



MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

C. Calero Acuña¹, A. Delgado², B. Rojano¹, A. Cortes¹, E. Márquez Martín¹, P. Cejudo Ramos¹, F. Ortega¹, J.L. López Campos¹.

¹Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. ²Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Financiado por Fundación Neumosur.

Resumen

Introducción: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) origina una afectación extratorácica con importante participación de un proceso inflamatorio sistémico. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la proteína C reactiva (PCR) y los denominados reactantes de fase aguda (RFA) menores en pacientes con EPOC estable.

Métodos: estudio observacional de casos-control en el que se estudiaron los niveles de RFA en pacientes con EPOC estable frente a fumadores sanos. La muestra se caracterizó mediante pruebas de función respiratoria (GOLD), monóxido de carbono exhalado, índice de comorbilidad de Charlson, grado de disnea (MRC), número de agudizaciones anuales y evaluación nutricional (IMC). Se realizaron dos mediciones de RFA en dos visitas diferentes para cada paciente, determinando PCR, factores del complemento, alfa1-antitripsina, albúmina, prealbúmina, haptoglobina, velocidad de sedimentación y fibrinógeno.

Resultados: se incluyeron 69 pacientes con EPOC (64 hombres; 65±8 años) y 35 fumadores sanos (22 hombres; 55±0,3 años). La PCR, los factores del complemento 3 y 5, la alfa1-antitripsina y el fibrinógeno, estaban significativamente elevados en los EPOC (PCR: 5,7±5,9 vs 3±3,09; p=0,002; C3: 149,57±25,68 vs 134,04±24,96 p=0,006; C5: 14,20±5,3 vs 12,66±5,2; p=0,01; alfa1-antitripsina: 152,51±25,58 vs 141,22±25,30; p=0,02; fibrinógeno: 3,8±1,07 vs 4,2±1,1; p=0,016). No se encontraron diferencias entre las dos determinaciones de RFA.

Conclusiones: los resultados de nuestro estudio reflejan que existen diversos RFA relacionados con la inflamación sistémica en la EPOC, cuyo papel en la patogenia de la afectación extratorácica y en el pronóstico de la enfermedad deben ser adecuadamente estudiados.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación sistémica, reactantes de fases aguda, proteína C reactiva, complemento, alfa1-antitripsina.

Inflammatory markers in chronic obstructive lung disease

Abstract

Introduction: Chronic obstructive lung disease (COPD) provokes extra-thoracic affection, with an important systemic inflammatory process. The objective of this report was to evaluate the protein C reactive (PCR) and the so-called acute phase reactants (APR), less in patients with stable COPD.

Methods: Observational, case-control study in which the levels of APR were studied in patients with stable COPD, against healthy smokers. The sample was characterized by testing respiratory function (GOLD), exhaled carbon monoxide, Charlson co-morbidity, degree of dyspnea (MRC), annual number of acute attacks and nutritional evaluation (IMC). Two measurements of APR were carried out during two different visits for each patient, determining PCR, complementary factors, alpha 1-antitrypsin, albumin, pre-albumin, haptoglobin, speed of sedimentation and fibrinogen.

Results: 69 patients with COPD were included (64 men; 65±8 years) and 35 healthy smokers (22 men; 55±0.3 years). PCR, complementary factors 3 and 5, alpha 1-antitrypsin and fibrinogen, were significantly raised in those with COPD (PCR: 5.7±5.9 vs. 3±3.09; p = 0.002; C3: 149.57±25.68 vs. 134.04±24.96 p = 0.006; C5: 14.20±5.3 vs. 12.66±5.2; p = 0.01; alpha 1-antitrypsin: 152.51 (25.58 vs. 141.22 (25.30; p = 0.02; fibrinogen: 3.8 ± 1.07 vs. 4.2 ± 1.1; p=0.016). There were no differences between the two determinations for APR.

Conclusions: The results of our study reflect that there are diverse APR related to the systemic inflammation in COPD, whose role in the pathogenesis of the extra-thoracic affection and in the prognosis of the disease must be appropriately studied.

Key words: Chronic obstructive lung disease (COPD), systemic inflammation, acute phase reactants, protein C reactive, supplement, alpha 1-antitrypsin.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se conoce que existen diversos efectos sistémicos y comorbilidades asociados a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que condicionan su presentación clínica y su pronóstico. Las

principales manifestaciones sistémicas descritas hasta ahora son: afectación cardiovascular, síndrome anémico, osteoporosis, desnutrición, ansiedad, depresión y miopatía con disminución de la capacidad de realización de ejercicio¹.

