

Original

## Alto valor de la combinación de la concentración sérica de proteína C reactiva y la puntuación BODE para la predicción de la mortalidad en pacientes con EPOC estable

Shih-Feng Liu<sup>a,b,\*</sup>, Chin-Chou Wang<sup>a</sup>, Chien-Hung Chin<sup>a</sup>, Yung-Che Chen<sup>a</sup> y Meng-Chih Lin<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung Medical Center, Taiwan, China<sup>b</sup> Chang Gung University College of Medicine, Taiwan, China

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de diciembre de 2010

Aceptado el 18 de abril de 2011

## Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Puntuación BODE

Proteína C reactiva

## RESUMEN

**Introducción:** Tanto la puntuación BODE (índice de masa corporal, grado de obstrucción del flujo aéreo, disnea funcional y capacidad de ejercicio) como la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) son variables pronósticas validadas de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El objetivo del presente estudio fue investigar el valor predictivo de la combinación de la concentración sérica de PCR y la puntuación BODE para la mortalidad en pacientes con EPOC.

**Pacientes y métodos:** Se evaluó una cohorte de 114 pacientes con EPOC, clínicamente estables, en busca de las variables pronósticas de mortalidad longitudinal. Las variables incluyeron edad, sexo, tabaquismo actual, paquetes-año, presión inspiratoria/espiratoria máxima, puntuación BODE (*body mass index, degree of airflow obstruction, functional dyspnea, and exercise capacity*), concentración sérica de PCR y fibrinógeno. Las variables pronósticas se evaluaron mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba del *log-rank*.

**Resultados:** La concentración sérica de PCR ( $p = 0,005$ ;  $CR = 1,042$ ; IC del 95% = 1,019-1,066) y la puntuación BODE ( $p = 0,032$ ;  $CR = 1,333$ ; IC del 95% = 1,025-1,734) fueron variables pronósticas independientes de la supervivencia en el análisis multivariante. Las tasas de supervivencia acumulativas de los pacientes con EPOC se clasificaron desde las peores hasta las mejores del modo siguiente: concentración sérica de PCR >3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR >3 mg/l y cuartil 1-2; concentración sérica de PCR ≤3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR ≤3 mg/l y cuartil 1-2 ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La concentración sérica de PCR y la puntuación BODE son variables pronósticas independientes de la supervivencia en pacientes con EPOC estable. La combinación de la concentración sérica de PCR y la puntuación BODE posee el mayor valor predictivo en la práctica clínica.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### High Value of Combined Serum C-Reactive Protein and BODE Score for Mortality Prediction in Patients with Stable COPD

## ABSTRACT

**Introduction:** Both BODE score (body mass index, degree of airflow obstruction, functional dyspnea, and exercise capacity) and serum C-reactive protein (CRP) are validated predictors of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study is to investigate the predictive value of combined serum CRP and BODE score for mortality in COPD patients.

**Patients and methods:** A cohort of 114 clinically stable COPD patients was assessed for predictors of longitudinal mortality. Variables included age, gender, current smoking status, pack-years, maximal inspiratory/expiratory pressure, BODE score (body mass index, degree of airflow obstruction, functional dyspnea, and exercise capacity), serum CRP, and fibrinogen. Predictors were assessed by Cox proportional hazards regression model. Survival was estimated by Kaplan-Meier method and log-rank test.

**Results:** Serum CRP ( $P = 0.005$ ;  $HR = 1.042$ ; 95%  $CI = 1.019-1.066$ ) and BODE score ( $P = 0.032$ ;  $HR = 1.333$ ; 95%  $CI = 1.025-1.734$ ) were independent predictors of survival in the multivariate analysis. The cumulative

## Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

BODE score

C-reactive protein

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mengchih@adm.cgmh.org.tw (S.-F. Liu).

survival rates of COPD patients were sorted from the worst to the best as following: serum CRP >3 mg/L & quartile 3-4; serum CRP >3 mg/L & quartile 1-2; serum CRP ≤3 mg/L & quartile 3-4; serum CRP ≤3 mg/L & quartile 1-2 ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** Serum CRP and BODE score are independent predictors of survival in stable COPD patients. Combination of serum CRP and BODE score has higher predictive value in clinical practice.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso inflamatorio, caracterizado por una limitación progresiva de flujo aéreo y la destrucción del parénquima<sup>1</sup>. Esta enfermedad no sólo afecta al pulmón sino que también produce efectos sistémicos sustanciales<sup>2</sup>. La proteína C reactiva (PCR) es un importante marcador de inflamación sistémica que refleja la carga sistémica total de inflamación<sup>3</sup>. Se ha demostrado que su concentración es alta en pacientes con EPOC estable<sup>4</sup> y durante las exacerbaciones<sup>5</sup>. También es una variable pronóstica de la hospitalización y la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica<sup>6</sup>. Un aumento de su concentración puede predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC<sup>7</sup>. En dos estudios epidemiológicos<sup>8,9</sup> se ha demostrado que el aumento de su concentración se asocia independientemente con la mortalidad global y cardiovascular en pacientes con la enfermedad y grados leves o moderados de obstrucción de las vías respiratorias.

