

Leucocitos, tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Gómez de Terreros Sánchez F.J.¹, Gutiérrez Ortega C.², Medina Font J.³, Montenegro Álvarez de Tejera P.⁴, Ariñez Fernández C.⁵, Villa Corbatón C.⁶, Caro de Miguel MC.⁷

Sanid. mil. 2009; 65 (4): 216-220

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El tabaco provoca una reacción leucocitaria influida por factores como la edad, índice de masa corporal (IMC), presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras comorbilidades. Estudiamos la responsabilidad del tabaquismo en la respuesta leucocitaria, su relación con algunas comorbilidades y con la proteína C reactiva (PCR) como reactante de fase aguda. **Población y método:** Tres poblaciones con una edad media de $66,8 \pm 8,4$ años. Las dos primeras sin comorbilidades; una sin haber fumado nunca ($n=48$), la otra fumadora ($n=51$) y la tercera ($n=63$) con EPOC estable. Mediante la bioimpedancia eléctrica determinamos el IMC. La PCR se obtuvo por test de alta sensibilidad. Las comorbilidades se valoraron con el índice de Charlson y el índice de Charlson corregido. **Resultados:** Hubo un significativo aumento de los leucocitos en la población sana fumadora ($7,9 \pm 1,7 \times 10^3/\text{mm}^3$) respecto a la población sana no fumadora ($6,4 \pm 1,4 \times 10^3/\text{mm}^3$; $p < 0,001$). No hubo diferencia significativa entre el grupo EPOC, $7,4 \pm 2,1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y la población sana fumadora. La leucocitosis fue independiente de la carga tabáquica, edad, IMC, estadios GOLD y comorbilidades. La PCR se incrementa en la población fumadora y con presencia/diagnóstico de EPOC aunque sin relación estadística con la cifra de leucocitos. **Conclusiones:** El tabaquismo condiciona una repuesta leucocitaria que perdura en similar intensidad en la población con EPOC y una elevación independiente de la PCR. La enfermedad inflamatoria subclínica está ya presente en el fumador sano y se perpetúa con similar intensidad en la población con EPOC.

PALABRAS CLAVES: Tabaquismo, Leucocitos, Proteína C reactiva.

Leukocytes, tobacco use and chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

Antecedents and objectives: tobacco produces a leukocyte reaction influenced by factors like age, body mass index (BMI), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and other comorbidities. We study the impact of tobacco use in the leukocyte reaction, its relationship with some comorbidities and with the C-reactive protein as a acute phase reactant. **Population and method:** three populations with a mean age of 66.8 ± 8.4 years. The first two populations without any comorbidities; one having never smoked ($n=48$), the other one smoking ($n=51$) and the third one ($n=63$) with a stable COPD. The BMI was determined through electrical bioimpedance. The C-reactive protein was determined by high-sensitivity CRP test. The comorbidities were assessed with the Charlson index and the corrected Charlson index. **Results:** the healthy smoking population presented a significant increase of leukocytes ($7.9 \pm 1.7 \times 10^3/\text{mm}^3$) in comparison with the healthy non-smoking population ($6.4 \pm 1.4 \times 10^3/\text{mm}^3$; $p < 0,001$). There was no significant difference between the COPD population ($7.4 \pm 2.1 \times 10^3/\text{mm}^3$) and the healthy smoking population. Leukocytosis was independent of the tobacco load, age, BMI, GOLD stages and comorbidities. The CRP is augmented in the smoking population and with COPD present or diagnosed, although without any statistic relationship with leukocyte number. **Conclusions:** tobacco use determines a leukocyte response that lasts with similar intensity in the COPD population and with an independent increase of CRP. The subclinical inflammatory disease is already present in the healthy smoker and is perpetuated with similar intensity in the COPD population.

KEYWORDS: tobacco use, leukocytes, C-reactive protein.

