

## Valor de la proteína C reactiva según historia de tabaquismo y composición de nicotina y alquitrán

C. E. MARTÍN DE DIEGO, F. J. GÓMEZ DE TERREROS SÁNCHEZ, M. C. CARO DE MIGUEL, J. MEDINA FONT, C. MATESANZ RUIZ, J. GÓMEZ DE TERREROS CARO

*Hospital Central de la Defensa. Madrid*

*C-REACTIVE PROTEIN VALUE RELATED TO A SMOKING HISTORY AND COMPOSITION OF NICOTINE AND TOBACCO TAR*

### RESUMEN

**Introducción:** La PCR se conoce como reactante de fase aguda, pero con los nuevos métodos de análisis ultrasensibles, aparece el concepto de PCR como marcador de inflamación crónica.

En este estudio vamos a investigar si el tabaquismo se comporta como una enfermedad sistémica, ver si existe relación entre los valores de la PCR y el tabaquismo.

**Material y métodos:** Se estudian 762 personas de edad media 41,74 (d.s.10,03) años. 200 eran fumadoras, 344 no fumadoras y 218 exfumadoras.

En la historia de tabaquismo se recoge: marca de tabaco, número de cigarrillos/ día, duración en años del hábito y miligramos de nicotina y alquitrán. En los exfumadores el número de años de abandono tabáquico.

La PCR se determina mediante ensayo Tina – Quant ultrasensible.

Se aplica el programa informático SPSS windows versión 11.0

**Resultados:** Aparecen valores de PCR con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de fumadores y de no fumadores.

Se observa un aumento estadísticamente significativo de la PCR en relación con el número de cigarrillos/ día ( $p \leq 0,001$ ), con los mg de nicotina ( $p = 0,017$ ), con los mg de alquitrán ( $p = 0,020$ ) y con los años de duración del hábito tabáquico ( $p \leq 0,001$ ). Sin embargo, al estudiar la relación entre PCR y años de abandono tabáquico se observa una pendiente negativa de la ecuación de 0,02, pero no es estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** Los niveles de PCR aumentan al incrementarse el consumo de cigarrillos/día, los mg de nicotina, de alquitrán y la duración del hábito.

**PALABRAS CLAVE:** Proteína C reactiva. Tabaquismo. Nicotina. Alquitrán.

### ABSTRACT

**Introduction:** The CRP is known to be an acute phase reactant, but with new high sensitivity assay methods it appears that CRP is also a marker of chronic inflammation.

This study was to investigate whether smoking acts as a systemic disease and to see if there is a relation between CRP values and smoking.

**Material and methods:** 762 persons were studied, with a mean age of  $41.74 \pm 10.03$  years. 200 were smokers, 344 were non-smokers and 218 were ex-smokers.

The following details were noted in the smoking history: cigarette brand, number of cigarettes/day, number of years' smoking and milligrams of nicotine and tar. In the case of ex-smokers, the number of years since giving up smoking was noted.

The CRP was determined using the high sensitive Tina – Quant assay.

Windows SPSS version 11.0 software was used.

**Results:** The CRP values showed statistically significant differences between the smoking and non-smoking groups.

A statistically significant increase in CRP was observed in relation to number of cigarettes/day ( $p \leq 0.001$ ), mg of nicotine ( $p = 0.017$ ), mg of tar ( $p=0.020$ ) and number of years of smoking ( $p \leq 0.0001$ ). However, when analysing the relation between CRP and the number of years since giving up smoking, there was a negative curve of 0.02 in the equation, but this was not of statistical significance.

**Conclusions:** CRP levels rise when there is an increase in number of cigarettes/day, mg of nicotine and tar and years' smoking.

