

PERSISTENCIA DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS DE BRONQUITIS CRÓNICA EN PACIENTES CON EPOC: UN ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LA COHORTE TRACE

M. Espinoza¹, L. Carrasco Hernández¹, C. Calero^{1,2}, E. Márquez-Martín^{1,2}, M. Abad^{1,2}, F. Ortega^{1,2}, J.L. López-Campos^{1,2}.

¹Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Universidad de Sevilla, Spain.

²CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Primer Premio a la mejor comunicación presentada en el congreso, Neumosur 2017

Proyecto financiado con beca sin restricciones de Laboratorios Gebro Pharma España

Resumen

Objetivo: evaluar la persistencia en el tiempo de los criterios clínicos de bronquitis crónica (BC) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como evaluar los determinantes clínicos potencialmente asociados a su presentación clínica y persistencia en el tiempo.

Método: el estudio “Registro y análisis en el tiempo de resultados clínicos en EPOC” (Proyecto TRACE) es una cohorte de pacientes prospectiva que tiene por objetivo la descripción de la evolución clínica de los pacientes con EPOC con las herramientas básicas del clínico, en la que se recoge sistemáticamente la presencia de BC. Durante 4 años se recogió la presencia de BC en visitas anuales y se estudió su relación con la presentación clínica mediante un análisis multivariante expresando los resultados como odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%.

Resultados: la cohorte inicial estaba compuesta por 391 pacientes en la visita basal. La prevalencia de BC fue del 53,5% con 122 (31,2%) casos que mantenían criterios clínicos de bronquitis crónica en todas las visitas, mientras que 106 (27,1%) casos nunca presentaron criterios clínicos en ninguna de las visitas registradas. El análisis multivariante mostró una asociación entre tabaquismo activo y el grado de disnea con la persistencia de la BC en el tiempo.

Conclusiones: la presencia de BC es un hallazgo clínico frecuente en los pacientes con EPOC, pero variable en el tiempo. El tabaquismo activo y la intensidad de los síntomas parecen ser los principales factores asociados a su presentación. Estas conclusiones refuerzan la importancia de la intervención sobre el tabaquismo en pacientes diagnosticados de EPOC.

Palabras clave: EPOC, tos, expectoración, bronquitis crónica, cohorte

PERSISTENCE OF CLINICAL CRITERIA FOR CHRONIC BRONCHITIS IN PATIENTS WITH COPD: A LONGITUDINAL ANALYSIS OF THE TRACE COHORT

Abstract

Objective: to evaluate the persistence of the clinical criteria for chronic bronchitis over the years in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as to evaluate the clinical determiners potentially associated with the clinical presentation of the disease and their persistence over time.

Method: the “Time-based Register and Analysis of COPD” (TRACE Project) is a prospective patient cohort whose objective is to describe the clinical evolution of patients with COPD using the clinical criteria which systematically reflect the presence of chronic bronchitis as the basic tools. The presence of chronic bronchitis over 4 years of annual visits was recorded and its relationship with clinical presentation was studied using a multivariate analysis expressing the results as an odds ratio (OR) and confidence interval (CI) of 95%.

Results: the initial cohort consisted of 391 patients at the baseline visit. The prevalence of chronic bronchitis was 53.5% with 122 (31.2%) cases maintaining the clinical criteria of chronic bronchitis across all visits, while 106 (27.1%) cases never showed clinical criteria in any of the recorded visits. The multivariate analysis showed an association between active tobacco use and the level of dyspnea with the persistence of chronic bronchitis over time.

Conclusions: the presence of chronic bronchitis is a frequent clinical finding in patients with COPD but can vary over time. Active tobacco use and symptom intensity appear to be the main factors associated with its presentation. These conclusions reinforce the importance of tobacco use intervention in patients diagnosed with COPD.

Key words: COPD, cough, expectoration, chronic bronchitis, cohort

Recibido: 31.12.2016. Aceptado: 01.12.2017

Dra. Michelle Espinoza.

dramichellespinoza@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Con el avance en el conocimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), parece claro que existen diversas presentaciones clínicas de la enfermedad que condicionan su impacto en los pacientes en un plazo corto y largo de tiempo. Por tanto, se ha aceptado como una realidad consensuada a nivel internacional que la evaluación de estos pacientes debe ser multidimensional¹.