INTRODUCCIÓN

Los leucocitos forman parte esencial del sistema de defensa del organismo y su incremento denuncia una repuesta inflamatoria sistémica que puede o no tener una traducción clínica y pronóstica. Son múltiples y diversos los factores que pueden determinar una leucocitosis tanto de origen externo, como infecciones, trastornos inmunitarios o tóxicos como internos como la edad o el índice de masa corporal; así mismo, está bien determinado el factor tabaco como inductor de leucocitosis¹.

En la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica también se ha señalado a los leucocitos como factor predictivo de la evolución de la

¹ Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad Complutense de Madrid. Dpto. Docencia del Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».

² Doctor en Ciencias Biológicas. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».

³ Doctor en Farmacia. Centro de Instrucción de Medicina Aeroespacial.

⁴ Doctora en Ciencias Biológicas. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».

⁵ Cap. Médico. Instituto de Medicina Preventiva «Capitán Médico Ramón y Cajal».

⁶ Licenciada en Medicina. Servicio de Urgencias. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».

⁷ Doctora en Medicina y Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid.

Dirección para correspondencia: Javier Gómez de Terreros Sánchez. e-mail: jgterreros@inicia.es

Recibido: 9 de mayo de 2008

Aceptado: 3 de marzo de 2009

Leucocitos, tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

misma y con una significación superior al índice neutrófilos/linfocitos (INL)². También en ella la Proteína C reactiva (PCR es factor predictivo con carácter aditivo e independiente de los leucocitos³.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es definida como un estado patológico caracterizado por obstrucción al flujo aéreo no reversible, que puede acompañarse de hiperreactividad de la vía aérea, presentando una respuesta inflamatoria anormal en el pulmón⁴ aunque también produce consecuencias sistémicas⁵ que pueden ser evaluadas por la presencia de los marcadores sistémicos inflamatorios, como la PCR, o la elevación de los leucocitos en sangre periférica. El incremento de leucocitos y de la PCR se ha relacionado con el grado de deterioro en la función pulmonar^{1,6,7}. Al igual que en las enfermedades cardiovasculares el recuento leucocitario se mostró como un importante valor predictor de mortalidad incluso independiente de la carga tabáquica y del FEV1⁸.

Es nuestro objetivo determinar la alteración del número de leucocitos en función del hábito tabáquico, estudiar la influencia de la carga tabáquica en la repuesta leucocitaria, analizar el valor del INL en relación con el tabaquismo, ver el comportamiento del recuento leucocitario cuando existen criterios de EPOC, y el comportamiento de este según los distintos estadios evolutivos, estudiar su relación con otros marcadores de inflamación sistémica como la PCR y su relación con las comorbilidades.

MATERIAL Y MÉTODO

Es un trabajo descriptivo transversal realizado en el primer semestre del 2007, en tres grupos con edades comprendidas entre 45 y 70 años. El primer grupo corresponde a una población sana que no ha fumado nunca. El segundo también muestra ausencia de comorbilidades, pero es fumadora. Estas poblaciones proceden de los controles de personal aéreo, que tras un estudio, clínico, psicológico, odontológico, otorrinolaringológico, analítico, espirométrico y electrocardiográfico no mostraron patología. El tercer grupo lo constituyeron pacientes con EPOC estable procedentes de una consulta ambulatoria de neumología. El diagnóstico de EPOC fue conforme con los criterios de la *American Thoracic Society*⁵. Fueron criterios de exclusión haber tenido exacerbaciones seis meses previos o no firmar el consentimiento informado. La espirometría se efectuó según normativa de la Sociedad Española de Aparato Respiratorio⁹ y los estadios según los criterios GOLD⁴. Mediante la bioimpedancia eléctrica (BIA) se determinó el Índice de Masa Corporal (IMC). Para ello se empleó un equipo TANITA TBF 300, (Biológica Tecnológica Médica, Barcelona, España). La frecuencia

utilizada fue de 50KHz. Se estimó un IMC normal, para la edad de la muestra, comprendido entre 22,8 y 29,8 Kg/m². La muestra de sangre para la determinación de PCR se obtuvo tras un ayuno de 4 horas usando un test de alta sensibilidad (Roche Diagnostics, Indianapolis, MN. USA).

