición utilizada al analizar la frecuencia de este problema tanto en la población general como en sujetos con EPOC.

Incidencia de la EPOC y Bronquitis Crónica

La otra controversia epidemiológica que permanece abierta, es si la presencia de BC afecta la incidencia de la EPOC.

En el Copenhagen City Heart Study se encontró que los participantes que padecían tos productiva, no presentaron mayor incidencia de limitación al flujo aéreo durante 15

años de seguimiento, aunque la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) fue más pronunciada en estos sujetos respecto a los que no reportaron tos productiva (14). En contraste, estudios posteriores han mostrado una asociación entre la presencia de tos productiva y mayor riesgo de incidencia de EPOC¹⁵⁻¹⁷. En la cohorte de jóvenes (adultos 20-44 años) de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, los sujetos que reportaron tos crónica y flema mostraron mayor riesgo de desarrollar limitación al flujo aéreo durante los nueve años de seguimiento (15). La tos crónica y flema fue en este estudio un predictor independiente de la EPOC (tasa de incidencia, 1.85, IC 95%: 1.17 - 2.93) después de ajustar por hábito tabáquico y otros posibles factores de confusión (15). Los sujetos con estos síntomas, tenían un riesgo casi tres veces mayor de desarrollar EPOC en relación a los sujetos asintomáticos (tasas de incidencia 2.88, IC 95%: 1.44 - 5.79). Otros autores han reportado hallazgos similares durante un seguimiento mayor de 10 años¹⁶. Información reciente proveniente del estudio Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease indica que la presencia de tos productiva crónica se asoció a largo plazo, con mayor riesgo de desarrollar EPOC en sujetos <50 años (HR 2.2, IC 95%: 1.3 - 3.8), pero no en los > 50 años (HR 0.9, IC 95%: 0.6 - 1.4)¹⁷. Aunque los estudios iniciales no mostraron relación entre BC y el desarrollo de EPOC, los resultados de estudios posteriores sugieren que la presencia de BC puede ser considerada como un marcador precoz de susceptibilidad a los efectos adversos del tabaco y puede ayudar a identificar un subgrupo de sujetos fumadores con mayor riesgo de desarrollar EPOC.

Bronquitis Crónica y función pulmonar en la EPOC

El sello fisiológico de la EPOC es la limitación u obstrucción crónica al flujo espiratorio. Por lo general, la progresión de la enfermedad se mide con la caída o disminución del FEV₁ en el tiempo. Estudios iniciales no mostraron ninguna asociación entre BC y la progresión de la obstrucción al flujo aéreo en pacientes con EPOC¹⁸. Sin embargo, prue-

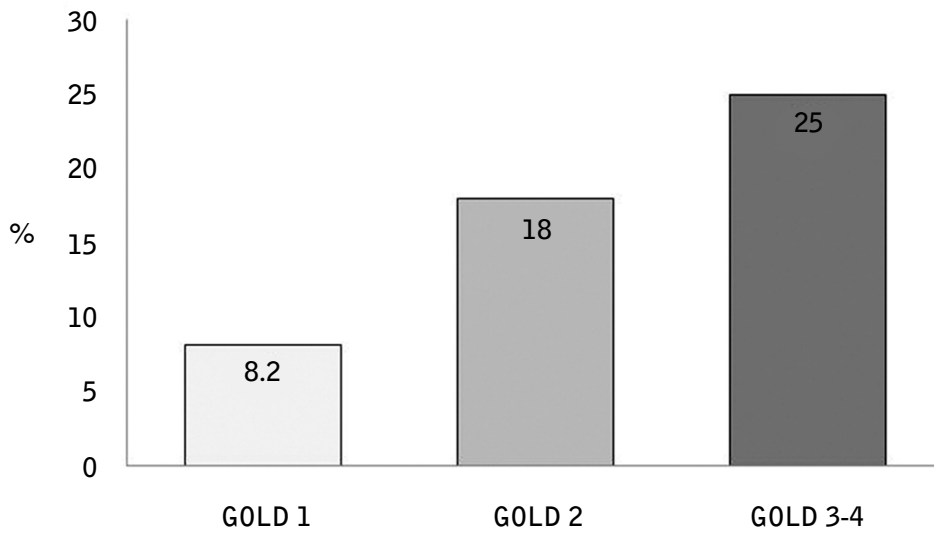
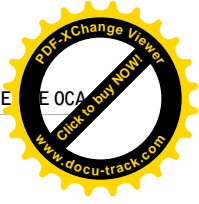