De las características posibles, la aparición de los denominados criterios clínicos de bronquitis crónica (BC) ha mostrado ser una presentación clínica relevante con relación con resultados clínicos, el impacto de la enfermedad en el paciente y el pronóstico de la enfermedad². Por este motivo, en la actual guía española de diagnóstico y tratamiento de la EPOC se ha puesto como uno de los fenotipos clínicos a tener en cuenta³.

Una de las ideas que subyace en la literatura médica en el paciente con EPOC y BC es que esta tos y expectoración sería constante en la presentación clínica de la enfermedad, contribuyendo de esta manera a establecer la BC como un tipo de presentación clínica estable en el tiempo. Sin embargo, los escasos estudios disponibles parecen indicar que esto podría no ser así⁴, sin que tengamos datos consistentes sobre esta cuestión.

El estudio "Registro y análisis en el tiempo de resultados clínicos en EPOC" (Proyecto TRACE: *Time-based Register and Analysis of COPD Endpoints*) es una cohorte de pacientes prospectiva que tiene por objetivo la descripción de la evolución clínica de los pacientes con EPOC con las herramientas básicas del clínico, en la que se recoge sistemáticamente la presencia de BC. El presente estudio es un análisis de la cohorte TRACE para evaluar la persistencia en el tiempo de los criterios clínicos de bronquitis crónica, así como evaluar los determinantes clínicos potencialmente asociados a su presentación clínica y la anteriormente mencionada persistencia en el tiempo.

MÉTODO

TRACE es un estudio observacional de cohortes prospectivas de pacientes diagnosticados de EPOC. La cohorte inicial incluye a los pacientes con diagnóstico de EPOC en 2012, según las recomendaciones GOLD⁵ y GesEPOC³, exigiéndose una exposición a tabaco previa >10 paquetes-año, síntomas respiratorios crónicos y una obstrucción bronquial no completamente

reversible, identificada por una espirometría post-broncodilatación en situación clínica estable con un cociente entre el volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) <0,7. Al ser una cohorte de vida real, el estudio no contempla criterios de exclusión salvo la presencia de alguna comorbilidad relevante que, a juicio del investigador, condicionara notablemente los cuidados.

Tras su inclusión, los pacientes eran seguidos anualmente sine die hasta bien su fallecimiento o bien la pérdida del seguimiento. El objetivo de TRACE es recoger práctica clínica habitual, por tanto, en cada visita se recogieron datos de ésta sin añadir pruebas diagnósticas con fin de investigación. En cada visita anual se recogían: datos sociodemográficos (edad, sexo), antecedentes de tabaquismo (fumador actual y consumo acumulado), comorbilidades presentes, síntomas respiratorios actuales (disnea medida por la escala mMRC, tos y expectoración crónica, coloración del esputo, presencia de sibilantes autoreferidos, agudizaciones y hospitalizaciones en el año previo y tratamiento farmacológico y no farmacológico) y resultado de las pruebas diagnósticas realizadas (principalmente radiología torácica, espirometría y analítica). Para los objetivos del presente trabajo se exigía la presencia de tos y expectoración de manera mantenida, al menos 3 meses al año durante los dos últimos años.

Ética: el presente protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, recogido en acta 08/2015 y en él se observan los principios de la Declaración de Helsinki para proyectos de investigación con seres humanos. Todos los participantes eran informados de la naturaleza del estudio y sus objetivos. Debido a la naturaleza observacional y no intervencionista ni en técnicas diagnósticas fuera de la práctica habitual ni terapéuticas experimentales, no se exigió firma de consentimiento informado por parte de los pacientes. Durante el estudio no se recogen datos personales de los pacientes como participante del estudio que permitan identificarlos. Los datos obtenidos se mantienen bajo estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal) y sólo el investigador principal del proyecto tiene acceso a ellos. Cada caso será anonimizado en la base de datos y están numerados con un código para garantizar la confidencialidad de los datos.