Celli et al<sup>10</sup> propusieron el índice BODE, un parámetro multidimensional que incluye el *body mass index* (B, índice de masa corporal), el *degree of airflow obstruction* (O, grado de obstrucción del flujo aéreo), la *functional dyspnea* (D, disnea funcional) y la *exercise capacity* (E, capacidad de ejercicio). Se describió que era superior al volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) para reflejar la gravedad de la EPOC, y es eficaz en la predicción de la mortalidad en pacientes con la enfermedad<sup>10</sup>. En esta población de pacientes también se ha descrito que la puntuación BODE es aplicable a la predicción de la necesidad de hospitalización de un individuo<sup>11</sup>, determinando los cambios funcionales pulmonares del seguimiento en la rehabilitación pulmonar<sup>12</sup> y la aplicación transbroncoscópica de válvulas de una vía<sup>13</sup>, con una predicción de la supervivencia después de cirugía de reducción del volumen pulmonar<sup>14</sup>, y reflejando la modificación de la enfermedad<sup>15</sup>.

En la práctica clínica es previsible que la combinación de las cifras de concentración sérica de PCR y la puntuación clínica BODE sea un mejor predictor de supervivencia entre pacientes con EPOC, porque la PCR sérica es un importante marcador inflamatorio sistémico y la puntuación BODE es un parámetro clínico de mucha utilidad para pacientes con la enfermedad. El objetivo del presente estudio fue determinar el valor predictivo de la concentración sérica de PCR combinada con la puntuación BODE de la mortalidad en estos pacientes con EPOC estable.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Efectuamos un estudio prospectivo para seleccionar a pacientes con EPOC clínicamente estable y registrar sus características para identificar las variables pronósticas de mortalidad longitudinal. Las variables incluyeron edad, sexo, tabaquismo actual, paquetes-año, presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima, gravedad de la EPOC, escala modificada de disnea del Medical Research Council (MMRC), índice de masa corporal, capacidad de difusión, prueba de la marcha de 6 min (PM6M), concentración sérica de PCR, concentración sérica de fibrinógeno y puntuación BODE.

### Individuos del estudio

El estudio fue aprobado por el comité de investigación del Chang Gung Memorial Hospital, que también proporcionó financiación. Entre abril de 2005 y julio de 2006, a partir de la clínica ambulatoria de la Division of Pulmonary Medicine, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, un hospital de 2.300 camas de asistencia primaria y un centro de referencia terciaria de Taiwán (China), se seleccionó consecutivamente un total de 125 pacientes con una gravedad variable de los síntomas de EPOC. Estos pacientes se sometieron a espirometría y determinaciones del volumen pulmonar tras las recomendaciones publicadas por la American Thoracic Society y en función de referencias estándar<sup>16</sup>. Cada paciente EPOC reclutado tenía más de 40 años de edad y había sido un gran fumador, con antecedentes de tabaquismo de al menos 10 paquetes-año. El diagnóstico de EPOC se estableció en función de la anamnesis, la exploración física y los datos espirométricos del paciente indicativos de un cociente posbroncodilatador del VEMS: capacidad vital forzada (CVF) de menos de 0,7 y una reversibilidad mediante broncodilatador inhalado del VEMS <15%<sup>1</sup>.

En los pacientes seleccionados se excluyeron otras causas de limitación del flujo aéreo, como tuberculosis pulmonar, asma bronquial, bronquiectasias e insuficiencia cardíaca, revisando las radiografías de tórax y las historias clínicas. También se excluyó a los pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiovascular, como enfermedad de la arteria coronaria, vasculopatía periférica o enfermedad vascular cerebral. Tras 6 semanas de tratamiento apropiado, se incluyó a los pacientes EPOC clínicamente estable; para ellos, se efectuó el cálculo del índice BODE y la determinación de la concentración sérica de PCR. Los pacientes que experimentaron una exacerbación de la EPOC (p. ej., fiebre, aumento del esputo purulento o disnea) u hospitalizados por cualquier razón durante el período de tratamiento de 6 semanas se excluyeron del estudio. Tras su incorporación, los pacientes fueron seguidos aproximadamente cada 3 meses a partir de las historias y la información informatizada. Si un paciente se perdió para el seguimiento de nuestro hospital, el asistente de investigación se comunicó con él o su familia y adquirió la información sobre mortalidad mediante entrevista por teléfono. Los datos finales del estudio se recogieron el 7 de agosto de 2008. Durante el período de seguimiento, la mortalidad por cualquier causa se utilizó como variable analizada.