Se aceptaron como valores normales los comprendidos entre los siguientes rangos del laboratorio², número de leucocitos <6.000/m³ y para el índice de neutrófilos/linfocitos <4,7². Los niveles de PCR entre 1,98 ± 2,1 mg/L. El índice pronóstico por comorbilidades se realizó de acuerdo con el índice de Charlson⁹. Y el índice de Charlson corregido¹⁰. Se establecieron tres cuartiles de los valores de éstos para su mejor análisis con respecto a los estadios GOLD. El primero con puntuaciones de 1 a 3, el segundo de 4-5 y el tercero con valores superiores a cinco.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla» y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Análisis estadístico

Como medida de la tendencia central se empleó la media aritmética y de dispersión la desviación estándar, para variables cuantitativas; y las frecuencias relativas para variables categóricas. Para valorar la asociación entre las medias de distribuciones se empleó la t de Student Fischer o la U de Mann Whitney, según se asumiera o no, respectivamente, el supuesto de la normalidad de las distribuciones. Se empleó un test de ANOVA de 1 vía o test de Kruskal Wallis para valorar la asociación entre una variable independiente política y dependiente cuantitativa, dependiendo, respectivamente, de la asunción o no del supuesto de la normalidad de la última. Se consideró como asociaciones estadísticamente significativas aquellas que mostraron un valor de p<0,05. Para todo ello se empleó la aplicación estadística SPSS v.15.

RESULTADOS

Los datos descriptivos de los resultados se encuentran en la Tabla I. Se estudiaron 48 personas sanas no fumadoras, 51 personas sanas fumadoras y 63 con EPOC con distintos estadios GOLD. La población sana estaba constituida sólo por hombres. En la población con EPOC hubo 48 hombres (76%) y 15 mujeres (24%). La edad media de la población total fue de 66,8 ± 8,4 años. La edad de la población sana fue de 55,1 ± 3,0 sensiblemente inferior a la de la

Tabla I. Descripción de variables según poblaciones.

Población	n	Edad (X±DS)	IMC(Kg/m2) (X±DS)	Leucocitos x103/mm3 (X±DS)	INL (X±DS)	PCR (mg/L) (X±DS)	Paquetes/Año (X±DS)	
Sana no fumadora	48	55,1±3,0	25,6±2,3	6,4±1,4	1,7±0,7	1,98 ±2,1	-	
Sana fumadora	51	55,8±3,7	25,3±2,3	7,9±1,7	1,9±0,8	3,4±4,4	25±16,5	
EPOC	63	68,3±6,8	28,3±2,6	7,4±2,1	2,1± 0,8	5,8±6,8	80,6±47	
Estadíos GOLD	0	20(32,8%)	65,4±6,9	28,3±4,1	7,5±2,0	2,1±1,8	3,7±1,8	84,1±4,7
	1	9(14,8%)	69,2±7,4	26,9±5,4	6,3±0,6	2,0±0,8	3,9±2,5	69,6±43,7
	2	8(13,1%)	70,4±5,1	29,6±2,4	8,6±2,4	2,3±1,0	8,5±11,3	82,6±45,4
	3	19(31,1%)	69,7±6,1	29,3±4,6	7,6±2,2	2,1±0,8	4,8±3,8	76,4±33,4
	4	5 (8,2%)	67,6±8,5	25,9±3,7	6,6±1,8	2,2±0,7	12,1±10,5	91,4±37,7