**KEY WORDS:** C-reactive protein. Smoking. Nicotine. Tobacco tar.

*Martín de Diego CE, Gómez de Terreros Sánchez FJ, Caro de Miguel MC, Medina Font J, Matesanz Ruiz C, Gómez de Terreros Caro J. Valor de la proteína C reactiva según historia de tabaquismo y composición de nicotina y alquitrán. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 3-10.*

### INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva (PCR) recibe esta denominación al ser una proteína que se une a los polisacáridos C de la pared de las células neumocócicas, es sintetizada por el hígado después de la estimulación con IL-6, que es producida fundamen-

talmente por los monocitos activados, forma parte de la inmunidad innata que activa la vía clásica del complemento Su peso molecular es próximo a los 120.000 daltons

Hasta ahora, con los métodos disponibles se detectaban valores con un límite aproximadamente inferior de 10 mg/L, con la aparición de métodos de análisis ultrasensibles, es posible deter-

minar valores por debajo de 1 mg/L. La población normal suele estar por debajo de 1 mg/L, pero cuando aparecen infecciones bacterianas, enfermedades inmunitarias o neoplasias, la PCR puede llegar a elevar su concentración 100 veces. Recientemente, valores por encima de 1 mg/L se han considerado valores indicativos de riesgo cardiovascular. Su utilización en la clínica florece desde que se inicia la posibilidad de detectar niveles en sangre inferiores a los 1 mg/L. La *American Colledge of Cardiology/American Heart Association* establece en 1mg/L con nivel de evidencia IIa la frontera del riesgo de padecer un evento cardiovascular, por traducir los valores superiores a esta cifra un estado inflamatorio subclínico (1). Éste es el rango de la PCR en el que se habla de inflamación crónica y es el que surge como un marcador predictivo de riesgo cardiovascular independiente (2-4) en la población general (5-8) y en las personas con edad avanzada (9-11).

La relación entre el consumo de tabaco y el aumento de la PCR ha sido demostrada en varios trabajos (6,12,13). Creemos que el hábito tabáquico genera una reacción inflamatoria inespecífica susceptible de ser objetivada por la determinación de la PCR.

Sin embargo son pocos los estudios que comparan la población fumadora libre de comorbilidad susceptible de elevar la PCR, lo que podría significar un factor de confusión o interacción.

En este trabajo analizamos si existe relación entre los valores de PCR y el tabaquismo en ausencia de otros factores susceptibles de elevar dicha proteína en suero, y su relación con los miligramos de nicotina, de alquitrán, duración del hábito tabáquico y los años de abstinencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El análisis se realiza en una población masculina aparentemente sana de 762 personas formada por personal aeronáutico de diversas compañías aéreas españolas que han pasado el reconocimiento médico laboral a fin de obtener o renovar su licencia profesional de vuelo. El estudio se realizó entre enero de 2002 y octubre de 2003. La población está formada por individuos cuyas edades se sitúan entre los 19 y los 60 años, la media de edad es de 41,74 años, con una desviación típica de 10,03.

**Criterios de inclusión.** Fueron incluidos, todos aquellos individuos que no consumían alcohol y que además no tenían alteraciones, clínicas odontológicas, psiquiátricas, hematológicas y/o bioquímicas, por encima o debajo de rangos considerados normales según los protocolos establecidos por nuestro laboratorio.

**Son criterios de exclusión,** la toma de fármacos como estrógenos, diuréticos, aspirina, Cox II inhibidores, estatinas, padecer alguna alteración clínica, psicológica o dental, o no cumplir con los parámetros de normalidad establecidos.

Se aceptaron como valores normales los comprendidos entre los siguientes rangos:

Leucocitos: (4-10,8)  $10^3$ /microL. Hematíes: (3,6-5,4)  $10^6$ /microL. Hemoglobina: (11,5-16) g/dl, volumen corpuscular medio: (80-99) fl. Glucosa: (76-110) mg/dl. Ácido úrico: (2,3-8) mg/dl. Urea: (17-60) mg/dl. Creatinina: (0,5-1,4) mg/dl. Triglicéridos: (50-180) mg/dl. Colesterol: (110-220) mg/dl. HDL: < 35 mg/dl (factor de riesgo alto). HDL > 60 mg/dl (factor de riesgo negativo). AST: (5-45) U/l. ALT: (5-43) U/l. GGT: (6-69) U/l. PCR: < 6 mg/l. Se realizó una espirometría exigiéndose unos valores para el FEV1 > 80% de la normalidad y FVC de al menos el 90% de los valores de referencia

En la historia de tabaquismo se recoge la marca de tabaco que consumen, el número de cigarrillos al día consumidos y la duración en años del hábito. Según estos datos se calculan los miligramos de nicotina y alquitrán.