### Determinación de la PCR

Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas mientras los pacientes permanecían en reposo, antes de efectuar cualquier otro examen. Las concentraciones de PCR se determinaron con un inmunoanálisis de alta sensibilidad. La sensibilidad analítica de este análisis era de 0,1 mg/l, y el intervalo de determinación era de 0,1-20 mg/l. Dividimos a los pacientes EPOC en dos subgrupos con un valor de corte inicial de la concentración de PCR >3 mg/l o ≤3 mg/l, porque en estudios publicados sobre medicina cardiovascular<sup>17,18</sup> y en la cohorte EPOC descrita por Dahl et al<sup>9</sup> se ha demostrado previamente que este valor es un determinante de la supervivencia del paciente.

## Evaluación con el índice BODE

A cada paciente se le asignó una puntuación BODE, que se calculó utilizando un modelo empírico según lo descrito previamente<sup>10</sup>. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso del paciente en kilogramos dividido por la estatura al cuadrado en metros<sup>1</sup>. El grado de obstrucción del flujo aéreo se determinó mediante el VEMS<sup>19</sup>, la disnea se determinó utilizando la escala de disnea MMRC<sup>20</sup> y la capacidad de ejercicio se determinó mediante la distancia que el paciente pudo andar en 6 min (PM6M)<sup>21</sup>. Por cada valor del VEMS, escala de disnea MMRC y PM6M, cada paciente recibió puntos que variaron de 0 a 3; para el índice de masa corporal, cada paciente recibió 0 o 1 punto<sup>10</sup>. Se sumaron los puntos de cada componente del índice BODE, de modo que la puntuación varió entre 0 y 10 puntos para cada paciente. Además, la puntuación BODE se clasificó en cuartiles según lo descrito previamente: el cuartil 1 incluyó a pacientes con una puntuación de 0-2; el cuartil 2, 3-4 puntos; el cuartil 3, 5-6 puntos; y el cuartil 4, 7-10 puntos<sup>10</sup>.

## Análisis estadísticos

Las variables continuas se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas se presentan como números absolutos y porcentajes. La relación entre el cuartil BODE y los pacientes con una concentración sérica de PCR  $>3$  mg/l y  $\leq 3$  mg/l se analizó mediante una prueba no paramétrica. La diferencia en las puntuaciones BODE entre pacientes con una concentración sérica de PCR  $>3$  mg/l y  $\leq 3$  mg/l se evaluó utilizando la prueba de la t de Student. Para identificar los factores pronósticos más significativos de supervivencia y calcular los cocientes de riesgo (CR) de mortalidad y los intervalos de confianza (IC) del 95% se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Las variables cuyos valores de p fueron  $<0,05$  en el análisis univariante se analizaron adicionalmente en un análisis multivariante. La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier con una prueba del *log-rank*. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de dos colas  $<0,05$ . Los análisis estadísticos se efectuaron utilizando el programa estadístico SPSS (versión 13.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## Resultados

### Características de los participantes en el estudio

Inicialmente seleccionamos a 125 pacientes para el presente estudio. Sin embargo, 6 de ellos fueron excluidos debido a la exacerbación de los síntomas o a la hospitalización durante el período de observación inicial de 6 semanas; de los 119 incluidos en el estudio, no pudo obtenerse información sobre mortalidad en otros 5 porque habían cambiado de domicilio o de número de teléfono o por la falta de cooperación del paciente o su familia. Por tanto, en el análisis final incluimos un total de 114 pacientes. En la *tabla 1* se describen las características de los participantes en el estudio.

### Correlación entre la concentración sérica de PCR y la puntuación BODE

No hubo diferencias significativas en las puntuaciones BODE entre pacientes cuya concentración sérica de PCR era  $\leq 3$  mg/l y aquellos en los que era  $>3$  mg/l (3,11 frente a 3,34;  $p=0,62$ ). El análisis no paramétrico tampoco demostró una correlación entre el cuartil BODE y la concentración sérica de PCR ( $p=0,87$ ).