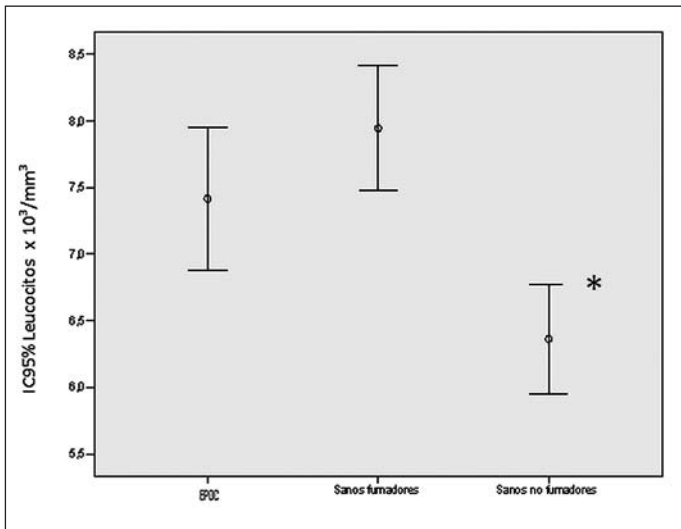


Figura 1. Gráfico de barras de error entre EPOC, sanos fumadores y sanos no fumadores.

* Diferencia significativa entre sanos no fumadores respecto a los otros grupos (p=0,003).

población con EPOC $68,29 \pm 6,8$, aunque similar a la del grupo sano fumador $55,8 \pm 3,7$. El IMC de la muestra se encontraba entre $22,8$ y $29,8$ kg/m². La población globalmente considerada en función de este parámetro estaba normonutrida. El IMC fue significativamente superior (p<0,001) en la población con EPOC con respecto a la población sana sin que hubiera diferencias valorables entre los sanos fumadores y no fumadores. No observamos diferencias significativas del IMC entre los distintos estadios GOLD.

El valor medio de leucocitos en la población sana fumadora $7,9 \pm 1,7 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue significativamente superior al de la población sana no fumadora $6,4 \pm 1,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ (p<0,001). Cifras de leucocitos superiores a $6.000/\text{mm}^3$ se hallaron en el 92,2% de la población fumadora.

El INL mostró unas cifras similares tanto en la población sana fumadora como en la no fumadora sin que se encontraran diferen-

Tabla II. Distribución del Índice de Chelson según estadios GOLD.

GOLD	Índice de Chelson	Frecuencia	Porcentaje
0	1 a 2	13	52,0
	3 a 4	8	32,0
	>=5	4	16,0
1	1 a 2	3	33,3
	3 a 4	5	55,6
	>=5	1	11,1
2	1 a 2	5	55,6
	3 a 4	1	11,1
	>=5	3	33,3
3	1 a 2	9	45,0
	3 a 4	7	35,0
	>=5	4	20,0
4	1 a 2	2	40,0
	3 a 4	3	60,0
	>=5		

cias significativas entre ambos. No obstante se halló una cifra superior a 4,7 en el 2% de la población sana fumadora.

El conteo de leucocitos en la población con EPOC fue de $7,4 \pm 2,1 \times 10^3/\text{mm}^3$ cifra similar a la encontrada en la población sana fumadora con la que no se halló diferencias significativas. Sí se hallaron diferencias significativas con la población sana no fumadora (p<0,003), según muestra la Figura 1. No se apreciaron diferencias en el número de leucocitos según los diferentes estadios GOLD. El INL fue de $2,1 \pm 0,64$. No se encontró un valor superior a 4,7 en ningún caso del grupo con EPOC.

Tampoco se encontró relación entre el número de leucocitos y la edad ni con el IMC en ninguno de los tres grupos.

La PCR fue significativamente superior en los fumadores sanos ($3,4 \pm 4,4$ mg/L) con respecto a los sanos no fumadores ($1,98 \pm 2,1$ mg/L). No se encontró relación entre la cifra de PCR y el conteo de leucocitos. Dada la independencia del número de leucocitos y la PCR analizamos la población en que ambos superaban la línea de corte establecida de $6 \times 10^3/\text{mm}^3$ leucocitos y PCR de 3 mg/L. No se detectó ningún caso en la población sana fuera fumadora o no, y fue del 38,9% en la población con EPOC sin que tuviera relación con ninguno de sus estadios.