Recibido: 31 de diciembre de 2008. Aceptado: 14 de junio de 2009.

Dra. Carmen Calero Acuña.
carmencalero@neumosur.net

Hasta el momento, se desconocen los mecanismos patogénicos que relacionan la EPOC con sus diversos efectos sistémicos². Una de las hipótesis actuales defiende que un cierto grado de inflamación sistémica sería el responsable de la conexión entre estos fenómenos. Dentro de los distintos marcadores inflamatorios estudiados, los llamados reactantes de fase aguda (RFA) parecen tener una especial relevancia, debido a su destacado papel como nexo fisiológico de unión entre la respuesta inflamatoria local y la sistémica³. Entre estos RFA, la proteína C Reactiva (PCR) ha sido estudiada de manera amplia en los pacientes con EPOC observándose su participación como marcador de la repercusión sistémica de la enfermedad², como marcador pronóstico sobre la mortalidad⁴ y como marcador para distinguir una exacerbación infecciosa del resto⁵.

Sin embargo, es importante recordar que la concentración de PCR en sangre periférica no varía de manera aislada, sino que participa en una cascada inflamatoria en la que otras proteínas tienen un papel relevante³. En este sentido, se han descrito otros RFA menores⁶, que también pueden elevarse de manera similar a la PCR, y que podrían contribuir de forma importante en la repercusión sistémica de la enfermedad y por tanto en su pronóstico. Hasta el momento ninguno de estos RFA menores ha sido estudiado en la EPOC. Por tanto, el objetivo del presente trabajo es evaluar el papel de estos RFA menores en pacientes con EPOC en fase estable mediante la determinación de su concentración en sangre periférica.

METODOLOGÍA

Realizamos un estudio observacional de caso-control, en el que comparamos los niveles de distintos RFA en pacientes con EPOC en fase estable frente a pacientes fumadores sanos. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético del H.U. Virgen del Rocío, obteniéndose consentimiento informado por escrito de cada participante.

Los pacientes diagnosticados de EPOC (casos) fueron reclutados de las consultas externas monográficas de EPOC de nuestro centro. Para establecer el diagnóstico de EPOC se siguieron los criterios GOLD 2007⁷, exigiéndose una exposición prolongada a inhalantes de riesgo (consumo acumulado de tabaco >10 paquete-año) y tener una espirometría con una obstrucción crónica al flujo aéreo con un cociente entre el volumen expiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) menor de 0,7, realizada en fase estable y no reversible completamente tras el test broncodilatador. Para su inclusión en el estudio los pacientes con EPOC debían estar estables exigiéndose un mínimo de 3 meses desde su última asistencia a urgencias, visita no programada al médico u hospitalización por descompensación respiratoria, según refiriera el paciente o constara en su historia clínica. Se consideró que un sujeto era un exfumador si refería llevar al menos 12 meses sin fumar y la medición de monóxido de carbono (CO) exhalado era inferior a 5 ppm.

Los pacientes fumadores sanos (controles) se reclutaron de la consulta de deshabituación tabáquica y se definieron como aquellos sujetos mayores de 40 años,

Tabla 1. Descripción de la muestra.

Variable	Fumadores sanos n=35	EPOC n=69	Valor p
Sexo (hombres)	22 (62,9%)	64 (92,8%)	<0,001
Edad (años)	55±9	64,84±8	<0,001
Paquetes-año	39,45±20,08	65,98±26,2	<0,001
Agudizaciones (n/año)	0,54±0,9	0,91±1,04	NS
Charlson	0,7±0,9	1,7±0,9	<0,001
Charlson-edad	2,83±1,5	4,68±1,4	<0,001
Disnea (mMRC)	0,54±0,5	1,01±0,7	0,001
IMC (Kg/m ²)	27,2±4,5	28,41±4,7	NS
FEV ₁ (%)	93,08±17,54	59,57±19,53	<0,001
CO espirado (ppm)	17±13,04	7,78±9,68	0,002

IMC: Índice de masa corporal. FEV₁: volumen espirado en el primer segundo. CO: monóxido de carbono.

con un consumo acumulado >10 paquete-año y sin obstrucción al flujo aéreo en la espirometría.

Aquellos pacientes que padecieran alguna enfermedad concomitante crónica o inflamatoria que pudiera estar asociada en la elevación de los RFA, como son la inmunosupresión, aparición de algún evento isquémico agudo de cualquier naturaleza en los seis meses previos, disponer de ventilación mecánica domiciliaria, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal terminal, cirrosis hepática, y artritis reumatoide entre otras, fueron excluidos.