**Tabla 1**

Características de los 114 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica clínicamente estable

Característica	Media $\pm$ DE
Edad (años)	69,6 $\pm$ 10,3
Hombres (%)	111/114 (97,4)
Antecedentes de tabaquismo (paquetes-año)	57,6 $\pm$ 31,9
Tabaquismo actual (%)	37/114 (32,5)
CVF (% del valor de referencia)	71,6 $\pm$ 19,2
VEMS/CVF (%)	54,0 $\pm$ 11,5
VEMS (% del valor de referencia)	53,2 $\pm$ 21,4
Gravedad EPOC según clasificación de la iniciativa GOLD	
Leve/moderada/grave/muy grave	11//49/37/17
Escala de disnea MMRC <sup>a</sup>	
0-2/3-4	71/43
Distancia recorrida en 6 min (m)	402,4 $\pm$ 111,1
Índice de masa corporal (IMC) <sup>b</sup>	23,5 $\pm$ 3,6
Puntuación BODE <sup>c</sup>	3,2 $\pm$ 2,3
Cuartil 1/2/3/4	51/26/25/12
Concentración sérica de PCRas	6,0 $\pm$ 1,4
$\leq 3$ mg/l / $>3$ mg/l (mediana/límites)	96/18 (1,5, 0,16-2,92 frente a 5,54, 3,1-98,4) mg/l
Fibrinógeno sérico	308,6 $\pm$ 78,3
Presión inspiratoria máxima (mmHg)	-55,2 $\pm$ 6,6
Presión espiratoria máxima (mm Hg)	98,5 $\pm$ 3,2
DLCO (%)	72,2 $\pm$ 24,1

CVF: capacidad vital forzada; VEMS: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BODE: body mass index (B, índice de masa corporal), degree of airflow obstruction (O, grado de obstrucción del flujo aéreo), functional dyspnea (D, disnea funcional) y exercise capacity (E, capacidad de ejercicio); MMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council; PM6M: prueba de la marcha de 6-min; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

<sup>a</sup> Las puntuaciones de la escala modificada de disnea del Medical Research Council (MMRC) pueden variar de 0 a 4, indicando una puntuación de 4 que el paciente experimenta demasiada disnea para salir de casa o experimenta disnea cuando se viste o se desnuda.

<sup>b</sup> El índice de masa corporal se calcula como el peso en kilogramos dividido por la estatura al cuadrado en metros.

<sup>c</sup> Cuartil 1 referido a la puntuación BODE de 0 a 2, cuartil 2 referido a la puntuación de 3 a 4, cuartil 3 referido a la puntuación de 5 a 6, y cuartil 4 referido a la puntuación de 7 a 10.

### Variable predictora de la supervivencia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En el análisis univariante se demostró que parámetros como edad, VEMS/CVF, escala de disnea MMRC, PM6M, concentración sérica de PCR, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), presión inspiratoria máxima (PIM) y puntuaciones BODE se asociaron significativamente con la mortalidad (*tabla 2*). Sin embargo, a pesar de tratar la concentración sérica de PCR con datos brutos o dividida por categorías y de tratar la puntuación BODE como una variable continua o dividida en categorías de cuartil, el análisis multivariante demostró que la concentración sérica de PCR y las puntuaciones BODE fueron variables pronósticas independientes de mortalidad (*tabla 3*). Una concentración sérica de PCR  $>3$  simultánea con una puntuación BODE en el cuartil 3-4 predijo una mayor mortalidad que cualquiera de ambos factores solo o en ausencia de ambos en pacientes con EPOC clínicamente estable (*tabla 4*).

### Supervivencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Durante los períodos del presente estudio, fallecieron 17 (14,9%) pacientes (17/114). En pacientes con EPOC clínicamente estable y una concentración sérica de PCR  $>3$  mg/l se identificó una menor tasa de supervivencia acumulativa que en aquellos con un valor

**Tabla 2**

Análisis univariante de los factores pronósticos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Variables	Odds ratio o Exp (B) <sup>a</sup>	IC del 95%	Valor de p
Edad (años)	1,07	1,008-1,125	0,03
Tabaquismo actual	1,35	0,436-1,422	0,61
Paquetes-año	0,99	0,969-1,007	0,22
VEMS/CVF (%)	0,95	0,908-1,000	0,05
VEMS (% de valor de referencia)	0,99	0,966-1,017	0,49
Gravedad de la EPOC según iniciativa GOLD (estadio I-II frente a III-IV)	1,26	0,479-3,314	0,60
Escala de disnea MMRC <sup>b</sup> (3-4 frente a 0-2)	3,12	1,15-8,439	0,03
IMC <sup>c</sup>	0,91	0,787-1,057	0,22
DLCO (%)	0,97	0,947-0,990	0,004
Concentración sérica de PCRas (>3 frente a ≤3 mg/l)	4,82	1,554-14,96	0,006
Concentración sérica de PCRas	1,04	1,019-1,065	<0,001
Fibrinógeno sérico	1,003	0,997-1,009	0,31
PIM	0,99	0,987-1,000	0,04
PEM	0,99	0,975-1,004	0,16
PM6M (m)	0,995	0,992-0,999	0,02
Puntuación BODE	1,31	1,074-1,598	0,008
Puntuación BODE en cuartiles 3-4 frente a 1-2 <sup>d</sup>	3,02	1,147-7,935	0,025

