

REVISTA DE
PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



ORIGINAL

Análisis de la proteína C reactiva en la población fumadora sana y con EPOC e influencia de las comorbilidades y del tiempo de abandono del tabaco

M.C. Villa-Corbatón^{a,*}, L. Callol-Sánchez^b, J. Medina-Font^c, J. Gómez de Terreros-Sánchez^b, C. Gutiérrez-Ortega^d y J. Gómez de Terreros-Caro^e

^aServicio de Urgencias, Hospital Central de la Defensa, Madrid, España

^bUniversidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Madrid, España

^cCentro de Investigación de Medicina Aeronáutica (CIMA), Madrid, España

^dServicio de Medicina Preventiva, Hospital Central de la Defensa, Madrid, España

^eServicio de Neumología, Hospital S. Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Recibido el 29 de marzo de 2012; aceptado el 29 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Proteína C reactiva;
Tabaco;
Enfermedad pulmonar
obstructiva crónica

Resumen

Objetivo: El consumo de tabaco incrementa la proteína C reactiva (PCR) en suero. Se estudian sus valores en diferentes poblaciones: sanas (exfumadoras, fumadoras y no fumadoras), bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en diferentes estadios; además su variación relacionada con tiempo de abandono del tabaco y comorbilidades asociadas. **Material y métodos:** Análisis descriptivo-transversal. Se estudiaron 401 personas: 106 sanas no fumadoras (SNF), 104 sanas fumadoras (SF), 95 sanas exfumadoras (SE), 30 con bronquitis crónica, 30 con EPOC incipiente (EPOCi) y 36 con EPOC avanzada (EPOCa), edades entre 45 y 80 años, determinándose PCR y comorbilidades asociadas.

Resultados: Valores de PCR: 1,98 (2,1) mg/l SNF; 3,35 (4,39) mg/l SF; 2 (2,2) mg/l SE; 3 (3,8) mg/l bronquitis crónica; 3,40 (2,23) EPOCi y 5,94 (1,76) EPOCa. PCR en bronquitis crónica y EPOC disminuye a 2,7 (6,8) mg/l tras cinco años de abandono, permaneciendo constante después. Existen diferencias significativas entre SF y SNF; y tras cinco años de abandono entre bronquitis crónica y EPOC con SNF ($p = 0,003$). Sin diferencias significativas entre SE y SNF ($p > 0,05$) y entre SF y bronquitis crónica o EPOCi ($p > 0,05$) y entre diferentes estadios de EPOC e índices de comorbilidad.

Conclusiones: PCR en SF es superior a SNF y similar a bronquitis crónica y EPOCi. En SF tras el abandono PCR retorna al valor de SNF. En las poblaciones con patología está significativamente elevada respecto a SNF y no regresa al nivel del SNF tras cinco años de abandono. Su nivel es independiente del índice de comorbilidad. El nivel de detección de enfermedad inflamatoria se sitúa en un valor de PCR: 3 mg/l.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcvillac@gmail.com (M.C. Villa-Corbatón).

KEYWORDS

C reactive protein;
Tobacco;
Chronic obstructive
pulmonary disease

Analysis of the C reactive protein as scoreboard of the inflammation bronchopulmonary in the smoking healthy population and with COPD and influence of the comorbidities and of the time of abandonment

Abstract

Objective: The smoking habit increases the C reactive protein in the serum. Values are studied in different populations: healthy (exsmokers, smokers and nonsmokers), chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in different stages; in addition the influence according to the time of abandonment of the tobacco and the associate comorbidities.

Material and methods: Descriptive-transversal analysis. 401 persons we studied: 106 healthy not smokers (HNS), 104 healthy smokers (HS), 95 healthy nonsmoker (HN), 30 with chronic bronchitis, 30 with incipient COPD (COPDi) and 36 with advanced COPD (COPDa), with ages included between 45 and 80 years old, being detrimined CRP and the associate comorbidities.