En los exfumadores se recoge el número de años de abandono tabáquico.

La PCR se determina mediante ensayo Tina-Quant ultrasensible. Se extrajo una muestra de sangre tras ayuno de 12 horas mediante punción en la vena antebraquial, utilizando el sistema de llenado por vacío Vacutec®. En un tubo con EDTA como diluyente se extrajeron 5 ml. de sangre y mediante autoanalizador Sysmex SF-3000 de Laboratorios Roche, se realizaron las determinaciones analíticas de las series roja y blanca. En dos tubos secos siliconados se extrajeron ocho ml. de sangre total. La fracción de suero correspondiente se extrajo mediante centrifugación a 1.880 g durante diez minutos en centrífuga modelo Kubota KS-2000. Con uno de los tubos se procedió a las determinaciones bioquímicas correspondientes mediante autoanalizador Hitachi-917 de Laboratorios Roche. El suero procedente del segundo tubo se recogió en tubos "ependorff", congelándose a -18° para poder así realizar un nuevo análisis en caso de incidencia. Para la determinación de la PCR se utilizó el test inmunoturbidimétrico ultrasensible, CRP (Latex) US adecuado para autoanalizador Hitachi-917. Consiste el test en que anticuerpos anti-PCR fijados a micropartículas de látex reaccionan con el antígeno de la muestra formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide turbidiméricamente después de la aglutinación.

A los datos recogidos se les aplicó el programa informático SPSS para windows versión 11.0; se trata de estudiar la relación del efecto del tabaco en 3 categorías: fumadores, no fumadores y exfumadores sobre la PCR sérica en mg/L. Primero se realiza un estudio descriptivo de la PCR cuantificada para cada uno de los niveles (fumadores, no fumadores, exfumadores), como índice de tendencia central usamos la media aritmética o la mediana en función de cumplir o no el supuesto de normalidad respectivamente. Como índice de dispersión se utilizó la desviación *standard* (ds) o el rango intercuartil (IQR) en función o no de cumplir o no el supuesto de normalidad. Para comprobar la vulnerabilidad o no del supuesto de normalidad, se empleó la observación gráfica del histograma con la curva normal y/o el test de Kolmogorov-Smirnov, considerándose vulnerado cuando la  $p < 0,005$ . Después se hizo estadística analítica o inferencial realizándose un análisis de la varianza (ANOVA de una vía) o un test de Kruskal-Wallis, en función de vulnerar o no el supuesto de normalidad. Posteriormente se realizaron contrastes múltiples "post-hoc" de T3 de Dunnett.

## RESULTADOS

### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La población resultante de aplicar los criterios de inclusión y de exclusión es de 762 personas, de éstas 200 eran fumadoras, 344 no fumadoras y 218 exfumadoras. La población está formada por individuos cuyas edades se sitúan entre los 19 y los 60 años, la media de edad es de 41,7 años, con una desviación típica de 10.

Como se expresa en la Tabla I, los 200 fumadores fuman una media de 12,29 cigarrillos al día con una desviación típica de 6,45 cigarrillos/día y un intervalo de confianza para la

TABLA I  
ANALÍTICA DESCRIPTIVA

			<i>Estadístico</i>	<i>Error típ.</i>	
CIGDIA(a)	Media		12,29	0,457	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	11,38		
		Límite superior	13,19		
	Media recortada al 5%		12,23		
	Mediana		12,00		
	Varianza		41,722		
	Desv. típ.		6,459		
	Mínimo		1		
Máximo		30			
(a)Cigarrillos/día. Cigarrillos/día consumidos por fumadores					
DURACIÓN	Media		19,840	0,7090	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	18,442		
		Límite superior	21,238		
	Media recortada al 5%		19,661		
	Mediana		20,000		
	Varianza		100,537		
	Desv. típ.		10,0268		
	Mínimo		1,0		
Máximo		40,0			
Duración del hábito tabáquico					
N	Válidos	762			
	Perdidos	0			
Media		1,772			
Desv. típ.		1,5218			
Mínimo		0,1			
Máximo		8,0			
Percentiles	25	0,700			
	50	1,200			
	75	2,300			
PCR media en la población					
TABACO		<i>Estadístico</i>	<i>Error típ.</i>		
PCR	<i>fumador</i>	Media		2,097	0,1202
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,860	
			Límite superior	2,334	
		Media recortada al 5%		1,926	
		Mediana		1,500	
		Varianza		2,891	
		Desv. típ.		1,7002	
	Mínimo		0,3		
	Máximo		8,0		
	<i>exfumador</i>	Media		1,782	0,0992
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,586	
			Límite superior	1,977	
		Media recortada al 5%		1,633	
		Mediana		1,300	
Varianza			2,145		
Desv. típ.			1,4647		
Mínimo		0,2			
Máximo		7,6			
<i>no fumador</i>	Media		1,577	0,0763	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,427		
		Límite superior	1,727		
	Media recortada al 5%		1,415		
Mediana		1,100			