VEMS: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BODE: body mass index (B, índice de masa corporal), degree of airflow obstruction (O, grado de obstrucción del flujo aéreo), functional dyspnea (D, disnea funcional) y exercise capacity (E, capacidad de ejercicio); IC: intervalo de confianza; MMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council; PM6M: prueba de la marcha de 6 min; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

<sup>a</sup> Regresión logística en el programa SPSS.

<sup>b</sup> Las puntuaciones de la escala modificada de disnea del Medical Research Council (MMRC) pueden variar de 0 a 4, indicando una puntuación de 4 que el paciente experimenta demasiada disnea para salir de casa o experimenta disnea cuando se viste o se desnuda.

<sup>c</sup> El índice de masa corporal se calcula como el peso en kilogramos dividido por la estatura al cuadrado en metros.

<sup>d</sup> Cuartil 1 referido a la puntuación BODE de 0 a 2, cuartil 2 referido a la puntuación de 3 a 4, cuartil 3 referido a la puntuación de 5 a 6, y cuartil 4 referido a la puntuación de 7 a 10.

≤3 mg/l ( $p=0,003$ ) (fig. 1). En el subgrupo con una concentración de PCR >3 mg/l se evidenció una tasa de mortalidad del 27% (12/44) durante el período de estudio. En comparación, en el grupo con valores ≤3 mg/l la tasa de mortalidad fue del 6,3% (4/63). En

**Tabla 3**

Análisis multivariante de los factores pronósticos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable

Variables	Valor de p	Odds ratio Exp (B) <sup>a</sup>	IC del 95%
<b>Modelo 1</b>			
Puntuación BODE	0,032	1,333	1,025-1,734
Concentración sérica de PCRas <sup>b</sup>	<0,001	1,042	1,019-1,066
<b>Modelo 2</b>			
Puntuación BODE <sup>c</sup> en el cuartil 3-4 frente a 1-2	0,028	3,04	1,130-8,188
Concentración sérica de PCRas >3 frente a ≤3 mg/l	0,005	5,15	1,654-16,601

BODE: body mass index (B, índice de masa corporal), degree of airflow obstruction (O, grado de obstrucción del flujo aéreo), functional dyspnea (D, disnea funcional) y exercise capacity (E, capacidad de ejercicio); PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Regresión logística en el programa SPSS.

<sup>b</sup> Los datos brutos se analizarán como variables continuas.

<sup>c</sup> La puntuación BODE se subdividió adicionalmente en cuartiles del modo siguiente: cuartil 1: 0-2; cuartil 2: 3-4 puntos; cuartil 3: 5-6 puntos, y cuartil 4 = 7-10 puntos<sup>2</sup>.

**Tabla 4**

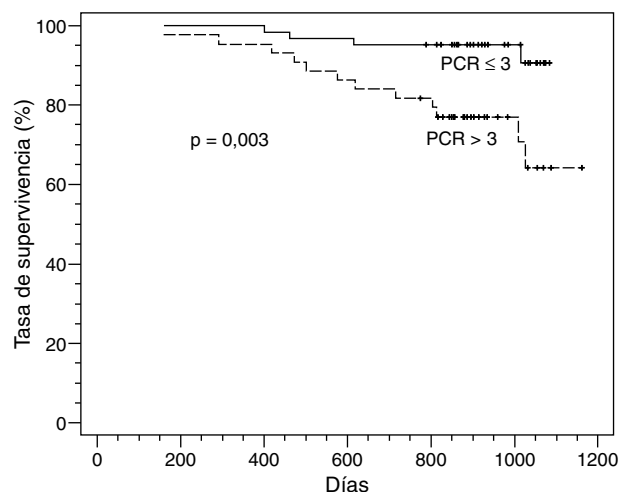
Combinación de una concentración sérica de PCR >3 y una puntuación BODE en el cuartil 3-4: Valor predictivo de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable

Variables	Valor de p	Odds ratio Exp (B) <sup>a</sup>	IC del 95%
Concentración sérica de PCRas >3 mg/l y puntuación BODE en el cuartil 3-4 (no ajustada)	<0,001	6,91	2,565-18,599
Concentración sérica de PCRas >3 mg/l y puntuación BODE en el cuartil 3-4 (tras el ajuste) <sup>b</sup>	0,039	3,91	1,074-14,221