Results: CRP's values were: 1.98 (2.1) mg/l in HN; 3.35 (4.39) mg/l in HS; 2 (2.2) mg/l in HE; 3 (3.8) mg/l in chronic bronchitis; 3.40 (2.23) in COPDi and 5.94 (1.76) in COPDa. The CRP in chronic bronchitis and COPD falls to 2.7 (6.8) after five years of abandonment of the tobacco, remaining constant after. There exist significant differences between the HS and HN populations, and between chronic bronchitis and COPD after five years of abstinence with the population HN ($p=0.003$). There are not significant differences between HE and HN ($p>0.05$); between population HS and the population with chronic bronchitis and COPDi ($p>0.05$), and between COPD's different stages and the indexes of comorbiditie.

Conclusions: The value of the CRP in the HS population is similar to that on the chronic bronchitis and COPDi population, but higher to that of the HN. After the abandon of the smoking habit, in HS the CRP returns to the value of the HN population. In the populations with pathologies is significantly elevated as compared to HN and not return to the HN level after five years of abstinence. Their level is independent of comorbidity index. The detection level of inflammatory disease is at a value of PCR: 3 mg/l.

Introducción

La PCR es un reactante de fase aguda que forma parte del sistema inmunitario innato en el que actúa como una molécula de reconocimiento de patrones para activar la respuesta inmune adaptativa. Es sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a la estimulación de la interleucina 6 (IL-6); refleja el total de carga de la inflamación sistémica del individuo. El tabaco activa las células epiteliales bronquiales y aumenta el número de macrófagos alveolares y células inflamatorias que liberan IL-6 a la circulación, lo que estimula la respuesta inmunitaria de fase aguda con el consiguiente aumento de la PCR en el plasma. La PCR plasmática tiene una larga vida media, presenta niveles estables con insignificante variación circadiana a diferencia de otros marcadores de inflamación como el fibrinógeno. Su determinación es fácil y barata, siendo un buen marcador de inflamación para uso clínico¹.

Los niveles de PCR se elevan en sujetos sanos fumadores² y también en la población con EPOC en situación estable; este hecho fue analizado en el NHANES III³ y se relacionó con los estadios establecidos por la Iniciativa Global para el Estudio de la EPOC (GOLD) y con el índice BODE. Al nivel de la PCR se le atribuye un importante valor predictivo en el desarrollo y evolución de la enfermedad cardiovascular⁴⁻⁸.

Es importante recordar la frecuente existencia de otras comorbilidades en los pacientes que sufren EPOC que podrían influir en el nivel de la PCR. Se ha descrito que el 22,6% de los pacientes con EPOC tienen tres o más comorbilidades⁹; así la presencia de comorbilidad asociada puede

actuar como un factor de confusión en la valoración de la PCR como respuesta inflamatoria en la EPOC. Existen estudios recientes que demuestran que la persistencia de un bajo grado de inflamación sistémica en la EPOC puede contribuir a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. Los eventos cardiovasculares tienen gran importancia clínica, porque es la principal causa de mortalidad y hospitalización entre los pacientes con EPOC leve y moderada^{7,8,10}. Cabría pensar que la existencia de ambas patologías en un mismo enfermo pudiera determinar un efecto acumulativo o sinérgico en el nivel de la PCR.

Son objetivos de nuestro trabajo analizar el efecto del tabaquismo sobre el nivel de la PCR en sangre en sujetos sanos tanto fumadores como no fumadores; determinar su valor en pacientes con bronquitis crónica, EPOCi y EPOCa. También observar el efecto del abandono del hábito tabáquico antes y después de que aparezca enfermedad clínica, reconocer la influencia de la comorbilidad asociada en los niveles de PCR en pacientes con EPOC, así como establecer a partir de qué nivel se puede considerar la existencia de enfermedad inflamatoria subclínica.

Pacientes y métodos

Se realizó un análisis descriptivo transversal. Entre 2000 y 2008 se incluyeron pacientes respiratorios que asistían a consultas ambulatorias de neumología. Los controles sanos se obtuvieron con motivos de reconocimientos laborales. La población fue dividida en seis grupos:

- 1) Sujetos sanos no fumadores.
- 2) Sujetos sanos fumadores.
- 3) Sujetos sanos que habían dejado de fumar.
- 4) Pacientes con bronquitis crónica.
- 5) Pacientes con EPOCi (estadios I y II de GOLD).
- 6) Pacientes con EPOCa (estadios III y IV de GOLD)¹¹.