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA I (CONT.)  
ANALÍTICA DESCRIPTIVA

TABACO			Estadístico	Error típ.		
		Varianza	2,004			
		Desv. típ.	1,4157			
		Mínimo	0,1			
		Máximo	7,6			
Medición de la PCR en fumadores, exfumadores y no fumadores						
Nicotina (mg/día)	Media		0,5117	,02040		
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,4714			
		Límite superior	0,5519			
	Media recortada al 5%		0,5083			
	Mediana		0,4500			
	Varianza		0,078			
	Desv. típ.		0,27896			
	Mínimo		0,00			
	Máximo		1,35			
	Alquitrán (mg/día)	Media		6,7676	0,27069	
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	6,2336			
		Límite superior	7,3016			
Media recortada al 5%			6,7156			
Mediana			6,0000			
Varianza			13,702			
Desv. típ.			3,70160			
Mínimo			0,02			
Máximo			18,00			
Resumen del procesamiento de los casos						
	Casos Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nicotina (mg/día)	187	93,5%	13	6,5%	200	100,0%
Alquitrán (mg/día)	187	93,5%	13	6,5%	200	100,0%
Cantidad de nicotina y de alquitrán consumidos						
					Estadístico	Error típ.
EXFUMAD(a)	Media				9,844	,5071
	Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior		8,845	
			Límite superior		10,844	
	Media recortada al 5%				9,394	
	Mediana				8,000	
	Varianza				56,066	
	Desv. típ.				7,4877	
	Mínimo				0,2	
Máximo				35,0		

(a)Exfumadores. Tiempo de abandono tabáquico.

media al 95% entre 11,38 y 13,19. El grupo de fumadores lleva fumando una media de 19,84 años con una desviación típica de 10,02 años y un intervalo de confianza al 95% entre 18,42 y 21,23.

La PCR media de nuestra población es de 1,77 (d.s.1,52), posteriormente estudiamos la PCR en cada uno de los grupos en que hemos dividido la población resultando que la PCR media de los fumadores, exfumadores y no fumadores es de

2,09 mg/L (d.s. 1,70), 1,78 mg/L (d.s. 1,46) y 1,57 (d.s. 1,41) respectivamente.

Se calcula la cantidad de nicotina y de alquitrán consumidos en función de los cigarrillos al día fumados y la marca utilizada. De los 200 fumadores, 13 de ellos lo eran de puros, dada la gran variabilidad de este tipo de tabaco, son desestimados para el cálculo de miligramos de nicotina y de alquitrán, quedando por tanto 187 fumadores.

TABLA II

COMPARACIONES MÚLTIPLES ENTRE FUMADORES, NO FUMADORES Y EXFUMADORES  
Variable dependiente: PCR. T3 de Dunnett

(I) TABACO	(J) TABACO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
fumador	exfumador	,315	,1559	,125	-,058	,689
	no fumador	,520	,1424	,001	,179	,862
exfumador	fumador	-,315	,1559	,125	-,689	,058
	no fumador	,205	,1252	,276	-,095	,505
no fumador	fumador	-,520	,1424	,001	-,862	-,179
	exfumador	-,205	,1252	,276	-,505	,095

\*La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Los 187 fumadores fumaron como media 0,51 mg/día de nicotina con una desviación típica de 0,27 mg/día y un intervalo de confianza al 95% entre 0,47 y 0,55.

