

Diferencias de marcadores de inflamación entre fumadores y no fumadores en una población mexicana

Oliver Pérez-Bautista,* Alejandra Ramírez-Venegas,* Elizabeth Escobar-Arriaga,** Raúl H. Sansores*

* Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

** Unidad Respiratoria del Hospital Médica Sur.

Differences in inflammatory markers in a non-smoking and smoking Mexican population

ABSTRACT

Introduction. Cigarette smoking is one of the main risk factors for the development of cancer, chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease, most of which exhibit an inflammatory component at some stage of their time-course. However, little is known about the early presence of proinflammatory markers in healthy smokers. **Material and methods.** We conducted a 16-month, cross-sectional study to determine the presence of inflammatory markers in a group of smokers pronounced in good health after an exhaustive medical exam. Of an initial population of 1,806 smokers and non-smokers who underwent anthropometric, biochemical, radiographic and ultrasound studies plus exercise testing, 317 smokers and 297 non-smokers (the control group) found to have no alterations were ultimately selected and paired by age and gender. Their test data were then compared. **Results.** In comparison with non-smokers, smokers showed higher levels of C-reactive protein, hemoglobin, hematocrit, platelets, lipid profile and cardiovascular risk. They also showed lower values of total proteins, albumin and lactic dehydrogenase. **Conclusions.** Even though laboratory value results were considered to be within normal range, smokers showed increased levels of prothrombotic and proinflammatory molecules. Therefore, tobacco smoking can be considered an inflammatory syndrome whose final outcome could be one of the many organic disorders that characterize and accompany this entity.

Key words. Atherogenesis. Cancer. Cardiovascular disease. Cigarette smoking. Inflammatory markers. Systemic inflammation.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud dio a conocer que existe una prevalencia de 30% de fumadores

RESUMEN

Introducción. El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades cardiovasculares, las cuales manifiestan un componente inflamatorio en alguna etapa de su desarrollo. Sin embargo, se sabe poco de la presencia temprana de marcadores proinflamatorios en fumadores sanos. **Material y métodos.** Se realizó un estudio transversal durante 16 meses para determinar la presencia de marcadores de inflamación en un grupo de fumadores que se determinaron como sujetos sanos después de un exhaustivo examen médico. De una población inicial de 1,806 fumadores y no fumadores que fueron sometidos a una evaluación antropométrica, bioquímica, radiográfica, de estudios de ultrasonido y prueba de esfuerzo, fueron seleccionados 317 fumadores y 297 no fumadores (grupo control) a los que no se les encontró ninguna enfermedad y a los cuales se les pareó por edad y sexo. Los resultados de cada grupo fueron comparados. **Resultados.** En comparación con los no-fumadores, los fumadores mostraron niveles más altos de proteína C reactiva, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, perfil de lípidos y riesgo cardiovascular. También mostraron niveles bajos de proteínas totales, albúmina y deshidrogenasa láctica. **Conclusiones.** Aunque los niveles séricos de los marcadores medidos se encontraron dentro de rangos de normalidad, los fumadores demostraron un incremento en los niveles de moléculas proinflamatorias y protrombóticas. Por lo tanto, el tabaquismo puede ser considerado como un síndrome inflamatorio cuya consecuencia final puede ser una de las muchas enfermedades que caracterizan y acompañan a esta entidad.

Palabras clave. Aterogénesis. Cáncer. Enfermedad cardiovascular. Tabaquismo. Marcadores inflamatorios. Inflamación sistémica.

en el mundo y que el tabaquismo es la principal causa de muerte prevenible.¹ En el año 2000 se documentaron más de 5,000,000 de muertes.² En el continente americano las enfermedades asociadas al

consumo de tabaco fueron responsables de aproximadamente un millón de defunciones. Si las tendencias actuales no se revierten, para el año 2030 cerca de 10 millones de personas morirán en todo el mundo por enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, incluyendo tanto a los fumadores activos como a quienes se exponen de manera involuntaria al humo de los cigarrillos.