La edad en todos los grupos estaba comprendida entre los 46 y los 80 años. Se les practicó estudio clínico y analítico completo para la detección de comorbilidades, así como historia de tabaquismo (índice paquetes-año) y tiempo de abstinencia.

Criterios de exclusión

Para los grupos 1, 2 y 3 fue el padecer alguna patología orgánica o psicológica.

Criterios de inclusión

Para el grupo 4 con bronquitis crónica que cumplieran los criterios de tos y expectoración sostenida de tres meses al menos durante dos años sin parámetros espirométricos de obstrucción de la vía aérea. En los grupos 5 y 6 se incorporaron pacientes con EPOC estable en los últimos seis meses, incipiente o avanzada, respectivamente; fueron incluidos según los criterios establecidos por la ATS/ERS⁴.

VARIABLES EVALUADAS

Las variables evaluadas fueron: edad, grado de obstrucción al flujo aéreo, la presencia de hipertensión arterial (TA \geq 140/90 mmHg), diabetes (glucemia mayor o igual de 110 mg/dl), dislipemia (colesterol $>$ 200 mg/dl), enfermedades cardiovasculares coronarias o periféricas y enfermedades cerebrovasculares mediante un estudio clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico, enfermedad hepática (GPT mayor de 40 U/L, GOT mayor de 37 U/L, GGT mayor de 49 U/L) o renal (creatinina en orina de 24 horas mayor de 2,8 g), depresión, enfermedades malignas (estudio clínico). Se tuvo en cuenta si los pacientes eran fumadores activos, el tiempo de abstinencia en caso de abandono, el uso de corticosteroides inhalados o sistémicos. El FEV1, FVC, y FEV1/FVC se determinaron utilizando un espirómetro, MasterLab. 9.20, Jaegger, Würzburg (Alemania).

La muestra de sangre para la medida de PCR fue tomada después de 4 horas de ayuno, y medida por test inmunoturbidimétrico de alta sensibilidad con rango de medición de 0,1-20 mg/l (Roche, Indianápolis, MN. EE.UU.). La comorbilidad para cada paciente se calculó según el índice de Charlson^{12,13}. Las comorbilidades con una puntuación de 1 incluían: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de tejido conectivo, enfermedad hepática leve, enfermedad ulcerosa y diabetes mellitus. Las enfermedades con puntuación 2 de Charlson incluyeron: hemiplejía, enfermedad renal moderada, diabetes con daño orgánico, y cualquier indicio de malignidad. A la enfermedad hepática moderada o severa (cirrosis con ascitis) se le asignaron 3 puntos, y al tumor metastásico sólido o al sín-

drome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) 6 puntos. El índice de comorbilidad en relación con la edad¹², añade 1 punto por cada década en mayores de 40 años, y estos puntos se suman al cómputo del índice de comorbilidad de Charlson^{12,13}.

Para el estudio del índice de comorbilidades de Charlson y facilitar la homogeneización de los grupos, se dividió la población en tres: el grupo con valor 1-2 como nivel bajo; el grupo con valor 3-4 nivel medio, y el grupo con valor 5, 6, 7 y 8 como nivel alto de comorbilidad.

El Comité ético del Hospital Central de la Defensa en Madrid (España) aprobó el estudio y todos los participantes recibieron por escrito el consentimiento informado.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se representan con su frecuencia absoluta y relativa porcentual y las cuantitativas con la media y la desviación estándar (DE) o mediana y su rango intercuartílico (IQR), dependiendo de su distribución normal o no, respectivamente. Para evaluar las diferencias en el logPCR entre sanos (sujetos sanos no fumadores, sujetos sanos fumadores y sujetos sanos exfumadores), bronquitis crónica y pacientes con EPOC, se realizó el ANOVA, seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. Para estudiar las diferencias del logPCR entre los controles sanos (sujetos sanos no fumadores, sujetos sanos fumadores y sujetos sanos exfumadores) y los pacientes con EPOC, y entre los diferentes grados de la clasificación GOLD con las comorbilidades incluidas en el test de Charlson, y pacientes sanos fumadores ante sujetos sanos no fumadores y los diferentes grados de GOLD, se aplicó un test de ANOVA. La relación entre el logPCR y las diferentes variables cuantitativas se estimó usando el test de Pearson o Spearman, dependiendo de la distribución de la segunda variable.