Figura 2. Proporción de sujetos con EPOC y BC de acuerdo a la estratificación de GOLD (estudio PLATINO; Datos no publicados).

bas posteriores sugieren una relación entre expectoración crónica de moco y el deterioro de la función pulmonar en pacientes con déficit de antitripsina- α_1 y otras poblaciones con EPOC^{14,19-22}.

Los pacientes con déficit de antitripsina- α_1 y expectoración crónica tienen mayor deterioro de la función pulmonar al ser estratificados por edad, sexo y hábito tabáquico¹⁹. Sherman et al.²⁰ reportaron una asociación entre caída acelerada del FEV1 y la presencia de tos productiva crónica en 3.948 individuos del estudio US Six Cities. Esta asociación sólo se observó en hombres, y el exceso en la caída anual fue de sólo 4.5 ml/año²⁰. Información procedente del Copenhagen City Heart Study²¹ indica que la hipersecreción crónica de moco se relacionó con la caída del FEV1. El efecto fue más pronunciado en los hombres (22.8 ml/año) que en las mujeres (12.6 ml/año) y la caída promedio del FEV1 fue 23 ml/año mayor en los pacientes con BC respecto a los que no presentaban estos síntomas.

En un estudio reciente de la cohorte de Framingham se evaluó el valor predictivo de la presencia de síntomas respiratorios en fumadores persistentes para identificar los

fumadores susceptibles de desarrollar EPOC²³. La caída del FEV1 en ambos sexos fue mayor en los sujetos identificados como fumadores no saludables o sintomáticos (hombres: 42.3 ml/año y mujeres: 30.7 ml/año) en comparación con los fumadores saludables o asintomáticos (hombres: 32.5 ml/año y mujeres: 17.1 ml/año)²³. Por otra parte, datos no publicados del estudio PLATINO indican que los sujetos con EPOC y expectoración crónica tienen valores espirométricos significativamente menores que los sujetos EPOC sin este síntoma. También se observó que la proporción de sujetos con BC aumenta a medida que progresa la enfermedad (figura 2) y que la gravedad de la EPOC es mayor en los sujetos con expectoración crónica: más de la mitad de los sujetos con EPOC y BC fueron clasificados en el estadio GOLD 2 o superior (enfermedad moderada-grave), mientras que más del 60% de los sujetos con EPOC asintomáticos eran clasificados como GOLD 1 (enfermedad leve). Todos estos hallazgos sugieren que en pacientes con EPOC, la presencia de BC tiene aparentemente un impacto significativo sobre la función pulmonar, se asocia con un deterioro más acelerado de la misma y con mayor gravedad de la obstrucción al flujo aéreo.



