

Inflamación subclínica en 18,310 donadores de sangre fumadores y no fumadores: la cuenta de leucocitos de sangre periférica como marcador de inflamación

Palabras clave: Inflamación subclínica, tabaquismo, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular.

Key words: Subclinical inflammation, smoking, cardiovascular disease, cardiovascular risk factors.

Recibido: 28/05/2012
Aceptado: 05/07/2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
www.medicgraphic.com/patologiaclinica

Marco Aurelio Vences-Avilés,*
Lucía Gama-Valdez**

* Banco de sangre, Unidad Médica de Alta Especialidad Bajío. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). León, Guanajuato.
** Unidad de Medicina Familiar Número 47. IMSS. León, Guanajuato.

Correspondencia:
Dr. Marco Aurelio Vences Avilés
Aquiles Serdán 428, Col. Obregón,
37320. León, Guanajuato.
Tel: 477 7165888.
E-mail: mvences@live.com.mx

33

Resumen

Antecedentes: El tabaquismo se ha asociado con inflamación sistémica de bajo grado, un factor de riesgo conocido de enfermedad cardiovascular. Este estado es reflejado por una cuenta elevada de leucocitos de sangre periférica (LSP). **Objetivo:** Analizar la relación entre tabaquismo y la cuenta de LSP en hombres y mujeres, donadores de sangre de varios grupos de edad y analizar la relación de la cuenta LSP con otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular tradicionales. **Materiales y métodos:** Estudio transversal prospectivo en 15,601 hombres y 2,709 mujeres de 18 a 65 años de edad. Los datos analizados fueron estado e intensidad del tabaquismo, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular y cuenta de LSP. **Resultados:** 350 mujeres (12.9%) y 5,091 (32.6%) hombres fueron fumadores. En ambos géneros, la cuenta media de LSP/mm³ fue mayor en fumadores que en no fumadores ($p = 0.001$). La cuenta de LSP se conserva elevada en fumadores de todos los grupos de edad desde los 18 a los 65 años. El análisis de la varianza mostró diferencias

Abstract

Background: Smoking has been associated with low-grade systemic inflammation, a known risk factor for cardiovascular disease (CVRF). This state is reflected in elevated white blood cell count (WBC). **Objective:** Analyze the relationship between smoking and WBC in blood donors, men and women, of several age groups and analyze the relationship between WBC and others traditional cardiovascular risk factors. **Material and methods:** Prospective cross-sectional study in 15,601 men and 2,709 women aged between 18 and 65 years. Data analyzed were smoking state and smoking intensity, other cardiovascular risk factors and WBC count. **Results:** 350 women (12.9%) and 5,091 (32.6%) men were smokers. In both genders, the average count of WBC/mm³ was higher in smokers than in nonsmokers ($p = 0.001$). WBC remains high in smokers of all age groups, from 18 to 65 years. Analysis of variance showed significant differences in WBC count according to the smoking intensity: nonsmoking *versus* smoking 1-4 cigarettes/day or ≥ 5 years smoking duration *versus* smoking

significativas en la cuenta de LSP de acuerdo con la intensidad del tabaquismo: sin tabaquismo *versus* tabaquismo 1-4 cigarrillos/día o durante menos de cinco años *versus* tabaquismo \geq 5 cigarros/días durante \geq 5 años en hombres y mujeres ($p = 0.001$). Otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular tradicionales también se asocian bivariadamente al incremento de LSP. **Conclusiones:** El tabaquismo se asocia a un incremento de LSP, el cual permanece significativo en todos los grupos de edad estudiados y en ambos géneros. Existe un efecto dosis-respuesta entre intensidad del tabaquismo y LSP.

\geq 5 cigarettes/day for \geq 5 years in men and women ($p = 0.001$). In bivariate analyses, others traditional cardiovascular risk factors are also associated to increased WBC count. **Conclusions:** Smoking was associated with elevated WBC, which remains significant in all age groups studied and in both genders. We found that a dose-response relationship exist between smoking intensity and WBC count.