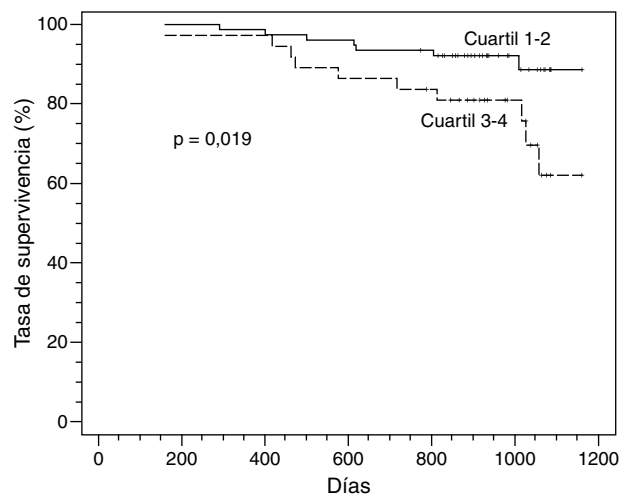
BODE: body mass index (B, índice de masa corporal), degree of airflow obstruction (O, grado de obstrucción del flujo aéreo), functional dyspnea (D, disnea funcional) y exercise capacity (E, capacidad de ejercicio); PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Regresión logística en el programa SPSS.

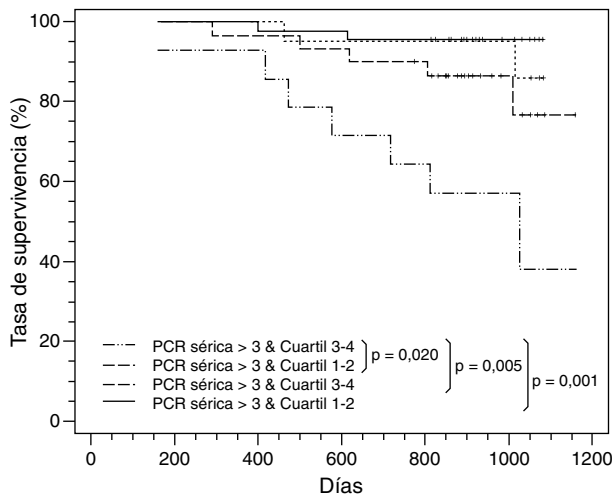
<sup>b</sup> Análisis de regresión de Cox tras el ajuste para las covariantes con un valor de  $p<0,005$  en el análisis univariante, incluida la edad, VEMS/CVF, escala de disnea MMRC, DLCO, PIM y PM6 M.



**Figura 1.** En pacientes con EPOC clínicamente estable cuya concentración sérica de PCR era >3 mg/l se evidenció una menor tasa de supervivencia acumulada que en aquellos con valores ≤3 mg/l ( $p=0,003$ ).



**Figura 2.** En pacientes con EPOC clínicamente estable con puntuaciones BODE en el cuartil 3-4 se evidenció una menor tasa de supervivencia acumulada que en aquellos con una puntuación en el cuartil 1-2 ( $p=0,02$ ).



**Figura 3.** Las tasas de supervivencia acumulada de los pacientes con EPOC se clasificaron desde las peores hasta las mejores del modo siguiente: concentración sérica de PCR > 3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR > 3 mg/l y cuartil 1-2; concentración sérica de PCR ≤ 3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR ≤ 3 mg/l y cuartil 1-2 ( $p < 0,001$ ).

pacientes con una puntuación BODE en el cuartil 3-4 se evidenció una menor tasa de supervivencia acumulada que en aquellos con una puntuación BODE en el cuartil 1-2 ( $p = 0,02$ ) (fig. 2). En el subgrupo del cuartil 3-4 se evidenció una tasa de mortalidad del 27% (10/37) durante el período de estudio. En comparación, la tasa de mortalidad del subgrupo del cuartil 1-2 fue del 9,1% (7/77). Las tasas de supervivencia acumulada de los pacientes EPOC se clasificaron desde las peores hasta las mejores del modo siguiente: concentración sérica de PCR > 3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR > 3 mg/l y cuartil 1-2; concentración sérica de PCR ≤ 3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR ≤ 3 mg/l y cuartil 1-2 ( $p < 0,001$ ) (fig. 3). Las tasas de mortalidad de los subgrupos EPOC durante el período de estudio: concentración sérica de PCR > 3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR > 3 mg/l y cuartil 1-2; concentración sérica de PCR ≤ 3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR ≤ 3 mg/l y cuartil 1-2 fueron 7/14 (50%); 5/30 (16,7%); 2/11 (9,5%) y 2/45 (4,4%), respectivamente.