Estado general de salud en la EPOC y Bronquitis Crónica

El compromiso en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un problema frecuente en los pacientes con EPOC. Se asocia con diferentes aspectos de la enfermedad incluyendo la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, la capacidad de ejercicio, la presencia de síntomas y la frecuencia de exacerbaciones. La CVRS evaluada con el cuestionario de St. George (SGRQ) y el Short Form 36 (SF-36) mostró un deterioro mayor en los pacientes con deficiencia de antitripsina- α_1 y síntomas de BC¹⁸. Otros autores han reportado resultados similares en otras poblaciones de pacientes con EPOC²⁴. Un informe del estudio PLATINO en el que se evaluó la percepción del estado general de salud pone de manifiesto que un 7% de los sujetos con EPOC describe su estado general de salud como excelente, 10% como muy bueno, 46% bueno, 34% regular y 4% pobre (figura 3)²⁵. Este mismo estudio también muestra que la frecuencia de tos y flema aumenta progresivamente a medida que se deteriora el estado general de salud en sujetos con EPOC (figura 4). El análisis de otros datos no publicados de PLATINO indica que en personas con EPOC, más de la mitad de los sujetos con BC, frente a un tercio de los que no tienen estos síntomas, reportan un estado general de salud entre

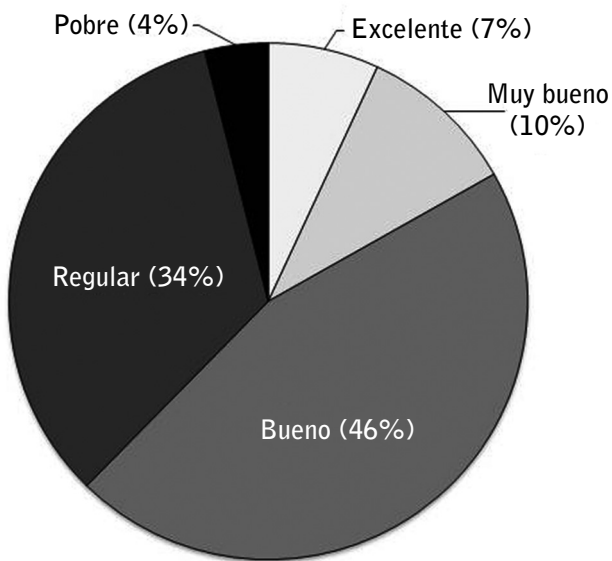


Figura 3. Estado general de salud en pacientes con EPOC (estudio PLATINO).

regular y pobre. A pesar de contar con información limitada sobre la relación entre CVRS y BC en pacientes con EPOC, los datos disponibles hasta la fecha sugieren un posible efecto adverso de estos síntomas sobre la CVRS en los pacientes con EPOC.

Exacerbación de la EPOC y Bronquitis Crónica

Las exacerbaciones son eventos comunes en pacientes con EPOC²⁶. Empeoran el curso natural de la enfermedad, deterioran la calidad de vida y la función pulmonar, aumentan la mortalidad e incrementan los costos por utilización de servicios sanitarios²⁷⁻²⁹.

La presencia de tos productiva crónica se ha asociado con las exacerbaciones de la EPOC^{30,31}. Miravittles, et al. reportaron que la BC se relaciona de manera independiente con mayor riesgo de padecer dos o más exacerbaciones al año, pero no con el riesgo de ingreso hospitalario³⁰. Por el contrario, otros autores han reportado asociación con el riesgo de presentar exacerbaciones graves que requirieron hospitalización³¹ Información reciente del estudio ECLIPSE no ha confirmado estas observaciones³², por lo que el asunto sigue siendo una área en discusión y se necesitan futuros estudios de seguimiento que permitan confirmar o refutar dicha asociación.

Mortalidad de la EPOC y Bronquitis Crónica

La muerte es sin duda la última consecuencia de la progresión de la EPOC, que es la cuarta causa de mortalidad en el mundo y se estima que para el año 2020 será la tercera³³. Existen pruebas que demuestran la asociación de otros factores diferentes del FEV₁ con la mortalidad de la EPOC³⁴. Entre ellos están: las exacerbaciones, la hiperinsuflación pulmonar, los síntomas respiratorios, el índice de masa corporal, la capacidad de esfuerzo y la hipoxemia. Algunos estudios (entre ellos dos grandes estudios poblacionales)