El alquitrán consumido por estos fumadores fue de 6,76 mg/día como media, con una desviación típica de 3,70 y un intervalo de confianza al 95% entre 6,23 y 7,30.

El grupo de los 218 ex-fumadores llevaba una media de 9,8 años siendo ex-fumadores con una desviación típica de 7,48 y un intervalo de confianza al 95% entre 8,84 y 10,84.

#### ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se realiza un test estadístico de comparaciones múltiples entre los valores de PCR y los grupos de fumadores, no fumadores y ex-fumadores, resultando valores con diferencias estadísticamente significativas únicamente entre los grupos de los fumadores con los no fumadores (Tabla II y Fig. 1).

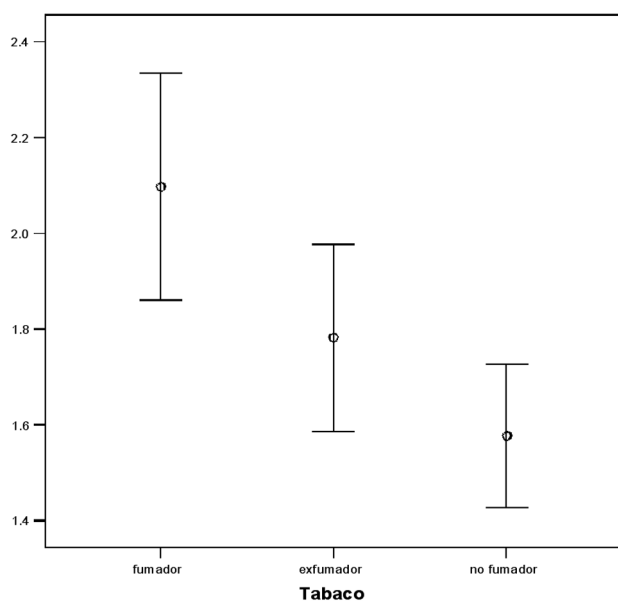


Fig. 1. Intervalos de confianza al 95% del valor de la PCR expresado en mg/L en los grupos de fumadores, exfumadores y no fumadores.

Se produce un aumento estadísticamente significativo de la PCR en relación con los mg de nicotina con un coeficiente de 1,05 ( $p = 0,017$ ); con los mg de alquitrán con un coeficiente de 0,08 ( $p = 0,020$ ) y con los años de duración del hábito tabáquico con un coeficiente de 0,04 ( $p \leq 0,0001$ ) (Tabla III).

Las variables cigarrillos al día consumidos, miligramos de nicotina y miligramos de alquitrán, presentan una relación lineal entre ellas máxima, por aplicación clínica, la variable que elegimos como la más representativa es la de cigarrillos al día (Fig. 2).

Se estudia la relación entre la PCR y el número de cigarrillos/día en los fumadores resultando un aumento de la PCR de 0,07 por cada cigarrillo/día con una  $p < 0,001$ .

Al introducir la edad en la ecuación que relaciona la PCR con los cigarrillos/día se observa que esta relación no se modifica, no varía el coeficiente de cigarrillos/día (0,078 en ambos casos) (Tabla IV).

Al comparar el efecto del número de cigarrillos/día en la PCR y la suma del efecto del número de cigarrillos/día con la duración del hábito tabáquico en la PCR, se observa una corrección en la pendiente de la ecuación de 0,076 a 0,069 en función de la duración del tabaquismo. La duración afectaría en esta ecuación en 0,034 mg/L de PCR por cada año de duración del hábito (Tabla V).

Al estudiar la relación entre la PCR y los años de abandono tabáquico se observa una pendiente negativa de 0,002, pero no es estadísticamente significativa (Tabla VI).