El tabaquismo es responsable de enfermedades que tienen diferentes mecanismos patogénicos; una observación interesante es que muchas de estas enfermedades exhiben en algún punto de su evolución un claro componente inflamatorio.^{3,4} Por lo tanto es posible especular que el tabaquismo es una entidad inflamatoria más que un simple factor de riesgo que desarrolla diversas alteraciones orgánicas inflamatorias, las cuales finalmente conllevan al desarrollo de carcinogénesis, aterogénesis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras enfermedades.

El tabaquismo posiblemente estimula o regula la producción de algunas moléculas inflamatorias que cuando son evaluadas individualmente en fumadores aparentemente “sanos” se encuentran dentro del rango de la normalidad. Sin embargo, cuando son evaluadas en un grupo de fumadores podrían no estarlas. Para responder esta pregunta, nosotros realizamos un estudio para determinar la presencia de algunos marcadores de inflamación sistémica en fumadores sanos. Los resultados fueron comparados con sujetos sanos no fumadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos de estudio

La población inicial se formó con todos los sujetos (fumadores y no fumadores) que fueron referidos al CIDyT del Hospital Médica Sur en la ciudad de México para un “check up”. El CIDyT son las siglas que abrevian al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento donde se realizan rutinariamente evaluaciones médicas completas. Todos los pacientes reclutados firmaron el consentimiento informado después de una amplia explicación acerca de este estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Médica Sur.

Diseño del estudio

Este es un estudio transversal realizado en un total de 1,806 sujetos que fueron evaluados durante un periodo de 16 meses. Después de un riguroso examen físico y revisión de sus resultados de laborato-

rio e imagen, se estableció el diagnóstico de “estado de enfermedad” *versus* “estado de salud”. Un sujeto fue considerado con estado de enfermedad si padecía una enfermedad crónica tal como diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, obesidad (IMC > 30), hipertensión arterial sistémica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depresión, etc. Asimismo, una alteración importante en los resultados de imagen y laboratorio (por ejemplo niveles de colesterol por arriba de 200 mg/dL) y situaciones agudas, así como enfermedad periodontal, apendicitis, infecciones del tracto respiratorio, gastrointestinal o urinario. En tanto que un sujeto con estado de salud fue definido como aquella persona quien tuvo ausencia de alguna enfermedad. El estado de enfermedad fue considerado como criterio de exclusión. Los sujetos con estado de salud fumadores fueron el grupo de estudio. El grupo control constituido por sujetos con estado de salud no fumadores fueron pareados por edad y género.

Examen físico

Los 1,806 sujetos fueron sometidos a examinación médica completa. El peso corporal y la talla se midieron con el paciente con ropa ligera y sin zapatos o accesorios. El índice de masa corporal se calculó con base al peso corporal en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros. La circunferencia de la cintura se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca. La circunferencia de la cadera se obtuvo midiendo el punto más amplio entre la última costilla y los glúteos. Estos índices fueron medidos con el paciente de pie.

Estudios de laboratorio

Las tomas de muestras de sangre se realizaron entre 8 y 10 horas de ayuno. La sangre fue anticoagulada con K2 EDTA (1.5 mg/mL) para hematocrito, eritrocitos, leucocitos y cuenta de plaquetas en un contador celular automático (Coulter Electronics, Luton). La glucosa plasmática en ayuno se midió por duplicado con un analizador automático, el coeficiente de variación para una determinación única fue de 1.5%. Las concentraciones de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos (TG) se determinaron por métodos enzimáticos colorimétricos, usando CHOL, HDL-C plus (segunda generación) y ensayos TG (Roche Diagnostics Co., Indianapolis, IN). Las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se calcularon usando la fórmula de Friedewald. El reactivo de la

proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) fue procesado con los sistemas inmunoquímicos (IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA); la determinación cuantitativa por turbidimetría cinética, con una sensibilidad analítica de 0.02 mg/dL y sensibilidad funcional de < 0.011 mg/dL. La determinación de transaminasas, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y deshidrogenasa láctica (DHL) fue realizada por ensayo enzimático ultravioleta. La fosfatasa alcalina (FA) fue determinada por ensayo colorimétrico usando el UniCel Dx C 800 Synchron Clinical System (Beckman Coulter; Fullerton, CA).