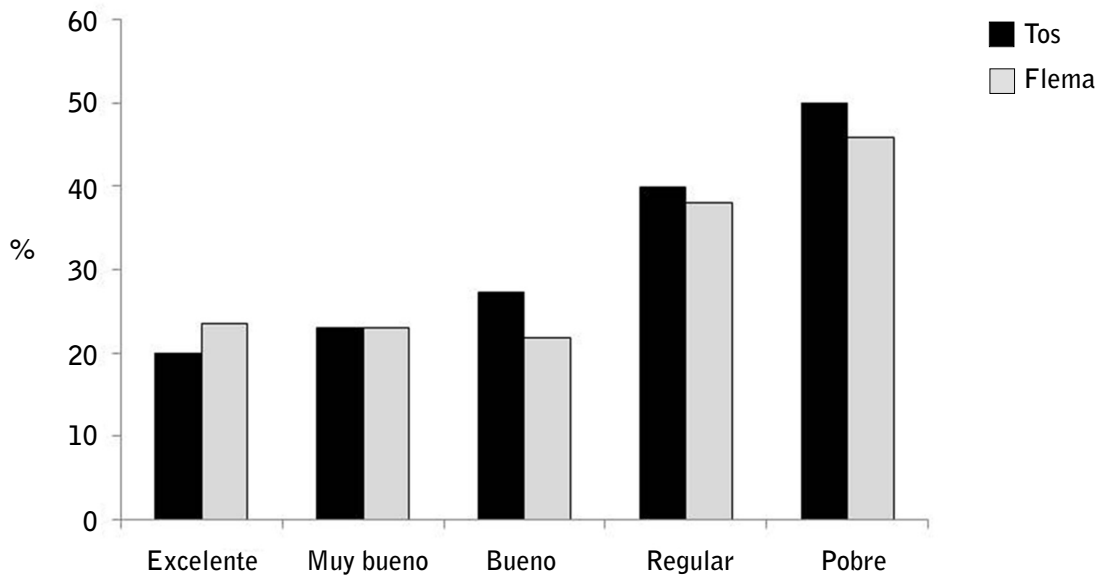


Figura 4. Percepción del estado general de salud en sujetos con EPOC (estudio PLATINO).

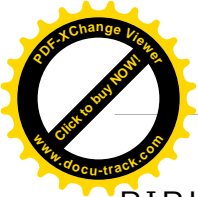
reportan que la producción de moco juega un papel independiente en la predicción de la mortalidad global de pacientes con EPOC³⁵⁻⁴⁰. Se ha observado que la presencia de BC incrementa en 31% el riesgo de mortalidad por cualquier causa en sujetos con EPOC, en particular en aquellos <50 años³⁷. Sin embargo, otros estudios no han encontrado dicha relación cuando se ajusta por el nivel de deterioro ventilatorio y el tabaquismo^{18, 41-43}.

En resumen, los datos de los últimos estudios sugieren que la tos productiva crónica en la EPOC probablemente se asocia con menor supervivencia. Aunque algunas pruebas sugieren una asociación entre la hipersecreción crónica de moco y mayor riesgo de muerte a causa de infecciones pulmonares⁴⁴, los mecanismos exactos por los que la BC puede elevar el riesgo de mortalidad en la EPOC siguen siendo desconocidos. La hipersecreción de moco por otra parte se ha relacionado con mayor inflamación de las vías respiratorias⁴⁵. En la actualidad existe una teoría para explicar la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica en la EPOC como consecuencia de la extensión hacia

la circulación sistémica del proceso inflamatorio de la vía aérea, parénquima y circulación pulmonar. Mediadores inflamatorios y productos del estrés oxidativo pulmonar son liberados en la circulación sistémica a través de la circulación pulmonar, activando a los leucocitos de la sangre periférica. Esta respuesta se ha relacionado con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad y probablemente con un mayor riesgo de mortalidad en la EPOC⁴⁶. Se necesitan futuros estudios específicamente diseñados para evaluar y aclarar estos mecanismos fisiopatológicos y sus relaciones.