Análisis estadístico: el análisis estadístico se ha llevado a cabo con el paquete estadístico

IBM SPSS Statistics (IBM corporation, Armonk, Nueva York), versión 24.0. El estudio descriptivo de las variables se realizó mediante la media y la desviación estándar entre paréntesis para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron con las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría. Los estudios inferenciales para comparar los pacientes con criterios clínicos de bronquitis crónica en todas las visitas frente a los que no los tenían en ninguna de las visitas se realizaron con la prueba de la t de Student para datos independientes, previa valoración de la igualdad de varianzas mediante el test de Levene, en el caso de las variables cuantitativas. Para las cualitativas, esta comparación se analizó con el test de la Chi-cuadrado. Las variables que resultaron significativas en el análisis bivariante se introdujeron en un modelo de regresión logística binominal multivariante, mediante el método entrar, con la persistencia de los criterios clínicos de bronquitis crónica como variable dependiente y expresando sus resultados en odds ratio (OR) con su intervalo de confianza (IC) al 95%. El error alfa se estableció en el 5%.

RESULTADOS

La cohorte inicial estaba compuesta por 391 pacientes en la visita basal. Las características de los pacientes incluidos están resumidas en la tabla 1. En general eran mayoritariamente varones, en la séptima década de la vida, cerca de un tercio

fumadores activos, con un elevado porcentaje de comorbilidades y una función pulmonar moderada de promedio. El grado de disnea más frecuente fue el grado 1 que referían 208 (53,2) pacientes. Los grupos de pacientes GOLD 2017 más frecuentes fueron el tipo 2A con 123 (31,5) casos, seguidos del 3A con 49 (12,5) casos. Durante el seguimiento, la cohorte se componía de 324 pacientes en la visita 1, 288 pacientes en la visita 2 y 258 casos en la visita 3 y 174 pacientes en la visita 4.

La prevalencia de la tos y la expectoración crónica fue del 53,5%. La progresión de estos criterios clínicos de bronquitis crónica en el tiempo se indica en la figura 1. En la cohorte general, 122 (31,2) casos mantenían criterios clínicos de bronquitis crónica en todas las visitas con información, mientras que 106 (27,1) casos nunca presentaron criterios clínicos en ninguna de las visitas registradas. El resto de casos presentaron una presencia de bronquitis crónica variable en las sucesivas visitas.

Las características de los casos con bronquitis crónica en todas las visitas frente a los que no las tenían en ninguna están resumidas en la tabla 2. Las principales variables de la visita basal asociadas a la persistencia de los criterios clínicos de bronquitis crónica fueron: ser fumador activo, el grado de disnea, las agudizaciones en el año previo, el FEV1 y el tratamiento con corticoides inhalados (ICS).

Los resultados del análisis multivariante de los factores de la visita basal asociados a la persistencia de los criterios clínicos de bronquitis crónica están reflejados en la tabla 3.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en la cohorte TRACE.

Variable	Valor
Edad (años)	68,6 (9,8)
Hombres (n)	340 (87,0)
Fumador actual (n)	110 (28,1)
Consumo acumulado (paquetes-año)	60,8 (29,9)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,0 (5,2)
Comorbilidades (Charlson)	2,1 (1,4)
Comorbilidades (COTE)	1,5 (2,0)
Disnea (mMRC)	1,2 (0,9)
Tos y expectoración	209 (53,5)
Agudizaciones en el año previo (n)	3,1 (14,7)
Capacidad vital forzada (%)	87,1 (20,2)
Volumen espirado primer segundo (%)	53,7 (17,3)

Valores expresados en media (desviación estándar) o en frecuencias absolutas (relativas) según la naturaleza de la variable.

Tabla 2. Las características de los casos en la visita basal con criterios clínicos de bronquitis crónica en todas las visitas frente a los que no las tenían en ninguna durante el seguimiento.