## Discusión

Los resultados del presente estudio longitudinal revelaron que la concentración sérica de PCR y la puntuación BODE son variables pronósticas independientes de mortalidad en pacientes con EPOC estable. Las tasas de supervivencia acumulada de los pacientes EPOC se clasificaron desde las peores hasta las mejores del modo siguiente: concentración sérica de PCR > 3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR > 3 mg/l y cuartil 1-2; concentración sérica de PCR ≤ 3 mg/l y cuartil 3-4; concentración sérica de PCR ≤ 3 mg/l y cuartil 1-2 ( $p < 0,001$ ). Esto indica que la utilización de la concentración de este reactante y la puntuación BODE combinadas produjo un mayor valor predictivo de mortalidad de estos pacientes que ambos parámetros solos.

La concentración de PCR también se relaciona con la presencia de obstrucción del flujo aéreo<sup>22</sup>. De Torres et al<sup>23</sup> encontraron una relación significativa entre la concentración y otras variables clínicas en pacientes con la enfermedad. Sus resultados demostraron que la concentración se correlacionó con varios parámetros clínicos, incluido VEMS, CVF, CI/CPT, clasificación de la gravedad de la EPOC basada en la iniciativa GOLD, puntuación BODE, PaO<sub>2</sub> y PM6M en un análisis multivariante. Sin embargo, solo estos dos últimos parámetros se asociaron con la concentración de PCR en el análisis de regresión lineal multivariante. De Torres et al<sup>24</sup> también

compararon los parámetros clínicos de pacientes con EPOC con valores iniciales de PCR > 3 mg/l o ≤ 3 mg/l en otro estudio con una población diferente y no encontraron diferencias significativas en VEMS, CVF, CI/CPT, estadio GOLD, escala MMRC y puntuación BODE<sup>24</sup>. En un estudio posterior, sólo el IMC y la PaO<sub>2</sub> fueron significativamente diferentes entre grupos con valores de PCR > 3 mg/l y ≤ 3 mg/l en el análisis univariante. La población de este último estudio incluyó a pacientes con EPOC moderada o muy grave a partir de dos clínicas neumológicas de dos hospitales, lo que representaba una diferencia del estudio previo. Por lo tanto, la correlación entre los valores séricos de PCR y los parámetros clínicos es conflictiva. En el presente estudio, los valores séricos de PCR no se correlacionaron con las puntuaciones BODE, ni siquiera en el subgrupo de pacientes con cifras de VEMS < 50% del valor de referencia o VEMS ≥ 50% del valor de referencia. El análisis tanto univariante como multivariante también mostró que la PCR y la puntuación BODE fueron factores significativos de la supervivencia de estos pacientes. Esto indica que la correlación entre ambos parámetros no fue significativa en la población del presente estudio.

La PCR es una pentraxina circulante producida en gran parte pero no exclusivamente por los hepatocitos como parte de una respuesta de fase aguda<sup>3</sup>. Los estudios in vitro han demostrado que puede activar la cascada del complemento clásico, regular al alza las moléculas de adhesión y las quimiocinas quimioatrayentes e inducir la síntesis de citocinas inflamatorias, como la interleucina (IL)-8 y la IL-6, que en conjunto amplifican la señal inflamatoria inicial y propagan los procesos inflamatorios crónicos<sup>3</sup>. La PCR sérica suele considerarse una importante variable pronóstica de mortalidad cardiovascular. No obstante, se han publicado hallazgos contradictorios sobre si su concentración se asocia a la supervivencia en pacientes con EPOC. Los resultados del estudio de De Torres et al<sup>24</sup> demostraron que la concentración no se asocia a la supervivencia en pacientes con enfermedad moderada o muy grave, comparado con otros parámetros clínicos pronósticos, como índice BODE, escala MMRC, PM6M, porcentaje del valor de referencia del VEMS, cociente CI/CPT < 0,25, y PaO<sub>2</sub>. No obstante, las conclusiones de su estudio no coinciden con las de los dos estudios epidemiológicos mencionados<sup>8,9</sup>, que demostraron que el aumento de la concentración de PCR se asoció independientemente con la mortalidad global y cardiovascular en pacientes EPOC con obstrucción leve o moderada de las vías respiratorias. El presente estudio también mostró que la concentración se asoció significativamente con la supervivencia tras un ajuste para edad, sexo y VEMS, incluso en el subgrupo de pacientes con valores < 50% de los de referencia. La razón de estos hallazgos conflictivos puede ser el diferente diseño de los estudios, poblaciones o fenotipos de EPOC, el tamaño de la muestra y otros factores conocidos o desconocidos que probablemente influyen en la concentración de PCR. Por consiguiente, se requieren estudios longitudinales conducidos apropiadamente, adicionales, para clarificar con más detalle este problema.