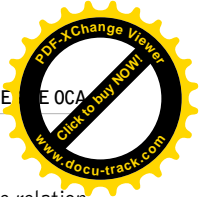
Conclusión

Importante información acumulada durante los últimos años sugiere que la BC no es sólo un trastorno inocuo, y que la presencia de sus síntomas en los enfermos con EPOC se asocia probablemente con una progresión más acelerada de la enfermedad, mayor deterioro de la función pulmonar, peor calidad de vida, más exacerbaciones y menor supervivencia.



BIBLIOGRAFÍA

1. Badham C. Observations on the inflammatory affections of the mucous membranes of the bronchi. London, England: Gallow, 1808.
2. Oswald N, Harold J, Martin W. Clinical pattern of chronic bronchitis. *Lancet* 1953; 265:639-643.
3. Fletcher C, Elmes P, Fairbairn A, et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ* 1959; 2:257-266.
4. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions: Ciba Guest Symposium Report. *Thorax* 1959; 14:286-299.
5. Medical Research Council 1960 Standardized questionnaires on respiratory symptoms. Committee on the etiology of chronic bronchitis. *Br Med J* 2:1665.
6. Medical Research Council 1966 Instructions for the use of the questionnaire on respiratory symptoms. WJ Holman, Devon.
7. Lange P, Groth S, Nyboe J, et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J Intern Med* 1989; 226:25-32.
8. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S121.
9. Pauwels R, Buist A, Calverly P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276.
10. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-946.
11. Fuhrman C, Roche N, Vergnenegre A, Chouaid C, Zureik M, Delmas MC. Chronic bronchitis: prevalence and quality of life. Analysis of data from the French Health Interview Survey 2002-2003. *Rev Mal Respir.* 2009; 26:759-768.
12. Lu M, Yao W, Zhong N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology.* 2010; 15:1072-1078.
13. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010; 23:29-35.
14. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:329-332.
15. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:32-39.
16. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005; 127:1544-52.
17. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax.* 2009; 64:894-900.
18. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645-1648.
19. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in α 1-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* 2002; 122:1247-1255.
20. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BG Jr, Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:855-859.
21. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1530-1535.
22. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51:267-271.
23. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:3-10.
24. Fuhrman C, Roche N, Vergnenegre A, Chouaid C, Zureik M, Delmas MC. Chronic bronchitis: prevalence and quality of life. Analysis of data from the French Health Interview Survey 2002-2003. *Rev Mal Respir.* 2009; 26:759-68.
25. Montes de Oca M, Tálamo C, Halbert RJ, et al. Health status perception and airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Respir Med.* 2009; 103:1376-1382.
26. de Oca MM, Tálamo C, Halbert RJ, et al. Frequency of self-reported COPD exacerbation and airflow obstruction in five Latin American cities: the Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) study. *Chest.* 2009; 136:71-78.
27. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57:847-852.



28. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422.
29. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931.
30. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000; 67:495-501.
31. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135:975-982.
32. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010; 11:122.
33. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
34. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12.
35. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med* 1991; 85:27-35.
36. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six US cities. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (Suppl.):S49-55.
37. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. The relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990; 45:579-585.
38. Annesi I, Kauffmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:688-693.
39. Vollmer WM, McCamant LE, Johnson LR, Buist AS. Respiratory symptoms, lung function, and mortality in a screening center cohort. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1157-1169.
40. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, Nilsson PM, Löfdahl CG. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respiratory Research* 2005; 6:98.
41. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, et al. The relevance in adults of airflow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:491-500.
42. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10 year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:251-260.
43. Ebi-Kryston KL. Predicting 15 year chronic bronchitis mortality in the Whitehall Study. *J Epidemiol Commun Health* 1989; 43:168-172.
44. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; 8:1333-1338.
45. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, et al. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and Biopsies. *Eur Respir J* 2008; 31:70-77.
46. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009; 33:1165-1185