La carga tabáquica fue sensiblemente superior en el grupo EPOC ($80,6 \pm 47$ paquetes/año) que en el grupo fumador sano ($25 \pm 16,5$ paquetes/año). No hubo diferencias significativas de carga tabáquica en los diferentes estadios GOLD. No hallamos relación entre la carga tabáquica y el número de leucocitos en ninguno de los grupos.

Tampoco encontramos relación entre el recuento leucocitario y el índice de Charlson, incluso con el corregido por la edad. En la Tabla II se muestran los resultados del índice de Charlson según los tres grupos y su relación con los estadios GOLD.

DISCUSIÓN

Hemos considerado de interés alertar en el hecho de que en el análisis de sangre de rutina existen dos marcadores definidores de la inflamación sistémica, sea ésta clínica y/o subclínica: el recuento leucocitario y la PCR. Ambos tienen la ventaja de su estabilidad analítica y bajo coste y la servidumbre de su enorme inespecificidad al formar parte de los reactantes de fase aguda omnipresente aunque ciega. Cualquiera que sea el agente que los activa, siempre hay que tener en cuenta su dependencia con factores como la edad, el IMC, el tabaquismo¹².

En nuestro estudio hemos tratado de aislar el significado de la determinación del conteo leucocitario y la PCR en función del tabaquismo sin sesgo de dichas variables. Hemos considerado dos grupos de población sin comorbilidades demostrables de la misma edad, sexo e IMC, con la única diferencia de ser o no fumadores. Una vez eliminados los factores de sesgo, sexo, edad, IMC y comorbilidad el único condicionante diferencial entre ellos para su significativo incremento de leucocitos era el tabaquismo. Nuestra primera conclusión es que el tabaquismo en sí condiciona una repuesta leucocitaria significativa en la población sana con independencia de la edad, sexo e IMC. Otros autores también concluyen que el consumo crónico de tabaco provoca un incremento en el número de leucocitos circulantes¹. El hecho de que en nuestro estudio el 92,2% de la población sana fumadora superase los $6 \times 10^3/\text{mm}^3$ leucocitos nos hace llamar la atención al clínico que analiza los resultados del recuento leucocitario conocer al

tabaco como origen de la leucocitosis. En esta población también hemos encontrado un incremento significativo en la PCR con respecto a la población sana no fumadora, como ya fue publicado por nuestro grupo con anterioridad¹³. La enfermedad inflamatoria sistémica subclínica ya esta presente en esa población supuestamente sana como una respuesta aparentemente asociada al agente tabaco.

Hoy se acepta que en el EPOC existe un componente sistémico^{14,15}, comenzando a asumir que es una enfermedad o síndrome sistémico y vislumbrándose que el EPOC es sólo parte de esa enfermedad o síndrome inflamatorio sistémico. Las determinaciones de la PCR, leucocitos, fibrinógeno, IL_6 , TNF en el EPOC han sido ampliamente descritas e implicadas en su definición conceptual como afectación que rebasa las vías respiratorias. La importancia de dichas determinaciones aumenta cuando se relaciona con el pronóstico evolutivo y con la repercusión funcional respiratoria¹².

En nuestro estudio se observa un incremento significativo de los leucocitos en la población con EPOC pero queremos destacar que la cuantía de leucocitos en el EPOC no tiene diferencia cuantitativa significativa con la obtenida en la población sana fumadora. Ya anteriormente publicamos que este mismo hecho ocurría para la determinación de la PCR entre la población sana fumadora y los estadios 0-1 de GOLD¹⁶. En función de estos marcadores la enfermedad inflamatoria subclínica sería similar en ambas situaciones.