Evaluación hepática, riñón y bazo

Se realizó un ultrasonido en tiempo real estando los sujetos en ayuno. Se usó un transductor de 3.5 MHz (Elegra; Siemens Medical Systems; Mountain Grove, CA) para obtener las siguientes imágenes: corte sagital de lóbulo derecho del hígado y riñón derecho, visión transversal del segmento lateral izquierdo del hígado y del bazo, visión transversal de hígado y páncreas y riñón izquierdo.

Evaluación de la enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular fue investigada por medio de una prueba de esfuerzo,⁵ usando el sistema de Q-Stress (Quinton Instrumentation Technologies, México), de acuerdo al protocolo de Bruce modificado, en todos los sujetos. Se registró la presión sanguínea, frecuencia cardíaca en cada estadio y en el pico de ejercicio, el tiempo de presentación de angina, depresión del segmento ST de ≥ 0.1 mV, depresión del segmento ST ≥ 0.1 mV en el pico de ejercicio, depresión máxima del segmento ST, presencia de arritmias, equivalentes metabólicos y el doble producto (frecuencia cardíaca en lpm. x presión sanguínea sistólica en mmHg), y el total de la duración en tiempo del ejercicio. La isquemia miocárdica fue definida como la depresión o rectificación del segmento ST de ≥ 0.1 mV en 80 ms después del punto J durante la fase de ejercicio o recuperación. Las arritmias cardíacas fueron definidas como latidos ventriculares prematuros de Lown grado II. Todos estos estudios fueron realizados e interpretados por un cardiólogo en dos ocasiones diferentes. Los sujetos conocidos con enfermedad coronaria no fueron incluidos en este estudio. De acuerdo a Ridker,⁶ se determinó el incremento en el riesgo (riesgo relativo) de presentar enfermedad cardiovascular de acuerdo a los niveles de PCRu y C-LDL.

Enfermedades respiratorias

La espirometría se realizó antes y después de administrar broncodilatador en todos los sujetos. Con equipo que se ajusta a los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la American Thoracic Society.⁷ Los sujetos que presentaron volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF1) y la relación de volumen de espiración forzada en el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF/CVF) después de broncodilatador menor de 70% fueron excluidos del análisis. Pacientes con historia de asma, sibilancias y tos crónica también fueron excluidos.

Enfermedad infecciosa

Debido a que algunos marcadores de inflamación son modificados por ciertas infecciones,⁸ los pacientes con síntomas locales o sistémicos de inflamación durante la exploración física (incluyendo cavidad oral y genitales) fueron excluidos. Además los pacientes con cifras de leucocitos > 12,500 cel/L y con anomalías en el análisis urinario fueron excluidos de este estudio.

Estatus de fumador

El estatus de fumador fue determinado por la historia clínica realizando la siguiente pregunta: ¿Usted fuma o ha fumado? En caso afirmativo, el consumo acumulativo de cigarros fue calculado multiplicando el número de años fumado por el número de cigarros por día divididos entre 20 (paquetes/años). El nivel de adicción fue estimado usando el Test de Fagerström que se utiliza para medir el grado de dependencia al tabaco; consiste en un cuestionario de seis preguntas y cuanto mayor es la puntuación obtenida, más elevada es la adicción.⁹

Análisis estadístico

Se utilizaron valores de media y desviación estándar para describir la distribución de las variables continuas. Se utilizó la prueba t de Student para las variables de distribución normal, mientras que la prueba no paramétrica U de Man-Whitney se utilizó en aquellas variables con distribución no normal.