Introducción

En el año 2008, cerca de dos terceras partes del total de muertes en el ámbito global (36 millones), fueron causadas por enfermedades crónicas no transmisibles, principalmente cardiovasculares (48%), cáncer (21%), enfermedades respiratorias crónicas (12%) y diabetes (3%).¹ Los principales factores de riesgo comunes que causan las enfermedades crónicas no transmisibles son el consumo de tabaco, una dieta malsana, la inactividad física y el abuso del alcohol. Un poco más de 1,000 millones de personas fuman tabaco en todo el mundo; su consumo causa una de cada seis muertes por enfermedades crónicas y es factor de riesgo de seis de las ocho principales causas de mortalidad en el mundo.² La Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos realizada en México en el año 2009³ refiere que 15.9% (10.9 millones) de los adultos en México son fumadores actuales, 24.8% hombres (8.1 millones) y 7.8% (2.8 millones) mujeres.

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica iniciada por la lesión endotelial y definida por la carga de la pared arterial con el colesterol libre y esterificado, seguido por el reclutamiento subintimal focal de monocitos circulantes y linfocitos T que sana por fibrosis y calcificación.⁴ La inflamación desempeña un papel crucial en la aterogénesis, ya sea por los mecanismos locales celulares o las consecuencias humorales fácilmente medibles en el plasma. Este hecho ha generado un gran interés en la identificación de

los marcadores que pueden ser detectados en la sangre que podrían reflejar el estado de la inflamación subyacente presente en la pared vascular. La cascada biológica de eventos que comprenden las defensas naturales del cuerpo contra el daño o la infección es una parte vital del sistema inmunológico. Por lo general, este proceso es una respuesta aguda que da lugar a un rápido incremento en los mediadores inflamatorios que se liberan a la circulación. Por ejemplo, las concentraciones en sangre de la proteína de fase aguda, proteína C reactiva (PCR), pueden aumentar más de 1,000 veces en respuesta a infección o trauma. Sin embargo, varios estudios ahora proporcionan datos convincentes de que elevaciones persistentes, pero muy leves, en los biomarcadores de inflamación sistémica, incluso cuando están dentro del rango clínicamente normal, son factores potenciales de riesgo de varias condiciones adversas para la salud, en particular las enfermedades cardiovasculares.⁵ Estos «reactantes de fase aguda» se han estudiado como posibles marcadores de alteraciones sistémicas más sutiles y persistentes que pueden ser llamadas inflamaciones de bajo grado. Las concentraciones de estos factores circulantes muestran persistencia año con año en un mismo individuo al igual que algunos de los factores de riesgo ampliamente estudiados, tales como la concentración de colesterol en la sangre y la presión sanguínea.^{6,7} Desde hace algunas décadas se conocen los cambios que el tabaquismo provoca en los procesos inmunes e inflamatorios,⁸ así como el papel que

tiene la inflamación con el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁹ La contribución de la inflamación a la iniciación y progresión de la arterioesclerosis está recibiendo cada vez mayor atención. Varios reactantes de fase aguda, citocinas y moléculas solubles de adhesión celular se han implicado en este proceso, con sus concentraciones plasmáticas incrementadas en una variedad de enfermedades arterioescleróticas. La inflamación de bajo grado puede ser evaluada usando una variedad de biomarcadores, entre ellos la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y la cuenta de leucocitos de sangre periférica (LSP); este último, ampliamente disponible, no muy caro y bien estandarizado. Se conoce desde la década de los 70 que el hábito de fumar incrementa la cuenta de LSP.¹⁰⁻¹² Además, se ha investigado el papel predictor que tiene la inflamación subclínica en enfermedades metabólicas y cardiovasculares,^{13,14} específicamente, el papel predictor independiente de la cuenta de LSP en eventos cardiovasculares y mortalidad después de ajustar para otras posibles variables de confusión.^{15,16}