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para ello se utilizó el programa estadístico SPSS v 15 para Windows.

Resultados

Las características clínicas y fisiológicas de la población estudiada se presentan en la tabla 1.

Se estudian un total de 414 personas, 318 sanos entre los 46 y 80 años de edad con una edad media de 52,4 (5) años; eran todos hombres, de los cuales: 132 fueron sujetos sanos no fumadores, 91 sujetos sanos fumadores y 95 sujetos sanos exfumadores. El grupo con patología estaba compuesto por: 30 pacientes con bronquitis crónica (23 varones y 7 mujeres), 30 con EPOCi (23 hombres y 7 mujeres) y 36 con EPOCa (25 varones y 11 mujeres).

La edad media del grupo con bronquitis crónica fue de 62,8 (9,7), (47-79) años; en el grupo de EPOCi fue de 65,6 (9,7), (47-80) años y en el grupo de EPOCa de 69 (7,1), (46-80) años. Solo hubo diferencias significativas en cuanto a edad en el grupo EPOCa que mostró una edad superior del resto de la población estudiada ($p = 0,021$).

El 71,8% de los pacientes del grupo EPOC estaba en tratamiento con anticolinérgicos inhalados, y el 56,9% con corticoides inhalados; a 15 (15,5%) se le administraron corticoides orales en cortos periodos de exacerbaciones, y a 42

(42,42%) β_2 agonistas de acción prolongada. Recibieron estatinas el 23,5% de los pacientes.

La carga tabáquica fue de 17,5 paquetes/año (11,6) para los sujetos sanos fumadores, de 79 (26,6) paquetes/año en el grupo BC, de 98 (55) para el grupo EPOCi y de 79 (33,4) paquetes/año para el grupo EPOCa (tabla 2). No se obtuvieron datos para los sujetos sanos exfumadores. Existe diferencia significativa en la carga tabáquica en el grupo sujetos sanos fumadores frente a los restantes grupos. No existen diferencias significativas en la carga tabáquica entre los grupos de bronquitis crónica, EPOCi y EPOCa.

Los valores de PCR en las diferentes poblaciones estudiadas fueron: 1,98 (2,1) mg/l en sujetos sanos no fumadores; 3,35 (4,39) mg/l en sujetos sanos fumadores; 2 (2,2) mg/l en sujetos sanos exfumadores; 3 (3,8) mg/l en bronquitis crónica; 3,40 (2,23) en EPOCi y 5,94 (1,76) en EPOCa. En la figura 1 detallamos los valores de la PCR en sangre de los distintos grupos medidos en mg/l.

Al no ajustarse estos valores a la normal es necesaria la utilización de su logaritmo para la aplicación de los test estadísticos adecuados.

Las medias de los logPCR fueron, en la población control de sujetos sanos no fumadores fue de 0,5 (0,9) mg/l, en los sujetos sanos fumadores de 0,78 (0,87) mg/l y en los sujetos sanos exfumadores de 0,39 (0,8) mg/l (tabla 2). Hubo diferencias significativas entre el grupo de sujetos sanos no fumadores y el de sujetos sanos fumadores ($p=0,03$), a favor de un incremento del nivel del logPCR en suero en la población sujetos sanos fumadores frente a la población de sujetos sanos no fumadores. No se encontraron diferencias significativas entre los sujetos sanos no fumadores y el de sujetos sanos exfumadores; aunque sí entre el de sujetos sanos fumadores y el de sujetos sanos exfumadores ($p=0,019$). El nivel de la PCR en la población de sujetos sanos exfumadores retorna a cifras similares al de la población de sujetos sanos no fumadores.