De todos los sujetos participantes se recogieron la edad, el sexo, el hábito tabáquico expresado en consumo acumulado como paquetes-año, CO exhalado, estado nutricional y los valores de la espirometría, así como datos clínicos que incluían antecedentes personales, grado de comorbilidad, grado de disnea y tratamientos actuales. La dosis de corticoides inhalados se expresó en $\mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona o equivalente. Finalmente, se realizó una determinación en sangre periférica de diversos RFA según se describe a continuación para el estudio entre grupos. Esta determinación se repitió a los 3 meses con objeto de comprobar la estabilidad de las determinaciones.

Métodos de medición

Cuestionarios. El cálculo del consumo acumulado en paq-año se obtuvo mediante el cociente de el número de cigarrillos al día entre 20, multiplicando el resultado por el número de años fumando esa cantidad. El grado de disnea se evaluó mediante la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC). En dicha escala se evalúa el grado de disnea del paciente según una escala de entre 0 y 4, donde 4

representa el máximo grado de disnea⁸. La comorbilidad del paciente se evaluó mediante el índice comorbilidad-edad de Charlson⁹. El índice comorbilidad-edad de Charlson es un sencillo índice que permite calcular la probabilidad de supervivencia a los 10 años según una combinación entre edad y varios factores de comorbilidad recogidos en el mismo. Es un cuestionario validado y que ha sido empleado en trabajos previos con pacientes EPOC¹⁰.

Estado nutricional. El estado nutricional se evaluó mediante el cálculo del índice de masa corporal dividiendo el peso en kilos entre el cuadrado de la altura en metros. Según este índice una persona se considera desnutrida si es inferior a $21 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Pruebas de función respiratoria. La función respiratoria se estudió mediante espirometrías con test broncodilatador. Se utilizó un espirómetro de tipo neumotacógrafo Masterlab (Erich Jaeger GHBH, Würzburg, Alemania) y se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹¹. Para el test broncodilatador se emplearon 500 μg de Terbutalina administrada en Turbuhaler (dos o tres inhalaciones), realizándose la segunda espirometría 15 minutos después de la inhalación del broncodilatador.

CO exhalado. La medición del CO exhalado se realizó con un cooxímetro Micro IV Smokerlyzer (Bedfont Scientific Ltd, Rochester, Reino Unido).

Determinaciones de laboratorio. La determinación de los RFA se realizó en sangre periférica obtenida por punción de una vena superficial del antebrazo. La muestra se procesaba inmediatamente tras su extracción, extrayendo el sobrenadante mediante centrifugación y procesándolo en el laboratorio de nuestro

Tabla 2. Determinación de los reactantes de fase aguda.

Variable	Controles n=35	Casos n=69	Valor normal	Valor p*
PCR (mg/l)	3 \pm 3,09	5,7 \pm 5,9	2-4	0,002
C3 (mg/dl)	134,04 \pm 24,96	149,57 \pm 25,68	90-180	0,004
C4 (mg/dl)	28,27 \pm 7,7	28,92 \pm 8,9	10-40	NS
C1q (mg/dl)	18,13 \pm 3,6	18,69 \pm 3,31	10-25	NS
C3 activador (mg/dl)	19,75 \pm 2,35	24,13 \pm 4,87	10-40	NS
C5 (mg/dl)	12,66 \pm 5,2	14,20 \pm 5,3	4-15	0,019
Alfa1-antitripsina mg/dl)	141,22 \pm 25,30	152,51 \pm 25,88	90-200	0,020
Haptoglobina (mg/dl)	150,92 \pm 40,91	166,21 \pm 63,51	30-200	NS
Prealbúmina (mg/dl)	26,81 \pm 4,95	26,91 \pm 5,67	20-40	NS
Albúmina (mg/dl)	4266 \pm 646	4286 \pm 601	3500-5200	NS
VSG (mm/h)	14,2 \pm 6,4	18,3 \pm 16,4	1-12	NS
Fibrinógeno (g/l)	3,8 \pm 1,07	4,2 \pm 1,1	15-4	0,016

* Calculado con el test de Mann-Whitney.

Tabla 3. Valores de los distintos RFA entre las visitas 1 y 2.