RESULTADOS

De los 1,806 sujetos que participaron en el estudio, 716 sujetos fueron excluidos durante la historia clínica y otros 476 sujetos fueron excluidos después

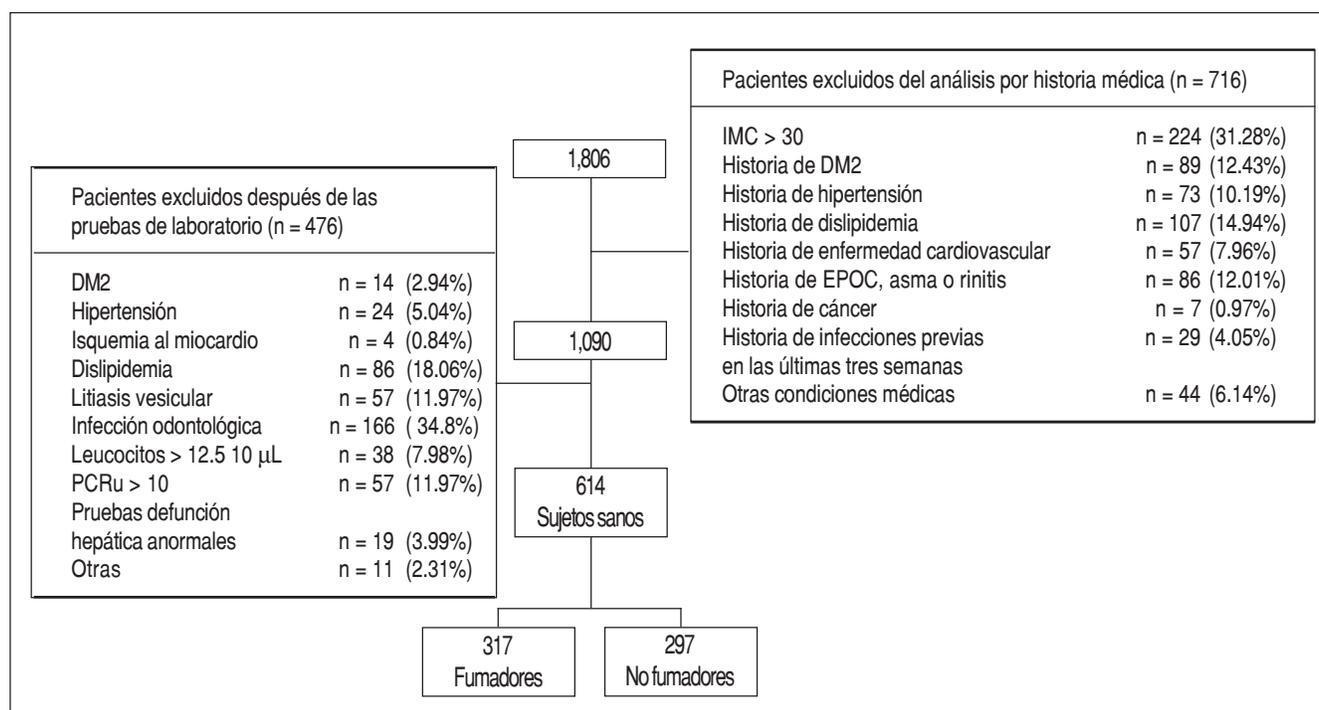


Figura 1. Tamizaje utilizado para seleccionar a los sujetos sanos. IMC: Índice de masa corporal. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. PCR: Proteína C-reactiva ultrasensible.

Cuadro 1. Características demográficas, antropométricas y bioquímicas en fumadores y no fumadores.