Para confirmar si el tabaquismo conduce a un estado de inflamación sistémica, realizamos el presente estudio en el que se analiza la cuenta de LSP en donadores de sangre aparentemente sanos, hombres y mujeres, fumadores y no fumadores, de varios rangos de edad; además, se analiza el efecto dosis-respuesta respecto a la intensidad del tabaquismo (duración del tabaquismo y el número de cigarros/día) y la cuenta de LSP. Los donadores de sangre son un grupo de la población, generalmente jóvenes, que entran en contacto con el sistema de salud y este hecho representa una oportunidad para la detección de riesgos que comprometan su salud en un futuro. Nuestra legislación actual requiere que las personas que donan sangre se encuentren libres de enfermedades agudas como los procesos infecciosos agudos; por lo tanto, se asegura que al momento de la donación y la toma de las muestras sanguíneas los donadores de sangre se encuentren aparentemente sanos.

Material y Métodos

Diseño del estudio y pacientes. Estudio observacional, transversal prospectivo. El Comité de Ética e Investigación del hospital revisó y aprobó el protocolo de investigación. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes del estudio.

La muestra en estudio se obtuvo de los donadores de sangre consecutivos que acudieron a donar sangre durante el periodo junio de 2007 a junio de 2012 en el Banco de Sangre de la Unidad Médica de Alta Especialidad Bajío del Instituto Mexicano del Seguro Social. Estos donadores de sangre acuden a la institución como donadores voluntarios de reposición en más de 99% de los casos; el resto son donadores altruistas. Los pacientes elegibles fueron 24,599, sólo se incluyeron 18,310, de los cuales 15,601 fueron hombres y 2,709 mujeres de entre 18 y 65 años de edad. Los donadores incluidos tenían ayuno de al menos ocho horas al momento de la toma de la muestra de sangre para su análisis, no presentaban ningún foco infeccioso (como faringoamigdalitis, gastroenteritis, caries infectada, etcétera) u otra patología aguda al momento del estudio. Solamente se incluyeron los donadores que negaron enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión arterial y cardiopatías, uso de medicamentos en los últimos tres días y quienes no practicaron ejercicio ni fumaron en las últimas cuatro horas.

Colección de los datos y variables. Cada sujeto fue entrevistado por el médico del área de selección de donadores, el cual registró la información acerca de variables sociodemográficas, incluidas edad y género, así como las variables de interés del estudio: estado del tabaquismo (presencia o ausencia de tabaquismo, número de cigarros fumados al día y años de duración del hábito tabáquico) y cuenta de LSP (número x 1,000/mm³). También se registró el peso (kg), la talla (m) y el índice de masa corporal (IMC, calculado como kg/m²). El peso y la talla fueron obtenidos con la persona en ropa ligera en una báscula con estadímetro; se evaluó la presión arterial

sistólica y diastólica empleando un baumanómetro calibrado, con el paciente en posición sedente, después de al menos cinco minutos de reposo, con el brazo izquierdo a la altura del corazón; la presión fue tomada en dos ocasiones y se calculó el promedio de ambas mediciones.

Para fines de este estudio, se clasificó como variable independiente fija a los grupos formados por el estado sobre tabaquismo (tabaquismo positivo ≥ 1 cigarro/día por al menos el último año y tabaquismo negativo cuando este hábito estuvo ausente; los donadores de sangre ex fumadores fueron excluidos del estudio). La cuenta de LSP en ambos grupos se clasificó como variable aleatoria dependiente. Para comparar el efecto dosis-respuesta entre tabaquismo y número de LSP el primero se clasificó como: 0, si existía ausencia del hábito tabáquico; 1, si el número de cigarros fumados/día fue < 5 durante un año o más, o si tenían menos de cinco años de duración del hábito tabáquico de cualquier cantidad de cigarros/día fumados, y 2 si el número de cigarros fumados/día fue ≥ 5 durante cinco o más años.