Variable	Primera visita	Segunda visita	Valor p*
PCR (mg/l)	5,7±5,9	4,3±3,7	NS
C3 (mg/dl)	149,5±25,6	139,6±3,7	NS
C4 (mg/dl)	28,9±8,9	28,8±10,8	NS
C1q (mg/dl)	18,6±3,3	18,3±2,5	NS
C3 activador (mg/dl)	24,1±4,8	24±9,3	NS
C5 (mg/dl)	14,2±5,3	12±4	NS
Alfa1-antitripsina (mg/dl)	152,5±25,5	152,6±22,7	NS
Haptoglobina (mg/dl)	166,2±63,5	153,5±83,7	NS
Prealbúmina (mg/dl)	26,9±5,6	34±41,8	NS
Albúmina (mg/dl)	4286,8±601,9	4186,7±545,3	NS
VSG (mm/h)	18,3±16,2	13,4±9,4	NS
Fibrinógeno (g/l)	4,2±1,1	3,8±1,4	NS

centro según las instrucciones del fabricante de cada kit. Los RFA evaluados fueron PCR, factores del complemento (C5 y C3 activador), alfa1-antitripsina, albúmina y prealbúmina, haptoglobina, velocidad de sedimentación globular (VSG) y fibrinógeno. Tanto la PCR como el resto de RFA se midieron mediante técnica ultrasensible de nefelometría (Dade Behring, Mabrug, Alemania).

Variables y análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.). Para describir las variables cualitativas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y la desviación estándar. Para estudiar los niveles de los RFA entre casos y controles se compararon los resultados de la primera determinación entre ambos grupos mediante el test de la T de Student para datos independientes, previa comprobación de la igualdad de varianzas con el test de Levene. El estudio de los niveles de PCR y RFA menores entre las dos visitas se realizó mediante el test de la t de Student para datos apareados. El nivel de significación estadística se fijó en 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron 69 pacientes EPOC (46 exfumadores y 23 fumadores) y 35 pacientes fumadores sanos. La descripción de la muestra se presenta en la tabla 1. La distribución por grados de severidad fue: 8 (12,1%) GOLD 1, 34 (51,5%) GOLD 2, 12 (18,2%) GOLD 3 y 12 (18,2%) GOLD 4. El índice de Charlson fue significativamente superior en los EPOC frente a controles. Los pacientes con EPOC

tenían una media de 1,70±0,91 comorbilidades mientras que el grupo control presentó una media de 0,77±0,94 ($p < 0,001$). El régimen terapéutico de los pacientes era: 47 pacientes (45,2%) con corticoides inhalados (dosis media: 817±315 µg / día fluticasona) y 48 pacientes (46,2%) con β₂-adrenérgicos de acción prolongada, de los que 45 pacientes tomaban terapia combinada en un solo dispositivo y 47 pacientes (45,2%) con tiotropio.

Los resultados de la determinación de los RFA se resumen en la tabla 2. Los RFA elevados fueron la PCR, los factores de complemento C3 y C5, la alfa-1antitripsina y el fibrinógeno.

No encontramos una relación entre los niveles de los RFA y la edad de los pacientes ($r < 0,07$; $p > 0,05$), el grado de severidad de la enfermedad ($r < 0,097$; $p > 0,05$) o la dosis de corticoides inhalados ($r < 0,4$; $p > 0,05$). No encontramos diferencias significativas con los niveles de los distintos RFA a los tres meses de la primera determinación (tabla 3).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio reflejan que existen diferencias en los RFA menores entre los pacientes EPOC y los pacientes fumadores sanos. El presente estudio es el primero que analiza la concentración de estos RFA en los pacientes con EPOC.

Los RFA constituyen una serie de moléculas orgánicas, innatas y no específicas, de diversas familias, conectadas con el restablecimiento de la homeostasia y la restricción del crecimiento microbiano. Estas proteínas actúan en el organismo antes que los mecanismos de defensa inmunitaria adquirida, como respuesta a una agresión aguda, siendo su concentración en sangre periférica reflejo de la severidad de dicha agre-

sión¹². En las últimas décadas, el estudio del papel de estos RFA en la patogenia de las enfermedades crónicas ha tomado relevancia, ya que la estimulación crónica de estos RFA parece tener un papel patogénico en diferentes enfermedades crónicas como la aterosclerosis¹³ o la artritis reumatoide¹⁴. En el caso de la EPOC, diversos trabajos han demostrado el papel de la PCR¹⁵ con importantes implicaciones pronósticas⁴ sin que hasta el momento tuvieramos datos sobre el comportamiento de otros RFA menores en estos pacientes.

Las características de la muestra incluida en el presente estudio presentaba algunas diferencias relevantes. En primer lugar, nuestra muestra presentaba diferencias significativas en cuanto a la edad en ambos grupos. Este hallazgo es esperado debido a que el diagnóstico de EPOC se realiza en una época más tardía de la vida. Aún así, no observamos una relación entre edad y la concentración de los RFA menores que pudiera influir en nuestros resultados.