Variable	Valores de referencia	Fumadores Media ± DS (n = 317)	No-Fumadores Media ± DS (n = 297)	p
Edad (años)		46.9 ± 11.6	46.9 ± 11.6	NS
Género (%)		200 (63)	192 (64)	NS
IMC (kg/m ²)		26.4 ± 3	26.5 ± 3.5	NS
Paquetes/año		8 ± 4	0	< 0.05
Hemoglobina (g/dL)	13-17	15.6 ± 0.8	15.4 ± 0.5	< 0.05
Hematócrito (%)	39-51	47.4 ± 2.7	38.9 ± 2.3	< 0.05
Plaquetas 10 ³ /μL	150-450	236 ± 38	224 ± 24	< 0.05
Leucocitos 10 ³ /μL	4.5-11	6.9 ± 1.2	5.5 ± 1.2	< 0.05
Glucosa (mg/dL)	72-100	93.3 ± 27	93.6 ± 28	NS
Colesterol total (mg/dL)	150-199	196 ± 37	196 ± 35	NS
C-LDL (mg/dL)	< 100	133.5 ± 20.4	133.7 ± 16	NS
C-HDL (mg/dL)	40-60	40.8 ± 6	44.5 ± 4	< 0.05
Triglicéridos (mg/dL)	10-149	177.1 ± 102	150 ± 94.1	< 0.05
PCR ultrasensible (mg/L)	0.00-7.4	2.2 ± 1.3	1.7 ± 1.4	< 0.05
VSG (mm/h)	0-15	11.3 ± 1.4	13.5 ± 1.9	< 0.05
Albúmina (g/dL)	3.5-4.8	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.4	< 0.05
ALT (U/L)	14-54	31.4 ± 12	28.2 ± 13	< 0.05
AST (U/L)	15-41	26.2 ± 8.1	26.6 ± 9.4	NS
FA (U/L)	32-91	71.2 ± 18	74.7 ± 24	NS
DHL (U/L)	98-192	144.6 ± 9	148.4 ± 11.2	< 0.05

NS: No significativo. IMC: Índice de masa corporal. C-LDL: Colesterol-lipoproteína de baja densidad. C-HDL: Colesterol-lipoproteína de alta densidad. PCR: Proteína C-reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular. ALT: Alanino aminotransferasa. AST: Aspartato aminotransferasa. FA: Fosfatasa alcalina. DHL: Deshidrogenasa láctica.

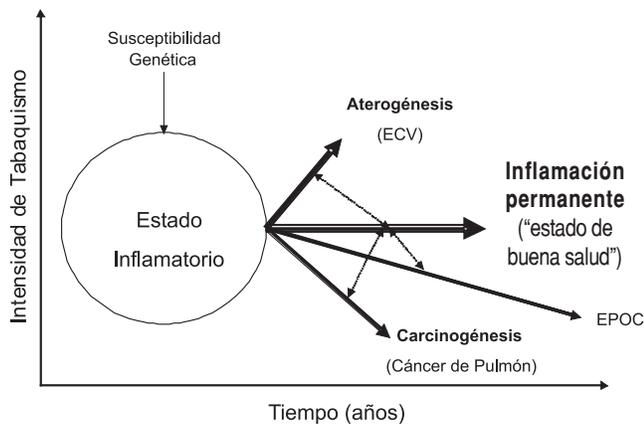


Figura 2. Curso hipotético de evolución en tabaquismo. El eje vertical representa el consumo acumulativo del tabaquismo, mientras que el eje horizontal el tiempo en años. Conforme los años pasan, un estado inflamatorio ocurre en los fumadores. En tal estado la influencia genética influye para el desarrollo de las diferentes enfermedades, las flechas cortas indican que las enfermedades relacionadas a la aterogénesis posiblemente sean las primeras que aparezcan. Cáncer y EPOC aparecen tardíamente. Sin embargo, enfermedades como cáncer, EPOC o cardiovasculares (flechas punteadas) posiblemente emergen en algún punto del tiempo, durante el curso de la inflamación. El grupo más importante de fumadores (flecha gruesa) seguirá un estado de inflamación crónica sin presentar desarrollo de alguna de estas enfermedades. ECV: Enfermedad cardiovascular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

de los resultados del examen médico, de laboratorio y gabinete. En total 614 sujetos, 317 fumadores y 297 no fumadores fueron considerados como individuos con estado de salud y reclutados para el estudio (Figura 1). Los datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de los sujetos con estado de salud se muestran en el cuadro 1. No hubo diferencias significativas en el género y la edad entre los grupos.