Dado que las pruebas acumuladas sugieren que la mortalidad en pacientes con EPOC se asocia a múltiples factores, los progresos en la comprensión de la enfermedad y sus componentes traerán consigo el desarrollo de puntuaciones multidimensionales, como el índice BODE, usado con frecuencia. La importancia de este índice es que el pronóstico de pacientes EPOC no está asociado a un factor individual sino a diversos factores que abarcan diferentes fenotipos. Este índice es un instrumento inestimable en la predicción de la necesidad de hospitalización de un individuo<sup>7</sup>, y determina el efecto de las intervenciones<sup>8-11</sup>. A pesar de la controversia continuada sobre el posible papel causal de la PCR, sus valores séricos se correlacionan con el futuro riesgo de morbilidad y mortalidad en la población general<sup>25,26</sup>. El presente estudio demostró que la combinación de la PCR con el índice BODE puede estratificar a los pacientes con EPOC estable en diferentes niveles de riesgo de mortalidad. La combinación de un marcador de inflamación sistémica

de bajo grado y una puntuación multidimensional para predecir la mortalidad en estos pacientes es superior a un marcador biológico individual o cualquier parámetro clínico solo.

El presente estudio adolece de diversas limitaciones. En primer lugar, evaluamos la enfermedad cardiovascular tan solo en función de la información clínica registrada y no valoramos formalmente la presencia de una enfermedad activa. Además, las causas de mortalidad de los pacientes no se dividieron claramente en cardiovasculares, respiratorias u otras a partir de las historias clínicas o la comunicación con las familias, de modo que solo contribuyen a todas las causas de mortalidad. En segundo lugar, algunos pacientes tratados con esteroides orales o inhalados presentaron concentraciones más bajas de PCR que los no tratados; no obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La razón de ello podría ser el pequeño tamaño de la muestra con una potencia estadística reducida. Aunque, en conjunto, los corticosteroides inhalados con un agonista adrenérgico  $\beta_2$  de acción prolongada no reducen la concentración de PCR o de IL-6 en el suero de pacientes con EPOC durante 4 semanas, consideramos que algunos corticosteroides utilizados y su efecto real sobre este parámetro siguen por dilucidar.

En resumen, el presente estudio confirma que tanto la concentración sérica de PCR como las puntuaciones BODE no se correlacionan y que ambos son variables pronósticas independientes de la supervivencia en pacientes con EPOC estable. Una concentración sérica de PCR  $>3$  mg/l y una puntuación BODE en el cuartil 3-4 son peores variables pronósticas de EPOC comparado con concentraciones de PCR  $\leq 3$  mg/l y una puntuación BODE en el cuartil 1-2. La combinación de ambas predijo con precisión la supervivencia de pacientes con EPOC estable. Los estudios de cohorte adicionales con un tamaño de la muestra a mayor escala determinarán su validez.

### Financiación

El Chang Gung Memorial Hospital proporcionó la financiación de este estudio (CMRPG840421).

### Conflicto de intereses

Ninguno de los autores ha declarado relaciones económicas con una entidad comercial con interés en el tema de este manuscrito.

### Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a C. Y. Lin por su ayuda en el análisis estadístico.

### Bibliografía

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76.

2. 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;23:932-46.
3. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111:1805-12.
4. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2004;59:574-80.
5. Malo O, Saulela J, Busquets X, Miralles C, Agusti AG, Noguera A. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:172-6.
6. Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortuné I, Cynober L, Gérard-Boncompain M, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest.* 2004;126:540-6.
7. Sin DD, Paul Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107:1514-9.
8. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:849-53.
9. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:250-5.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
11. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest.* 2005;128:3810-6.
12. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:630-6.
13. de Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB, Jungblut S, Prolla JC, Menna-Barreto SS, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest.* 2006;130:190-9.
14. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest.* 2006;129:873-8.
15. Celli BR. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. *Chest.* 2006;129:835-6.
16. Quanjer PH. Standardized lung function testing: report of the Working Party for the European Community for Steel and Coal. *Bull Eur Physiopath Respir.* 1983;19:22-7.
17. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2004;110:545-9.
18. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
19. American Thoracic Society Statement. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1202-18.
20. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93:580-6.
21. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1111-7.
22. 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 nonsmokers. *Thorax.* 2006;61:23-8.
23. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J.* 2006;27:902-7.
24. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, Córdoba-Lanus E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest.* 2008;133:1336-43.
25. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, Pajunen P, Salomaa V. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost.* 2006;95:511-8.
26. Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med.* 2003;114:199-205.