No hemos observado cambios significativos en la cifras de leucocitos en los distintos estadios GOLD. Esto apoya el concepto de que una vez iniciada la inflamación esta persiste y se autoperpetúa en la misma intensidad a lo largo del proceso¹⁷.

Se puede pensar que a más carga tabáquica medida en paquetes/año pudiera corresponder un mayor nivel de leucocitosis. Sin embargo vemos que el número de leucocitos es similar entre la población sana fumadora y la población con EPOC, pese a que la carga tabáquica es considerablemente superior en la población con EPOC. Se puede admitir que una carga tabáquica con un valor de 8,5 paquetes/año es suficiente para poner en marcha la repuesta leucocitaria y que esta se perpetúa con independencia de la cuantía de la misma. La activación que el tabaco produce sobre la médula ósea se atribuye a la descargas adrenérgicas por él estimuladas. Estos leucocitos no solo aumentan en número sino que permanecen más tiempo en el pulmón con incremento del daño tisular^{1,5} ya que ellos son el mayor origen de las proteasas.

Nuestros resultados con el INL no permiten en principio contemplarlo como valor útil en el marcaje de la enfermedad inflamatoria subclínica con tendencia evolutiva hacia el EPOC ya que no hemos encontrado diferencias significativas entre las distintas poblaciones. Sólo una pequeña proporción de fumadores lo tenían elevado por encima de 4,7 y ninguno en la población con EPOC, lo que nos abre un interrogante en cuanto a su distinto comportamiento en la enfermedad cardiovascular que marca un pronóstico más fiable que el de la simple leucocitosis². Es posible que su elevación marque la evolución hacia la enfermedad arterioesclerótica.

Otro factor de sesgo que pudiera alterar nuestra observación es el IMC. Observamos que el IMC es mayor en el grupo con EPOC con respecto a los otros grupos. Este sesgo queda invalidado a nuestro juicio al encontrar una diferencia significativa entre el recuento leucocitario en el EPOC con la población sana no fumadora y no con la fumadora teniendo ambas similar IMC por lo que no cabe atribuir a este la responsabilidad en el aumento de leucocitos en la población enferma. El mismo argumento podríamos utilizar para la

edad. No encontramos relación entre el número de leucocitos y la edad ni considerando la población global ni estudiando cada población por separado.

Con respecto a las comorbilidades tampoco hemos hallado influencia significativas de esta y el recuento leucocitario. Se puede señalar que el índice utilizado no sea el más apropiado para el estudio de ellas en el EPOC. En defensa de su aplicación cabe reseñar que las tres comorbilidades más frecuentes en el EPOC: enfermedad cardiovascular, respiratoria y oncológica, están incluidas en el Índice de Charlson. El factor edad dentro de la comorbilidad, al ser superior en la población con EPOC, ha sido corregido con la aplicación del Índice de Charlson modificado que grava en su puntuación la edad de la persona.

Otro aspecto de nuestro estudio es la relación de la leucocitosis con otro marcador de la inflamación sistémica como la PCR. Ya en anteriores trabajos en un grupo similar hemos descrito como la PCR aumenta en la población sana fumadora con respecto a la no fumadora y como la cifra de PCR en la población fumadora sana es similar a la que encontramos en los primeros estadios del EPOC¹⁶. La circunstancia es un espejo de lo que ocurre en el recuento leucocitario como si ambos marcadores al pasar la línea roja de los 3mg/L para la PCR y los $6 \times 10^3/mm^3$ para los leucocitos determinasen la existencia del estado inflamatorio. Sin embargo encontramos algunas diferencias en el comportamiento de ambos marcadores. Entre sí, no guardan relación estadística y ambos se relacionan de forma distinta con respecto a la carga tabáquica de forma que así como encontramos una relación significativa entre el nivel de PCR en suero y la carga tabáquica¹³ no sucede lo mismo entre la carga tabáquica y el número de leucocitos.