En comparación con los no fumadores, los fumadores demostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) en la biometría hemática (hemoglobina, hematocrito, plaquetas y leucocitos), en los niveles de C-HDL, triglicéridos, PCRu, velocidad de sedimentación globular, alanino aminotransferasa, deshidrogenasa láctica y niveles de albúmina. No encontramos diferencias significativas en el índice de masa corporal, en los niveles de glucosa, colesterol total, C-LDL, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que los fumadores, en comparación con los no fumadores, tienen niveles más altos de leucocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, triglicéridos, proteína C reactiva ultrasensible y alanino aminotransferasa. Del mismo

modo, los fumadores tienen niveles más bajos de C-HDL, albúmina, volumen de sedimentación globular y deshidrogenasa láctica. Estrictamente hablando, estas células y sustancias se encontraron dentro de los rangos de normalidad. Sin embargo, cuando en términos de población son comparados con los no fumadores, se aprecian diferencias significativas entre fumadores y no fumadores. Aunque todas estas moléculas son consideradas independientemente como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y en realidad acompañan a diversos cánceres y alteraciones orgánicas, los sujetos que nosotros reportamos aquí resultaron sanos, después de haber sido sometidos a un exhaustivo examen médico y estudios de laboratorio y gabinete. En este sentido, la discusión está orientada a interpretar los resultados de estas diferencias, considerando que prácticamente, todos ellos, están dentro de los límites de la normalidad tanto en fumadores como en no fumadores.

El incremento de leucocitos es una atractiva ruta de especulación en la patogénesis de diversas enfermedades, particularmente las alteraciones neoplásicas. Resultados en 7,674 sujetos seguidos por más de 10 años en el Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II), observaron que los leucocitos altos están significativamente asociados con la mortalidad total por cáncer después de ajustar para el tabaquismo y otros confusores.¹⁰ Otro estudio de cohorte poblacional demostró que niveles altos de leucocitos fueron asociados también con la mortalidad por cáncer.¹¹ Asimismo se asocia con otras enfermedades crónicas además del cáncer tales como la hipertensión,¹² la intolerancia a la glucosa¹³ y eventos cardiovasculares.¹⁴ Los leucocitos también tienen un valor predictivo para la mortalidad en enfermedad cardiovascular coronaria.¹⁵ El valor promedio en el cual los leucocitos tienen un valor predictivo oscila alrededor de los 6,000/mL. Cifras similares fueron encontradas en este estudio.

Por otro lado las plaquetas¹⁶⁻¹⁹ y la PCR²⁰ representan un importante vínculo entre inflamación, trombosis y aterogénesis. Tanto en el inicio de la aterogénesis como en la aceleración de la aterotrombosis. El incremento concomitante de plaquetas y hematocrito generan un estado de hiperviscosidad que desempeña un papel muy importante en la génesis de eventos cardiovasculares. Los niveles altos de proteína C reactiva también se han encontrado en pacientes que desarrollan cáncer de colon²¹ y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.²² Por otro lado, los niveles bajos de albúmina están asociados con una alta mortalidad cardiovascular²³ y se ha sugerido que su reducción indica una respuesta sisté-

mica a la inflamación crónica y a la progresión de la aterogénesis inducida por el tabaquismo. La proteína C reactiva al igual que las otras moléculas que estamos reportando están dentro de los límites de normalidad en ambos grupos. El incremento estadístico que estamos reportando en los fumadores podría ser el inicio de un proceso inflamatorio cuyas consecuencias se verían en el largo plazo.

El tabaquismo es el más importante factor de riesgo para el desarrollo de diversos eventos cardiovasculares, diferentes tipos de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades. Existen diversos mecanismos por los cuales el tabaco posiblemente induce estos diferentes desórdenes. Sin embargo, una vía común es el estado previo de inflamación sistémica²⁴ que puede preceder o propiciar un fenómeno protrombótico y aterogénico.^{24,25} Tomando en cuenta que la mayor parte de los estudios que han reportado este fenómeno inflamatorio se hicieron en sujetos en quienes no se realizó una evaluación completa de salud^{25,26} como en nuestros pacientes nuestros hallazgos son relevantes.