Las medias de los LogPCR en suero fueron de 1,1 (0,58) mg/l en la población con bronquitis crónica; de 0,69 (1,04) mg/l en el grupo EPOCi, y de 1,3 (0,98) mg/l en el grupo EPOCa.

No se encontraron diferencias significativas en el valor de PCR en suero entre la población sujetos sanos fumadores y las poblaciones con bronquitis crónica y EPOCi ($p=0,46$); tampoco entre estas últimas poblaciones con el EPOCa ($p=0,08$).

En la población con bronquitis crónica y EPOC el estudio de los niveles de la PCR en suero según el tiempo de abandono del hábito tabáquico, sea este de cinco años, de 5 a 10 y mayor de diez años, se obtuvieron cifras de 5,6 (6,8) mg/l; 2,7(13) mg/l, y 2,24 (23,1) mg/l respectivamente. Encontramos que la cifra de PCR desciende de forma significativa después de cinco años de abstinencia, hasta un nivel en el que no se evidencia diferencia con las cifras obtenidas en los años sucesivos, permaneciendo siempre por encima de los valores encontrados en la población sujetos sanos no fumadores (fig. 2).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la carga tabáquica y los niveles de PCR en individuos sanos ($p < 0,001$), pero no entre bronquitis crónica y EPOCi 5,27 (6,1) mg/l y EPOCa 5,4 (5,6) mg/l ($p=0,7$), $r=0,61$.

El nivel de PCR en pacientes con EPOC fue similar en los tratados y no tratados con CSI ($p=0,6$) o con estatinas.

Tabla 1 Descripción de la muestra estudiada

	Edad	Sexo v/m	NF	F	E
Sanos (318)	52,4 (5)	318/0	132	91	95
BC (30)	62,8 (9,7)	23/7	0	16 (53,3%)	14 (46,7%)
EPOCi (30)	65,6 (9,7)	23/7	0	15 (50%)	15 (50%)

NF: no fumadores; F: fumadores; E: exfumadores; BC: bronquitis crónica; EPOCi: enfermedad pulmonar obstructiva crónica incipiente; EPOCa: enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada.

Tabla 2 Valores medios de la proteína C reactiva normalizada y de la carga tabáquica

		Log PCR (mg/l)	Carga tabáquica (paquetes/año)
Sanos	NF	0,5 (0,9)	
	F	0,78 (0,87)	17,5 (11,6)
	EF	0,39 (0,8)	
BC		1,1 (0,58)	79 (26,6)
EPOCi		0,69 (1,04)	98 (55)
EPOCa		1,3 (0,98)	79 (33,4)

Log PCR: logaritmo de PCR; BC: bronquitis crónica; EPOCi: enfermedad pulmonar obstructiva crónica incipiente; EPOCa: enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada; NF: no fumadores; F: fumadores; EF: exfumadores.

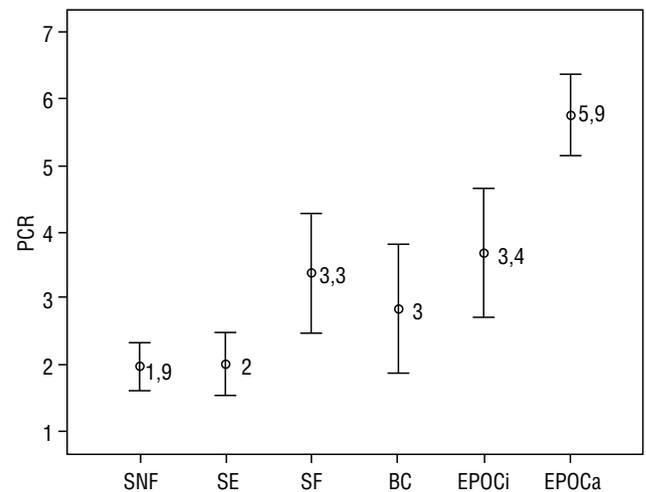


Figura 1 Valor de la proteína C reactiva (PCR) en las distintas poblaciones estudiadas.