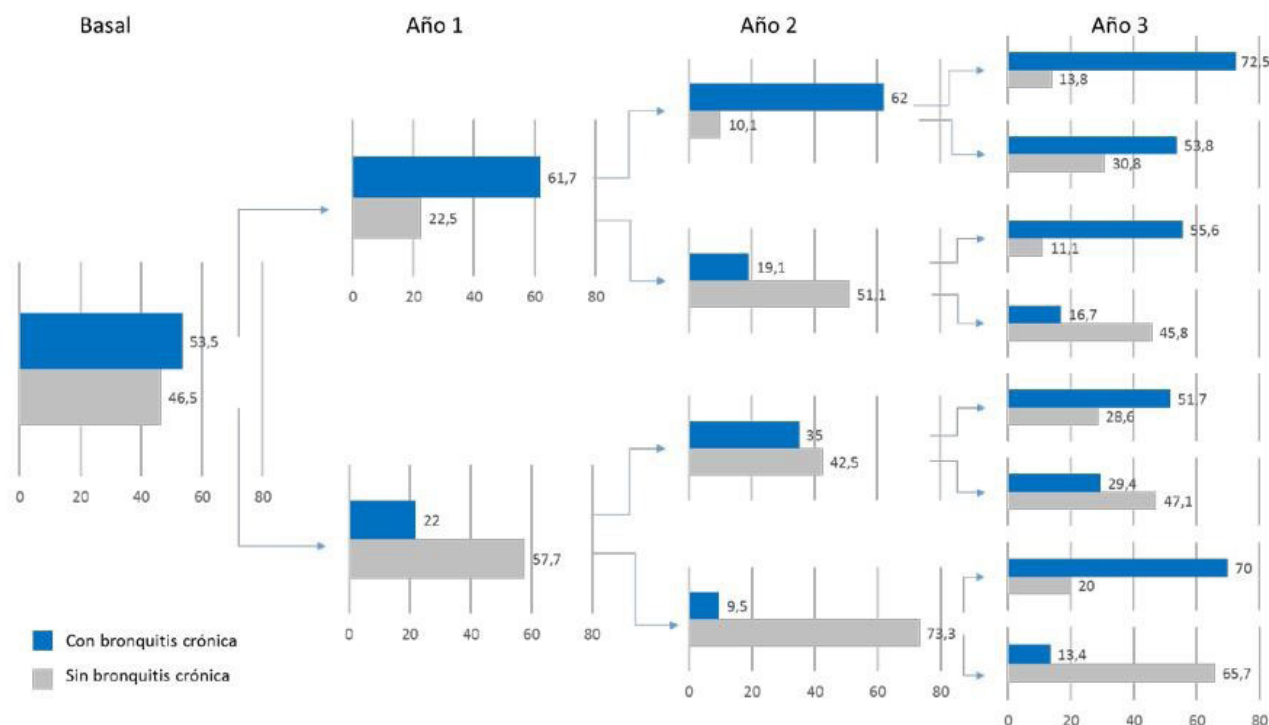
Variable	Con BC (n = 122)	Sin BC (n = 106)	Valor p*
Edad (años)	69,1 (10,3)	67,4 (8,8)	0,189
Hombres (n)	106 (86,9)	89 (84,0)	0,532
Fumador en visita basal (n)	46 (37,7)	19 (17,9)	0,001
Consumo acumulado (paquetes-año)	61,0 (24,3)	55,7 (28,9)	0,135
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,2 (4,8)	28,8 (5,6)	0,233
Comorbilidades (Charlson)	1,9 (1,3)	2,1 (1,3)	0,403
Comorbilidades (COTE)	1,4 (1,9)	1,5 (2,0)	0,783
Disnea (mMRC)	1,4 (0,9)	0,9 (0,8)	< 0,001
Agudizaciones en el año previo (n)	5,0 (19,5)	0,7 (0,8)	0,016
Hospitalizaciones en el año previo (n)	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,742
Capacidad vital forzada (%)	88,6 (20,2)	89,8 (20,1)	0,683
Volumen espirado primer segundo (%)	53,1 (17,7)	58,2 (17,6)	0,042
Tratamiento prescrito con LABA (n)	27 (22,1)	28 (26,4)	0,451
Tratamiento prescrito con LAMA (n)	87 (71,3)	82 (77,4)	0,298
Tratamiento prescrito con ICS (n)	82 (67,2)	54 (50,9)	0,013
Tratamiento prescrito con roflumilast (n)	8 (6,6)	3 (2,8)	0,190
Eosinófilos en sangre (cel/ μ L)	221,8 (166,5)	242,8 (194,3)	0,478
IgE total en sangre (KU/L)	335,4 (577,6)	155,5 (269,6)	0,505

Tabla 3. Análisis multivariante de las características en la visita basal asociadas con persistencia de con criterios clínicos de bronquitis crónica durante el seguimiento.

Variable	Análisis crudo		Análisis ajustado	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Fumador en visita basal	2,7	1,4 – 5,1	4,4	2,1 – 9,2
Disnea (mMRC)	1,8	1,3 – 2,5	1,7	1,1 – 2,4
Agudizaciones en el año previo	1,3	1,04 – 1,8	1,2	0,9 – 1,7
FEV1 (%)	0,9	0,9 – 1,0	0,9	0,9 – 1,1
ICS (n)	1,9	1,1 – 3,3	1,2	0,6 – 2,5

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; FEV1: volumen espirado en el primer segundo en la espirometría basal; ICS: tratamiento con corticoides inhalados en la visita

Figura 1. Porcentaje de pacientes con bronquitis crónica en situación basal y durante los 3 primeros años de seguimiento.



DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra los resultados de una cohorte de pacientes con EPOC y analiza el comportamiento clínico de una presentación clínica cardinal en la enfermedad durante 4 años. Los resultados de nuestro estudio muestran tres hallazgos relevantes:

- 1) que los criterios clínicos de bronquitis crónica en la EPOC son muy frecuentes, pero no estables en el tiempo.
- 2) que estos pacientes con EPOC y bronquitis crónica son más sintomáticos.
- 3) que la persistencia de estos criterios está muy relacionada con el tabaquismo activo.

Consecuentemente, nuestros datos refuerzan la necesidad de poner todos los medios necesarios para que los pacientes con EPOC avancen en el proceso de deshabituación tabáquica.

La presencia de tos y expectoración crónica ha sido y es considerada como uno de las presentaciones clínicas cardinales en la EPOC. Desde las primeras descripciones consensuadas internacionalmente de la enfermedad, la tos y la expectoración crónica han estado fuertemente ligadas a la presentación clínica de la EPOC⁶. Además de por su frecuencia,

la importancia de esta presentación clínica está en su relación con resultados clínicos relevantes.

Por un lado, la presencia de tos y expectoración crónica en adultos jóvenes se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar una EPOC⁷. Esta misma idea fue replicada en la cohorte de Tucson, especialmente en menores de 50 años, en los que se asoció al aumento del diagnóstico de EPOC con una razón de riesgos de 2,2 después de ajustar las covariables⁸, lo que confirma los hallazgos de estudios previos⁹. Por otro lado, una vez desarrollada la enfermedad, la relación de la BC con los síntomas y el pronóstico también es relevante².

En nuestro estudio, la prevalencia de BC en la visita basal fue de 53,5% lo que es considerablemente elevada si lo comparamos con algunos trabajos previos. Por ejemplo, en el estudio PLATINO encontraron una prevalencia del 14,4% en pacientes con EPOC¹⁰. Sin embargo, se ha descrito que 2 de cada 5 fumadores activos tendrían BC¹¹, lo que supone un 40%. Estas cifras nos muestran la disparidad de las cifras de prevalencia disponibles.

La asociación de los síntomas con la BC se ha descrito previamente. Es conocido que la BC en los pacientes con EPOC se asocia a más síntomas y una peor calidad de vida¹². Un reciente estudio encontró que el aumento de la producción de esputo en la EPOC grave se asocia con más

síntomas respiratorios, peor obstrucción del flujo aéreo y menos enfisema¹³. En nuestro trabajo hemos encontrado que los pacientes con EPOC y con BC tienen un mayor grado de disnea, lo que confirma los hallazgos de estos estudios previos en nuestra cohorte.

La BC también se asocia con un mayor riesgo de agudizaciones. Un estudio multicéntrico de diseño transversal realizado en Francia encontró que la BC se asocia con frecuentes exacerbaciones de la EPOC, incluidas las exacerbaciones graves que requieren hospitalizaciones¹⁴. En nuestro trabajo, sin embargo, hemos observado esta asociación con las agudizaciones, pero no con las hospitalizaciones. Este hallazgo probablemente refleje la diversidad de criterios para la hospitalización en distintas áreas geográficas y sistemas sanitarios¹⁵ y justifica que deban ser explorados individualmente en cada región geográfica.

La BC se ha asociado con un peor pronóstico de la EPOC2. En el estudio PLATINO, un gran estudio transversal en 5 ciudades latinoamericanas encontraron que datos que sugerían que la presencia de BC podría estar asociada con peores resultados clínicos¹². La cohorte de Tucson confirmó esta asociación en un diseño prospectivo, encontrando una asociación con mortalidad entre los pacientes con BC con una razón de riesgos de 2,2 después de ajustar las covariables⁸.

La relación con el tabaquismo ha sido bien descrita en diversos trabajos y metaanálisis¹⁶. Por tanto, la asociación que hemos encontrado entre BC y tabaquismo es esperada. Sin embargo, en estudios epidemiológicos poblacionales, se ha descrito una disminución de la prevalencia del tabaquismo no asociada a una disminución de la prevalencia de BC¹⁷. Por tanto, aún existen aspectos por entender dentro de la relación entre BC y tabaco. En cualquier caso, estos datos deben servir de reforzamiento para hacer algún tipo de intervención en los pacientes con EPOC que persistan fumando.