En segundo lugar, el índice de Charlson-edad fue superior en el grupo EPOC. Tanto la mayor edad como el mayor número de comorbilidades de los pacientes con EPOC probablemente tengan un papel relevante en esta diferencia. En este sentido, se ha demostrado que los pacientes con EPOC tienen un mayor número de comorbilidades asociadas. Recientemente Boyd et al encontraron que al menos la mitad de los pacientes con EPOC mayores de 65 años tienen una media de 3 comorbilidades¹⁶. Además, estas comorbilidades tienen importancia pronóstica. En un estudio español con 135 pacientes hospitalizados por EPOC, el índice de Charlson se asoció de forma significativa a una supervivencia menor¹⁷. En esta misma línea, Martiét al¹⁸ también demuestran que el índice de Charlson es un factor de riesgo para muerte en pacientes que reciben oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Finalmente, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio eran EPOC moderados (GOLD 2). Sin embargo, había un porcentaje elevado de pacientes con corticoides inhalados. La variabilidad en la prescripción farmacológica constituye un tema de actual debate. Un reciente trabajo¹⁹ señala que la prescripción farmacológica de los pacientes con EPOC estable viene determinada no sólo por el FEV₁, sino también por otros parámetros, entre los que se incluyen la calidad de vida relacionada con la salud y la disnea.

La PCR de nuestros pacientes con EPOC estaba elevada de manera similar a lo ya descrito en cohortes previas¹⁵. Este dato reafirma nuestros resultados ya

que al ser una proteína con elevación demostrada en la EPOC nos sirve de control del estudio. En este sentido, sabemos que la inflamación sistémica consiste en una elevación de un número importante de proteínas²⁰ a las que habría que añadir los RFA descritos en el presente trabajo.

Los factores del complemento constituyen el mecanismo efector humoral más importante de la respuesta inmune y es uno de los principales mediadores inflamatorios²¹. Su alteración en la EPOC no había sido descrita hasta el momento y puede reflejar importantes cambios inflamatorios subyacentes no descritos. Estos cambios podrían estar relacionados con los efectos sistémicos de la EPOC. En este sentido sería necesario diseñar un trabajo de investigación que estudiara la relación de esta cascada con la EPOC y sus repercusiones sistémicas en una muestra amplia de pacientes.

Tras un seguimiento de tres meses, los valores de RFA menores no tenían diferencias, sugiriéndose que los niveles de estos mediadores están elevados de manera mantenida. Este fenómeno se ha descrito también para la PCR¹⁵ y su constatación es relevante en relación a las posibles repercusiones sistémicas de su elevación.

En definitiva, los resultados de nuestro estudio parecen indicar que existen diferencias en los valores de estos RFA menores entre los pacientes EPOC y los pacientes fumadores sin obstrucción al flujo aéreo. Este hallazgo puede ser importante en el estudio de la respuesta inflamatoria sistémica en la EPOC, por lo que su relación con la afectación extratorácica y en el pronóstico de la enfermedad deben ser adecuadamente estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agustí AG, Noguera A, Saulea J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21 (2): 347-360.
2. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59 (7): 574-580.
3. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340 (6): 448-54.
4. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (3): 250-255.
5. Weis N, Almdal T. C-reactive protein—can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of

- chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med* 2006; 17 (2): 88-91.
6. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci* 2005; 6B (11): 1045-1056.
 7. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Updated 2007. <http://www.goldcopd.com/>
 8. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959; 2 (5147): 257-266.
 9. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47 (11): 1245-1251.
 10. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133 (6): 1336-1343.
 11. Manual SEPAR de procedimientos Vol. 3. Barcelona: Ed Doyma, 1987.
 12. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15 (2): 81-88.
 13. O'Brien KD, McDonald TO, Kunjathoor V, Eng K, Knopp EA, Lewis K, et al. Serum amyloid A and lipoprotein retention in murine models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(4): 785-790.
 14. Badolato R, Oppenheim JJ. Role of cytokines, acute-phase proteins, and chemokines in the progression of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26 (2): 526-538.
 15. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61(1): 23-28.
 16. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294 (6): 716-724.
 17. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121: 1441-8.
 18. Martí S, Muñoz X, Ríos J, Morell E, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J*. 2006; 27: 689-96.
 19. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (2): 63-70.
 20. Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H, De Souza MM, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax* 2007; 62 (7): 595-601.
 21. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15 (2): 74-80.