El próximo movimiento de este estado de inflamación es desconocido, pero nosotros proponemos una posibilidad (Figura 2). La interacción de una susceptibilidad genética y la intensidad del tabaquismo pueden determinar el curso del estado inflamatorio en los fumadores: cáncer, aterogénesis, enfermedad cardiovascular o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras, pueden desarrollarse en cualquier momento durante el curso del proceso inflamatorio; sin embargo, la mayoría de los pacientes podrán sostener un estado inflamatorio crónico y no desarrollar ninguna de las complicaciones mencionadas a lo largo de su padecimiento.

En conclusión, respecto a nuestros resultados, podemos definir al tabaquismo como un síndrome inflamatorio lentamente progresivo de daño multisistémico. Es un síndrome porque es un conjunto de signos, que aparecen antes de que la enfermedad sea diagnosticada. Lentamente progresivo porque el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades con las que se ha asociado se realiza más de diez años después de que los pacientes muestren signos iniciales de alguna enfermedad. Multisistémico porque el tabaquismo afecta a casi todos los sistemas u órganos del cuerpo. Los resultados de este estudio apoyan esta definición.

REFERENCIAS

- Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, López AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005; 112: 489-97.
- Ezzati M, López AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-52.
- Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, Nieto FJ. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2005; 149: 606-12.
- Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 1-13.
- Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: A systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: W9-W24.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-28.
- Aufweber E, Jorup-Ronstrom C, Edner A, Hansson LO. C-reactive protein sufficient as screening test in bacterial vs. viral infections. *J Infect* 1991; 23: 216-20.
- Heatherton TF, Kozlowski TL, Frecker RC, Fagerström K. The Fagerström test for Nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86: 1119-27.
- Erlinger TP, Muntner P, Helzlsouer KJ. WBC count and the risk of cancer mortality in a national sample of U.S. adults: Results from the Second National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1052-6.
- Shankar A, Wang JJ, Rohtchina E, Yu MC, Kefford R, Mitchell P. Association between circulating white blood cell count and cancer mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 188-94.
- Shankar A, Klein BE, Klein R. Relation between white blood cell count and incident hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 233-9.
- Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M, et al. Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2004; 27: 491-6.
- Margolis KL, Manson JE, Greenland P, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 500-8.
- Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Battler A, Behar S. Predictive value of elevated white blood cell count in patients with preexisting coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 433-9.
- Gawas M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3378-84.
- Vorchheimer DA, Becker R. Platelets in atherothrombosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 59-68.
- Irace C, Ciamei M, Crivaro A, et al. Hematocrit is associated with carotid atherosclerosis in men but not in women. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 279-84.
- Kensey KR. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 587-96.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
- Helzlsouer KR, Erlinger TP, Platz EA. C-reactive protein levels and subsequent cancer outcomes: Results from a prospective cohort study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 704-7.
- Sin DD, Man P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-9.
- Shaper AG, Wannamethee SG, Whincup PH. Serum albumin and risk of stroke, coronary heart disease, and mortality: the role of cigarette smoking. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 195-202.

24. Ikonomidis I, Lekakis J, Vamvakou G, Andreotti F, Nihoyanopoulos P. Cigarette smoking is associated with increased circulating proinflammatory and procoagulant markers in patients with chronic coronary artery disease: Effects of aspirin treatment. *Am Heart J* 2005; 149: 832-9.
25. Yasue H, Hirai N, Mizuno Y, et al. Low-grade inflammation, thrombogenicity, and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circ J* 2006; 70: 8-13.
26. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart Journal* 2005; 26: 1765-73.

Reimpresos:

Dr. Raúl H. Sansores

Departamento de Investigación
en Tabaquismo y EPOC

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Tlalpan 4502, Col. Sección XVI
14080, México, D.F.

Tel. y Fax: (52-55) 5487-1742

Correo electrónico: raulsansores@yahoo.com.mx

Recibido el 10 de septiembre de 2008.

Aceptado el 20 de mayo de 2009.