En la enfermedad cardiovascular ambos marcadores tienen un carácter aditivo e independiente. El efecto aditivo patógeno de la leucocitosis y la PCR sobre el pulmón puede explicarse por la acción estimulante que la PCR ejerce sobre la activación de las moléculas de adhesión vascular ICAM-1 selectinas y perforinas, lo que también podría explicar la mayor permanencia de los leucocitos en el tejido pulmonar.

La circunstancia de encontrar un número de leucocitos superior a $6 \times 10^3/mm^3$ y PCR de 3 mg/L la encontramos solo en el 39,8% de la población con EPOC, en ningún caso de las poblaciones sanas fumadoras o no. La distribución de este grupo que podríamos señalar como de inflamación más severa vuelve a no relacionarse con los estadios GOLD en la que se encuentra en todos los grupos. De nuevo hay que señalar que los estadios GOLD aportan una visión sesgada y no preeminente de lo que está ocurriendo en la enfermedad o síndrome inflamatorio que se desarrolla cuando ya el aparato respiratorio denuncia su obstrucción.

En conclusión cabe afirmar que el tabaquismo condiciona una repuesta leucocitaria de similar intensidad en las poblaciones con y sin EPOC. Su presencia es independiente de la carga tabáquica, y se acompaña de una elevación de la PCR. La enfermedad inflamatoria subclínica está ya presente en el fumador sano y se perpetúa con similar intensidad en la población con EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg J, Van Eeden S. The Effect of cigarette Smoking on the Bone Marrow. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1021-1026.

2. Horne B, Anderson J, John J, Weaver A, Bair T, Jensen K, Renlund D et al. Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *J Am Coll of Cardio*, 2005; 45: 1638-1643.
3. Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Battler A, Solomon B. Predictive value of elevated white blood cell count inpatients with pre-existing coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2004; 164 : 433-439.
4. COPD guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS, BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1997; 52: S1-28.
5. American Thoracic Society. Standards for the diagnostic and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 152: 77-120.
6. Pinto Plata.-Pinto-Plata V M, Müllerova H, Toso J F, Feudjo-Tepie M, Soriano J B, Vessey R S, Celli B R. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non smokers. *Thorax* 2006; 61: 23-28.
7. Torres J P, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli B R, Casanova C. C protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-907.
8. Weiss S, Segal M, Sparrow D, Wager C. Relation of FEV1 and Peripheral Blood Leucocyte To Total Mortality. *Am J of Epidemiology*. 1995; 142: 493-8.
9. Sanchis J, Casan P, Castillo J, Palenciano L, Roca J. Normativa para la espirometría forzada. *Arch, Bronconeumol*, 1989; 25: 132-142.
10. Charlson M E, Ales K E, Pompei P, MacKenzie CR. A new method of classification of prognostic comorbidity for longitudinal studies: development and validation. *J Chron Disease* 1987; 40: 373-383.
11. Charlson M, Szatrowisky, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-1251.
12. Casanova Macario C, De Torres Tajés JP, Montes de Oca M. Aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43 (supl3) 25-34.
13. Gómez de Terreros J., Gutiérrez Ortega C, Caro de Miguel C, Medina Font J, Maldonado J, Caravantes Alarcón D. Influencia del tabaco sobre la Proteína C Reactiva en una población aparentemente sana. *Revista de Patología Respiratoria*. 2006; 9: 125-130.
14. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
15. Gan WQ, Man P, Sin DD. Interactions between lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558-564.
16. Rutgers S, Postman D, ten Hacken H, Kauffman h, Van Der Mark T, Koeter H, Timens W. Ongoing Airway inflammation in patients With COPD Who do not currently smoke. *Thorax*. 2005; 55:12-18.
17. Carrillo B, Gómez de Terreros J, Maldonado J, García Salmones M, Medina Font J. La proteína C reactiva heraldo del EPOC en el tabaquismo. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43-54.