Los leucocitos de sangre periférica fueron medidos en una muestra de 5 mL de sangre mezclados con la sal dipotásica del ácido etilendiaminotetraacético (K2EDTA) que se tomó de la fosa antecubital a cada donador durante la mañana después de al menos ocho horas de ayuno. Se utilizó un mismo equipo automatizado (Abbott Cell-Dyn 3500 Hematology Analyzer) adecuadamente calibrado y con controles diarios de calidad.

Otras variables en el estudio fueron:

IMC en kg/m². Peso normal: IMC < 25 ; sobre-peso: $\geq 25 < 30$; obesidad: IMC ≥ 30 .

Sedentarismo. Menos de 150 minutos/semana de ejercicio recreativo programado en el último año o más.

Presión arterial (en mmHg). TA normal: < 120 para la sistólica y < 80 para la diastólica; prehipertensión arterial (pre-HTA): 120-139 para la sistólica y 80-89 para la diastólica. Hipertensión arterial: ≥ 140 para la sistólica y ≥ 90 para la diastólica.

Antecedentes familiares (en el padre, la madre o ambos) de diabetes mellitus tipo 2 (dm2).

Análisis estadístico. Se verificó la distribución normal de LSP empleando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó la prueba t de Student para la diferencia de medias de LSP en los grupos con y sin tabaquismo; los fumadores y no fumadores fueron estratificados por edad y género. Se utilizó análisis de varianza de un factor para analizar las medias de LSP en los grupos de tabaquismo 0, 1 y 2. Los resultados son expresados como la media (DE) y el intervalo de confianza de 95% (IC_{95%}). Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$. Los análisis estadísticos fueron realizados empleando el paquete SPSS versión 18 (IBM SPSS software, Chicago, IL, USA).

Resultados

Las medidas sociodemográficas y antropométricas de los donadores de sangre (2,709 mujeres y 15,601 hombres) se muestran en los cuadros I y II de acuerdo con el estado sobre tabaquismo. En mujeres, la edad fue menor, con una media de 31.1 años, en no fumadoras que en fumadoras cuya edad media fue de 32.7 años ($p = 0.003$). En mujeres, no se encontraron diferencias significativas entre fumadoras y no fumadoras respecto a IMC, antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, minutos de ejercicio a la semana y proporción de sedentarismo; las presiones sistólica y diastólica fueron mayores en no fumadoras que en fumadoras ($p = 0.001$) y la frecuencia cardíaca fue mayor en no fumadoras que en fumadoras ($p = 0.001$). Se observa una diferencia estadísticamente significativa en la media de LSP entre fumadoras (7,670 células/mm³) y no fumadoras (7,300 células/mm³) ($p = 0.001$).

En hombres, no se observa diferencia significativa en fumadores y no fumadores respecto a la edad, minutos de ejercicio a la semana y proporción de sedentarismo. La presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardíaca fueron mayores en no fumadores que en fumadores ($p = 0.001$). La cuenta media de

Cuadro I. Medidas sociodemográficas y antropométricas en donadores de sangre, mujeres.

	<i>Fumadoras</i> (n = 350)	<i>No fumadoras</i> (n = 2,359)	<i>Todas</i> (n = 2,709)	<i>p</i>
Edad (años)	32.7 (10.0)	31.1 (9.1)	31.3 (9.3)	0.003
IMC (kg/m ²)	28.3 (4.9)	28.2 (4.9)	28.2 (5.1)	0.61
TAS (mmHg)	116.7 (15.0)	119.9 (15.7)	119.5 (15.7)	0.001
TAD (mmHg)	75.7 (8.4)	77.4 (9.4)	77.1 (9.3)	0.001
FC (min)	72.8 (9.4)	77.3 (10.9)	76.8 (10.8)	0.001
AHFDM2 (%)	186 (53.3)	1,297 (55)	1,483 (54.7)	0.8
Ejercicio (min/sem)	44.5 (93.8)	36.5 (88.8)	37.6 (89.5)	0.12
Sedentarismo (%)	291 (83.2)	2,014 (85.4)	2,305 (85)	0.46
LSP (x1,000/mm ³)	7.67 (1.61)	7.30 (1.60)	7.35 (1.61)	0.001

Abreviaturas: IMC = Índice de masa corporal. TAS = Presión arterial sistólica. TAD = Presión arterial diastólica. FC = Frecuencia cardiaca. AHFDM2 = Antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo 2.