SNF: sanos no fumadores; SE: sanos exfumadores; SF: sanos fumadores; BC: bronquitis crónica; EPOCi enfermedad pulmonar obstructiva crónica incipiente; EPOCa: enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada.

En el grupo con valor 1 de Charlson se encontraron 26 casos, en el grupo 2 hubo 15 casos y en el grupo 3 se alcanzaron 10. No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de PCR y el índice de Charlson (tabla 3).

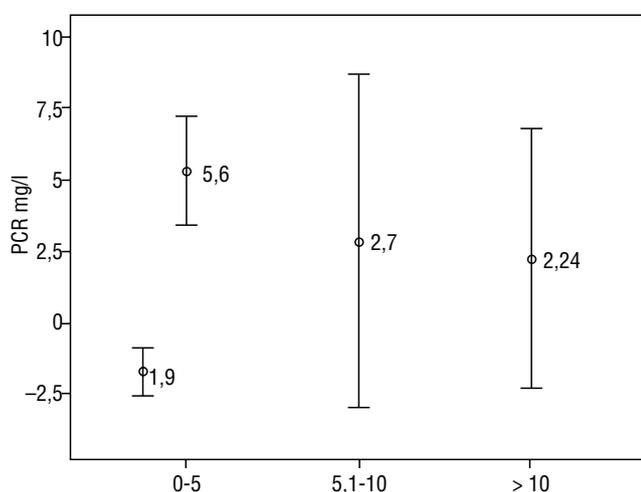


Figura 2 Valor de la proteína C reactiva en función de los años de abstinencia.

Tabla 3 Concentración sérica de proteína C reactiva en relación a la puntuación del test de Charlson

Charlson	PCR (mg/L)	N	P*
1	4,4 (4,2)	26	0,253
2	6,3 (6,4)	15	
3	6,9 (8,4)	10	
Total	5,44	51	

PCR: proteína C reactiva.

Discusión

Se confirma en el estudio que el tabaco provoca la activación de la cascada de inflamación reflejado por el nivel de la PCR en suero, y esto se produce aún cuando la carga tabáquica sea baja como es el caso de la población de sujetos sanos fumadores, lo que está apoyado por lo publicado por otros autores¹⁴⁻¹⁷.

Resalta el hecho de que en la población de sujetos sanos fumadores los niveles de PCR son similares a los encontrados en las poblaciones con bronquitis crónica y EPOC, pese a que estas últimas soportan una carga tabáquica muy superior. Se concluye que la respuesta inflamatoria es de igual magnitud en una situación de aparente salud, la de los sujetos sanos fumadores, como en el contexto de enfermedad reconocida, sea esta la bronquitis crónica o la EPOC. Este hecho concuerda con lo publicado en un estudio anterior¹⁸ en el que se encontró que la respuesta inflamatoria es independiente de la carga tabáquica y que está presente como enfermedad subclínica en el sujeto sano fumador y se perpetúa con similar intensidad en la población con bronquitis crónica y EPOC.

Un dato diferencial importante entre la población de sujetos sanos exfumadores y las afectas de bronquitis crónica o EPOC tras el abandono del tabaco lo constituye el hecho de que en la población de sujetos sanos exfumadores es evidente la regresión de la actividad inflamatoria mostrada por el retorno del nivel de la PCR a valores similares a los de la

población de sujetos sanos no fumadores. Esta circunstancia no ocurre en la población enferma (bronquitis crónica y/o EPOC), en la cual el abandono del hábito no se traduce en el cese de la respuesta inflamatoria sino sólo en la reducción de su intensidad, pues los valores de PCR permanecen por encima de los encontrados en la población de sujetos sanos no fumadores. Estos datos concuerdan con lo publicado, según lo cual los cambios inflamatorios en la vía aérea debidos al tabaquismo son parcialmente reversibles en fumadores sin EPOC^{19,20}; es decir en la llamada por nosotros población de sujetos sanos fumadores. Aportamos que según nuestro estudio no es necesario que se detecten cambios, sean clínicos o funcionales, entre ellos el patrón obstructivo, en la vía aérea para admitir que existe una actividad inflamatoria. En la población con bronquitis crónica o EPOC los niveles de la PCR continúan por encima de los valores admitidos como índices de normalidad tras años de abandono del hábito tabáquico.

La reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo es menor cuanto más alto es el valor de PCR³, lo que puede interpretarse como que la remodelación bronquial es más avanzada y permanece acorde con el grado de inflamación detectado por este marcador.

La influencia de la carga tabáquica tiene un comportamiento diferente entre la población sana y enferma. En la población sana hay una relación entre el índice paquetes-año y los valores de PCR; en cambio en la población con patología se pierde la relación PCR/carga tabáquica, lo que nos demuestra que existe un punto en el cual el aumento de la carga tabáquica no modifica la PCR en plasma.

En la población de sujetos sanos fumadores el nivel de PCR alcanza una cifra similar a la que se obtiene en la población con bronquitis crónica y EPOC, se relaciona con la carga tabáquica y regresa a valores basales tras la abstinencia. En la población enferma el nivel de PCR se encuentra por encima de los valores encontrados en la población de sujetos sanos no fumadores, no se relaciona con el grado de tabaquismo y nunca regresa a los valores de la población de sujetos sanos no fumadores tras el abandono del consumo. Probablemente este hecho obedece a que una vez activada la cascada inflamatoria de la vía aérea por el tabaco, ésta puede o no persistir en función de una respuesta inadecuada al mismo como es posible que suceda en la población que evoluciona hacia la EPOC⁴, lo que puede ocurrir a causa de diversos mecanismos como la predisposición genética, la existencia de anticuerpos frente a las sustancias del tabaco como proceso autoinmune^{20,21}, la frecuencia de infecciones o la comorbilidad asociada.

No se encontraron en el estudio diferencias significativas en el nivel de la PCR en suero en los distintos estadios GOLD. La literatura refiere conclusiones contradictorias al respecto afirmando la correlación unos^{6,10,14,19} aunque no otros¹⁷. Estas divergencias pueden estar condicionadas por la incidencia que supone el descenso en nivel de la PCR en los distintos estadios de la enfermedad según el tiempo de abandono del hábito tabáquico lo que condicionaría una variabilidad en las cifras de PCR en cada uno de ellos, con independencia del estadio evolutivo en que se encuentren.

La cifra de PCR en suero que es considerada como índice de evidencia de inflamación para las enfermedades cardiovasculares es de 3 mg/l²². Es similar a la descrita en nuestro estudio en los sanos fumadores y que se mantiene o incrementa en la población enferma. En la EPOC esta cifra se ha

asociado, con independencia del valor del FEV1, al deterioro de su metabolismo energético, disminución de la capacidad de esfuerzo, mayor riesgo de exacerbaciones y posibilidad de ingresos hospitalarios y mortalidad^{6,21-24}.

Pensamos que el nivel de PCR en plasma mayor de 3 mg/l es suficiente para clasificar a los sujetos sanos fumadores como enfermos afectados de inflamación crónica, al igual que los diagnosticados de bronquitis crónica o EPOC. Es el punto en la que la intervención terapéutica se hace evidente y necesaria, ya que el grado de inflamación puede revertir si se actúa precozmente con el abandono del hábito tabáquico.

Se describe que el uso de estatinas actúa disminuyendo el nivel de PCR en suero^{25,26}. El 23,5% de nuestros pacientes recibieron tratamiento con estatinas y sin embargo no se encontraron diferencias significativas en los valores de PCR entre los pacientes que fueron tratados y los que no. Tampoco el valor de la PCR fue menor en pacientes tratados con corticoides inhalados y en los no tratados^{10,15}. Esta aparente contradicción con lo citado en la literatura puede deberse a que se ha utilizado un método analítico diferente. En nuestro estudio se han comparado los pacientes tratados frente a los no tratados. En las publicaciones de referencia los estudios son evolutivos para cada paciente después de tratamiento.

El índice de comorbilidad de Charlson fue designado originalmente para clasificar la comorbilidad pronóstica en estudios longitudinales^{12,13}. Nosotros hemos utilizado este índice para medir la influencia de la comorbilidad en el valor de la PCR en pacientes con EPOC. En nuestro trabajo no se encontró relación entre el nivel de PCR y la puntuación obtenida por el índice de Charlson.