#### DISCUSIÓN

La PCR es un buen marcador de inflamación ya que forma parte de la reacción inflamatoria inespecífica, y su persistencia es indicador de la acción proinflamatoria que posee y que contribuye a perpetuar el daño iniciado (14). Como marcador tiene la ventaja adicional de ser su valor muy estable, permitir el almacenamiento largo tiempo, tener prolongada vida media, ausencia de variación diurna, y un aceptable costo (15)

La PCR viene sirviendo como diagnóstico de procesos inflamatorios e incluso de monitorización de éstos. Podemos llegar a encontrar niveles aumentados hasta 100 veces superiores en los procesos agudos como artritis, fiebre reumática y otras enfermedades autoinmunes (síndrome de Reiter, enfermedad de Crohn, vasculitis, lupus eritematoso diseminado,

TABLA III

RELACIÓN DE LA PCR CON LOS MILÍGRAMOS DE NICOTINA, DE ALQUITRÁN Y CON LA DURACIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO

Modelo	Coeficientes no estandarizados	Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.		
1	(Constante)	1,568	0,255	6,137	0,000
	Nicotina (mg/día)	1,055	0,439		
1	(Constante)	1,580	0,255	6,198	0,000
	Alquitrán (mg/día)	7,789E-02	0,033		
1	(Constante)	1,276	0,260	4,913	0,000
	DURACIÓN	4,141E-02	0,012		

a Variable dependiente: PCR.

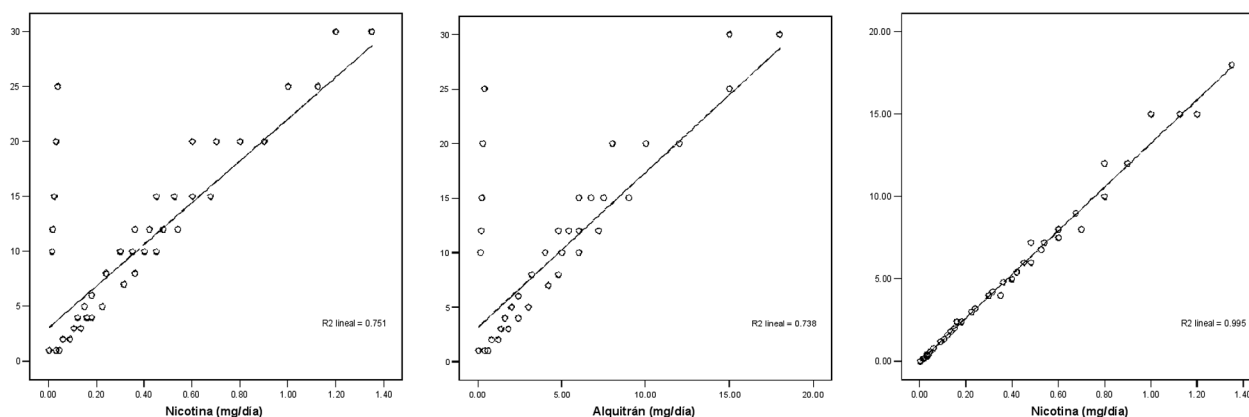


Fig. 2. Relación miligramos de nicotina, miligramos de alquitrán y cigarrillos/día.

TABLA IV

RELACIÓN PCR VS. CIGARRILLO/DÍA CON Y SIN EDAD

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	-0,469	0,531		-0,884	0,378
	cig/día	0,078	0,017	0,298	4,505	0,000
	edad	0,038	0,011	0,225	3,407	0,001
1	(Constante)	1,143	0,248		4,608	0,000
	cig/día	0,078	0,018	0,295	4,347	0,000

a Variable dependiente: PCR

etc.), infarto pulmonar, rechazo de transplantes, traumatismos, infecciones bacterianas (urinarias, tuberculosis, etc.), cáncer, enfermedades periodontales, cardiovasculares (6) y menos elevadas en la demencia. (9).

La aparición de técnicas de determinación ultrasensibles han hecho posible la detección de concentraciones de PCR

menores a 1 mg/L (17,18), siendo éste el límite considerado hoy día delimitador de las poblaciones susceptibles de ser portadoras de enfermedad inflamatoria subclínica latente (1).