Ejercicio (min/sem) = Minutos de ejercicio programado a la semana. LSP = Leucocitos de sangre periférica.

Los valores se refieren a la media y la desviación estándar, excepto los antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo 2 y el sedentarismo que se refieren al número absoluto y al porcentaje.

La comparación de medias se realizó mediante t de Student para grupos independientes y la comparación de proporciones mediante la prueba chi cuadrado.

Cuadro II. Medidas sociodemográficas y antropométricas en donadores de sangre, hombres.

	<i>Fumadores</i> (n = 5,091)	<i>No fumadores</i> (n = 10,510)	<i>Todos</i> (n = 15,601)	<i>p</i>
Edad (años)	32.5 (9.2)	32.5 (9.1)	32.5 (9.2)	0.71
IMC (kg/m ²)	28.0 (4.4)	28.2 (4.3)	28.1 (4.3)	0.03
TAS (mmHg)	123.5 (16.1)	126.6 (16.4)	125.4 (16.4)	0.001
TAD (mmHg)	78.5 (9.6)	80.4 (10.0)	79.8 (9.9)	0.001
FC (min)	69.4 (9.6)	72.3 (10.7)	71.3 (10.4)	0.001
AHFDM2 (%)	1,822 (35.8)	3,489 (33.2)	5,311 (34.0)	0.002
Ejercicio (min/sem)	59.4 (106.6)	57.0 (96.3)	58.7 (103.3)	0.17
Sedentarismo (%)	4,322 (84.9)	8,818 (83.9)	13,140 (84.2)	0.1
LSP(x 1,000/mm ³)	7.21 (1.63)	6.73 (1.46)	6.89 (1.53)	0.001

Abreviaturas: IMC = Índice de masa corporal. TAS = Presión arterial sistólica. TAD = Presión arterial diastólica. FC = Frecuencia cardiaca. AHFDM2 = Antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo 2. Ejercicio (min/sem) = Minutos de ejercicio programado a la semana. LSP = leucocitos de sangre periférica.

Los valores se refieren a la media y la desviación estándar, excepto los antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo 2 y el sedentarismo que se refieren al número absoluto y al porcentaje. n: Número de sujetos.

La comparación de medias se realizó mediante t de Student para grupos independientes y la comparación de proporciones mediante la prueba chi cuadrado.

LSP fue mayor en fumadores (7,210 células/mm³) que en no fumadores (6,730 células/mm³).

En todos los grupos de edad considerados, la cuenta media de LSP fue significativamente mayor en fumadores que en no fumadores (*cuadro III*). La proporción de fumadores en el grupo de estudio considerando hombres y mujeres juntos

fue cercana a 30% (5,441 fumadores de 18,310 (*cuadro III*)).

El análisis de la varianza de un factor muestra que existe un efecto dosis-respuesta respecto a intensidad del tabaquismo (cigarros/día fumados y años con el hábito tabáquico) y la cuenta de LSP (*figuras 1 y 2*). Para mujeres (*figura 1*), la