La relación de la BC con agudizaciones también se ha descrito consistentemente. Un reciente estudio encontró este efecto con una razón de riesgos de 9,25¹⁸. De manera notable, en nuestro trabajo hemos identificado esta relación en el análisis bivariante exclusivamente. En una población como la nuestra con frecuentes agudizaciones, entendemos que probablemente sea un problema de tamaño muestral.

Recientemente se ha publicado un estudio similar al presente en una cohorte de pacientes de 1.775 casos con EPOC de todos los grados funcionales de gravedad seguidos durante 5 años

en Estados Unidos⁴. Los autores encuentran que la bronquitis crónica persistente y de reciente aparición se asocia con el consumo continuo de tabaco, mayores síntomas respiratorios, peor calidad de vida relacionada con la salud, peor función pulmonar y mayor frecuencia de exacerbación. Los datos presentados en este estudio confirman estos hallazgos en una población de pacientes de España con resultados superponibles en el estudio bivariante. Probablemente la diferencia del tamaño muestral de ambos estudios sea la causa de las diferencias en el estudio multivariante.

La principal limitación del presente estudio es el limitado número de variables explicativas con que cuenta la cohorte TRACE, ya que es una cohorte prospectiva que tiene como objetivo evaluar la progresión de la EPOC con las herramientas que usa el clínico en su práctica diaria. Debido a este objetivo, no se realizan pruebas en el ámbito de la investigación no indicadas para la asistencia de los pacientes. Esto implica que algunas variables como la presencia de bronquiectasias en la tomografía de alta resolución o la determinación de volúmenes pulmonares estáticos y la capacidad de difusión no se han realizado. Sería por tanto necesario, replicar nuestros resultados en otras cohortes de pacientes mayores en tamaño y con un mayor número de variables registradas. Otra limitación de TRACE es que no cuenta con sujetos control, bien fumadores sin la enfermedad o bien no fumadores. Por este motivo, los hallazgos no se pueden comparar con población sana o sin la enfermedad.

En conclusión, la presencia de criterios clínicos de bronquitis crónica es un hallazgo clínico que es frecuente en los pacientes con EPOC, pero variable en el tiempo. De las variables analizadas, el tabaquismo activo parece ser el principal factor asociado a su presentación. Además, su presencia está asociada a una mayor intensidad de los síntomas respiratorios. Estas conclusiones refuerzan la importancia de la intervención sobre el tabaquismo en pacientes diagnosticados de EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Campos JL, Bustamante V, Muñoz X et al. Moving towards patient-centered medicine for COPD management: multidimensional approaches versus phenotype-based medicine--a critical view. *COPD* 2014; 11: 591-602.
2. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1118-1128.

3. Miravittles M. What was the impact of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) and how can they be improved? *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 1-2.
4. Kim V, Zhao H, Boriek AM et al. Persistent and Newly Developed Chronic Bronchitis Are Associated with Worse Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1016-1025.
5. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-365.
6. Terminology, Definitions, and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and Related Conditions: A Report of the Conclusions of a Ciba Guest Symposium. *Thorax* 1959;14: 286-299.
7. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 662-672.
8. Guerra S, Sherrill DL, Venker C et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64: 894-900.
9. 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.
10. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012; 40: 28-36.
11. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A et al. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130: 1129-1137.
12. Meek PM, Petersen H, Washko GR et al. Chronic Bronchitis Is Associated With Worse Symptoms and Quality of Life Than Chronic Airflow Obstruction. *Chest* 2015; 148: 408-416.
13. Kim V, Garfield JL, Grabianowski CL et al. The effect of chronic sputum production on respiratory symptoms in severe COPD. *COPD* 2011; 8: 114-120.
14. 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.
15. Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Alvarez CJ et al. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 938-947.
16. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 36.
17. Accordini S, Corsico AG, Cerveri I et al. Diverging trends of chronic bronchitis and smoking habits between 1998 and 2010. *Respir Res* 2013; 14: 16.
18. Lindberg A, Sawalha S, Hedman L et al. Subjects with COPD and productive cough have an increased risk for exacerbations and death. *Respir Med* 2015; 109: 88-95.