La inflamación en la EPOC evaluada por el nivel de PCR parece ser independiente de otras comorbilidades; este hallazgo es similar a lo referido en la literatura^{7,15}, y confirma que los niveles de PCR se elevan en pacientes con EPOC moderada a severa, pero este aumento parece ser independiente de comorbilidades clínicamente evidentes como la cardiopatía isquémica. El índice de Charlson no parece aconsejable para valorar el potencial evolutivo en la población con EPOC.

En conclusión, la cifra de PCR en suero se eleva con el hábito tabáquico hasta niveles considerados de riesgo para el desarrollo de enfermedad respiratoria o cardiovascular. El nivel de 3 mg/l parece adecuado para considerar la existencia de enfermedad inflamatoria activa. El incremento de la PCR en suero provocado por el tabaco alcanza niveles similares en la población sana y en la población diagnosticada de bronquitis crónica o EPOC. El nivel de la PCR en la EPOC es independiente del estadio en que ésta se encuentre. Este nivel puede volver a la normalidad en la población sana si se abandona el tabaco; sin embargo, en la población afectada de bronquitis crónica y EPOC el abandono del consumo de tabaco hace descender el valor de la PCR en suero sin que en ningún caso se alcancen los niveles de normalidad. El nivel de la PCR en la población enferma de bronquitis crónica o EPOC no se relaciona con las comorbilidades.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
2. Gómez de Terreros J, Gutiérrez C, Caro C, Medina J, Maldonado JA, Caravantes D. Influencia del tabaco sobre la proteína C reactiva en una población aparentemente sana. *Revista de Patología Respiratoria*. 2006;9:125-30.
3. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006 ;61(1):17-22.
4. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46.
5. Agusti AGN, Noguera A, Saulea J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347-60.
6. Gan WQ, Man P, Sin DD. Interactions between lung function on systemic inflammation. *Chest*. 2005;127:558-64.
7. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tibjaerg- Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:250-5.
8. Man SF, Connett, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin D P, Sin DD. C-Reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:849-53.
9. Van Manen JG, Bindles PJ, Ijzermans CJ. Prevalence and comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:287-93.
10. Sin DD, Lacy P, York E. Effects of fluticasone on systematic markers of inflammation in chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:760-5.
11. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KE, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
13. Charlson M, Szatrowsky TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51.
14. De Torres JP, Córdoba E, López C, Muros M, Montejó A, Aguirre A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006; 27:902-7.
15. Pinto VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non smokers. *Thorax*. 2006;61:23-28.
16. Oshawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Yoshida Y, et al. CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in males smoking. *Preventive Medicine*. 2005;41: 651-56.
17. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD increase in soluble interleukin receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax*. 2001; 56:721-6.
18. Gómez de Terreros J, Gutiérrez C, Medina J, Montenegro P, Ariñez C, Villa MC, et al. Leucocitos, tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Sanid*. 2009;65(4):216-20.
19. Sköld CM, Hed J, Eklund A. Smoking cessation rapidly reduces cell recovery in bronchoalveolar lavage fluid, while alveolar macrophage fluorescence remains high. *Chest*. 1992;101(4): 989-95.
20. Willemse BW, Teen Hacken NHT, Rutgers B, Lesman-Leetge IGTA, Postma DS, Timens W. Effect of 1-years smoking cessation

- on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J*. 2005;26: 835-45.
21. Pearson TA, Mensah GA, Alexander, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. For the Centres of Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centres of Disease Control and Prevention and The American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
 22. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107:363-9.
 23. Cano NJ, Pichard C, Roth H, Desai M. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end stage respiratory failure. *Chest*. 2004;126:540-6.
 24. Dev D, Wallace E, Sankaran R, Roth H. Value C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 1998;92:224-667.
 25. Lee TM, Lin MS, Chang NC. Usefulness of C reactive protein and interleukine 6 as predictor of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatina. *Am J Cardiol*. 2008;530-5.
 26. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker P. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. *JAMA*. 2001;286:64-70.