En este sentido, *The Centers for Diseases Control and Prevention and the Am Heart Association* (1), tras el estudio de 40.000 personas establecen tres puntos de corte para el

TABLA V

## RELACIÓN PCR. CIGARRILLO/DÍA Y DURACIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	1,143	0,248		4,608	0,000
	CIGDIA	7,769E-02	0,018	0,295	4,347	0,000
2	(Constante)	0,566	0,310		1,826	0,069
	CIGDIA	6,922E-02	0,018	0,263	3,900	0,000
	DURACIÓN	3,431E-02	0,011	0,202	3,001	0,003

a Variable dependiente: PCR

TABLA VI

Marca	Alquitrán (mg)	Nicotina (mg)	Exposición diaria a alquitrán (mg)
Winston	12	0,9	133
Chesterfield	12	0,9	133
Camel Lights	8	0,7	114
Camel	12	0,9	133
Coronas	12	0,9	133
Marlboro	12	0,9	133
Fortuna	12	0,9	133
LM Lights	8	0,6	133
Dunhill	12	1,1	109
Puros			
Marlboro Lights	8	0,6	133
Habanos	12	0,8	150
Ducados	12	0,8	136
BN	9	0,7	128
Nobel Ultralights	2	0,9	100
Lucky	12	0,9	133
Puros pequeños			
Celtas	12	0,8	150
Nobel	9	0,7	128
R1 Mínima	0,7	0,07	100
Silk Cut	0,3	0,03	100

riesgo de enfermedad cardiovascular según la tasa de PCR en sangre testigo de un estado inflamatorio subclínico, los de bajo riesgo (< 1 mg/L), riesgo medio (1 a 3 mg/L) y riesgo alto (> 3 mg/L).

Con respecto a la media de la PCR en las tres poblaciones se percibe la PCR media de la población global como de 1,77 mg/L (d.s. 1,52). En la literatura aparecen descritos valores para la población general, fumadora y no fumadora muy similares a los nuestros. Así Macy y Chenillot, estudian una cohorte de 1.151 varones y 996 mujeres, y el 90% de sus valo-

res de PCR son de 1,69 mg/L y el 95% de 2,87 mg/L (19,20).

Word (21) sitúa en un nivel inferior a 1,83 mg/L en la población normal y Erlandsen (22) publica una media de referencia para ambos sexos de 0,98 mg/L. Recientemente Aziz (23), establece para los adultos sanos una concentración media de 0,94 mg/L con un intervalo de 0 a 6,9 mg/L. Como vemos las cifras se acercan bastante a las descritas en el estudio que sin duda ha sido más exigente a la hora de definir la normalidad. En las publicaciones citadas no se hace referencia a si la población era fumadora o no fumadora ni consta si los exámenes contaban con estudio clínico y psicológico tan completo, por lo que sus poblaciones pueden esconder otras causas susceptibles de ser invocadas como responsables de elevaciones de la PCR. Creemos que tras el análisis de lo descrito nuestras determinaciones se encuentran en límites que pueden ser aceptados para una población general aceptablemente sana y anular el sesgo que supone que nuestra población sea exclusivamente masculina.

Para los no fumadores, los valores de PCR fueron de 1,57 mg/L (d.s. 1,41). En la población exfumadora las cifras han sido de 1,78 mg/L (d.s. 1,46), esta cifra no muestra diferencias significativas con el grupo de fumadores. Al estudiar la PCR y los años de abandono de tabaquismo se observa una pendiente negativa no significativa. A nuestro juicio la situación de exfumador exige un tratamiento diferenciado, susceptible de ser analizado de forma independiente teniendo en cuenta variables no contempladas en el actual análisis.

La población fumadora presenta valores medios de PCR de 2,09 mg/L (d.s. 1,7) con aumento significativo con respecto a la población no fumadora. En la literatura se describen estudios que detectan niveles superiores de PCR en la población fumadora con respecto a la no fumadora (6,12) y que este incremento está en relación directa con el número de paquetes años (13), estos resultados refuerzan nuestra hipótesis de que el tabaco provoca una inflamación subclínica en ausencia de otros factores desencadenantes.

Al realizar un test estadístico de comparaciones múltiples entre los valores de PCR y los grupos de fumadores, no fumadores y exfumadores, los valores encontrados demuestran que sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de los fumadores con los no fumadores, es decir, si existen diferencias entre los valores de PCR de las personas que fuman y los valores de la PCR de las personas que no fuman.

En la historia de tabaquismo se recoge la marca de tabaco que consumen, el número de cigarrillos al día consumidos y la duración en años del hábito. Según estos datos se calculan los miligramos de nicotina y alquitrán consumidos.

Como hemos señalado antes, existe una relación entre el aumento de la PCR y el número de cigarrillos al día, los miligramos de alquitrán y los miligramos de nicotina consumidos.

La relación entre la PCR y el número de cigarrillos/día en los fumadores resulta tal que se produce un aumento de la PCR de 0,07 por cada cigarrillo/día con una  $p < 0,001$ , esta relación se ve fortalecida como no podía ser de otra manera por la duración del hábito tabáquico que refuerza aún más la sinergia proinflamatoria del número de cigarrillos-día/dura-

ción del hábito tabáquico siendo este último el factor más determinante.

Es obvio que la relación miligramos de nicotina y miligramos de alquitrán presentan una relación lineal con la elevación de la PCR, aunque menor que las del número de cigarrillos/día, como queriendo significar que su efecto es sinérgico.

A todo esto, se debe sumar el factor edad como elevador de la PCR. Se reconoce en la literatura que el factor edad influye en la elevación de la PCR. Hutchinson (15) admite que los valores de PCR tienden a doblarse con la edad. Nosotros al introducir a edad como factor independiente nos sorprendimos al comprobar que no afecta a la ecuación número de cigarrillos-día.

## Bibliografía

- Pearson TA, Mensah GA, Alexander WR, "Inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professional from the Centres for Disease Control and Prevention and the Am Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- Yeh ETH, Willerson JT. La proteína C reactiva alcanza la mayoría de edad: El uso de los marcadores de la inflamación en cardiología. *Circulation* 2003; 107: 370-2.
- Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-Reactive Protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assesment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109 (11): 1349-53.
- Maksimowicz-McKinnon K, Bhatt DL, Calabrese LH. Recent advances in vascular inflammation: C-reactive protein and other inflammatory biomarkers. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16 (1): 18-24.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; 340: 448-54.
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP. Associations of elevated interleukin-6 and C-Reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-12.
- Gómez Gerique JA. Inflamación, hemostasia y enfermedad coronaria. La proteína C reactiva y el dímero D como marcadores del proceso de la arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 2002; 14 (5): 242-57.
- Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological application. *Clin Chem* 1997; 43: 52-8.
- Cesari M, Penninx B, Newman AB. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2317.
- Strandberg TE, Tilvis RS. C-Reactive Protein, cardiovascular Risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2000; 20: 1057.
- Clark GH, Fraser CG. Biological variation of acute phase proteins. *Ann Clin Biochem* 1993; 30 (Pt 4): 373-6.
- Danesh J, Murt J, Wong HK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary haecart disease and acute phase protein. *Eur Heart J* 1999; 20: 954-9.
- Matesanz Ruiz C, Gutiérrez Ortega C, Caro de Miguel MC, Ariñez Fernández C, Medina Font J, Maldonado Sanz JA. Descripción del valor de la Proteína C Reactiva según historia de Tabaquismo. . *Prevención del Tabaquismo*. 2004; 6: 157.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, prevastatin and the risk of coronary events after myocardial Infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol levels. Cholesterol and recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
- Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys M. Immunoradiometric assay of circulating C- protein: related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-8.
- Young B, Gleeson M, Cripps AV. C-reactive protein: A critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-24.
- Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of Cardiovascular Disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-7.
- Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43: 52-8.
- Chenillot O, Henry J, Steinmetz J, et al. High sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1003-11.
- Siest G, Visvikis S, Herbeth B, et al. Objectives design and recruitment of familial and longitudinal Cohort for studying gene-environment interactions in the field of cardiovascular risk: the Stanislas cohort. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 35-42.
- Word WG, Ludemam J, Mitursch R, Heimrich J, Maass R, Frick U. Evaluation of a sensitive immunoluminometric assay for the determination of C - reactive protein ( CRP ) in serum and plasma and the establishment of referente range for differnt group subjects. *Clin Lab* 2000; 46: 131-40.
- Erlandsen EJ, Randers E. Scand J Referent interval for serum C- reactive protein in healthy blood donors using the Dade Behring N Latex CRP mono assay. *Clin Lab Invest* 2000; 60: 37-43.
- Aziz N, Fahey JL, Detels R, Butch AW. Analytical performance of a highly sensitive C reactive protein based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 652-7.