media ($IC_{95\%}$) de LSP/mm³ para los grupos 0, 1 y 2 fueron, respectivamente, 7.300 (7.240-7.370), 7.610 (7.420-7.790) y 7.950 (7.510-8.390), $F = 8.87$ ($p < 0.001$). La prueba *post hoc* de Bonferroni evidencia que las diferencias significativas ocurren entre los grupos 0 y 1 ($p = 0.008$), 0 y 2 ($p = 0.006$) y no se muestra diferencia entre los grupos 1 y 2 ($p = 0.39$). Para hombres (*figura 2*), la media e $IC_{95\%}$ de LSP/mm³ para los grupos 0, 1 y 2 fueron, respectivamente, 6.730 (6.700-6.760), 7.000 (6.960-7.050) y 7.720 (7.630-7.810), $F = 296.2$ ($p < 0.001$). La prueba *post hoc* de Bonferroni evidencia que las diferencias significativas ocurren entre los grupos 0 y 1 ($p = 0.001$), 0 y 2 ($p = 0.001$) y 1 y 2 ($P = 0.001$).

Además del tabaquismo, otros tres factores de riesgo tradicionales para enfermedades cardiovasculares fueron analizados en el presente estudio (*cuadro IV*). Tanto la obesidad como el sedentarismo y la hipertensión arterial contribuyen a la elevación de LSP; la cuenta de LSP fue mayor en 700 células/mm³ en sujetos obesos respecto a sujetos con peso normal; los sujetos sedentarios tienen 320 células/mm³ más respecto a los que realizan ejercicio programado ≥ 150 minutos/semana ($p = 0.001$), y las personas hipertensas muestran un incremento de 450 células/mm³ respecto a las normotensas ($p = 0.001$) (*cuadro IV*).

38

Discusión

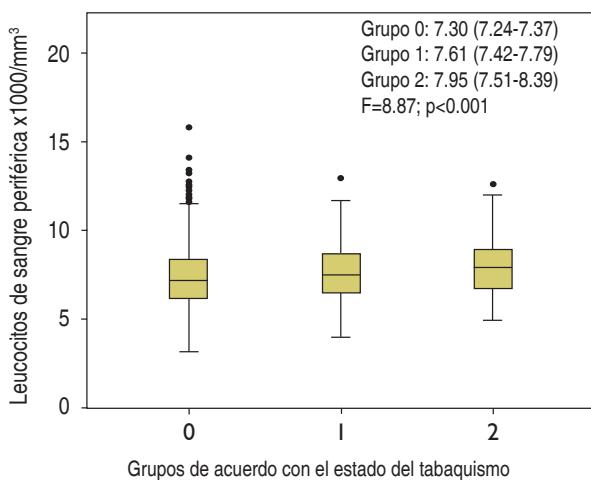
Este estudio aporta información clara sobre que la cuenta de LSP se eleva con el tabaquismo en una población sana de donadores de sangre. Los LSP estuvieron más elevados en fumadores por 450 células/mm³ a través de los rangos de edad incluidos hasta la edad de 54 años; el incremento de leucocitos fue progresivo a través de los rangos de edad, hasta la edad de 54 años, en los sujetos fumadores; no se observa este incremento progresivo en sujetos no fumadores en quienes la cifra tiende a disminuir a través de la edad.

La relación entre tabaquismo y LSP también ha sido reportada previamente.^{10,17,18} Smith y colaboradores¹⁷ reportan un incremento en 1,600 LSP/mm³ en fumadores hombres respecto a no fumadores ajustado para edad e IMC; para mujeres el incremento de LSP observado fue de 1,200/mm³. Recientemente, Fiz y asociados¹⁸ evidencian un incremento de LSP en fumadores y este aumento se asocia con la función pulmonar evaluada por espirometría; también encuentran que el incremento de leucocitos en fumadores se conserva a través de un amplio rango de edades. La cuenta elevada de LSP juega un papel muy importante en el proceso que conduce a enfermedad cardiovascular e incrementa el riesgo de muerte. Ernst y su grupo¹⁹ señalan que el riesgo de infarto agudo del miocardio

Cuadro III. Cuenta de leucocitos de sangre periférica ($\times 1,000/\text{mm}^3$) en donadores de sangre de acuerdo con grupos de edad y estado del tabaquismo.

Edad (años)	Fumadores ($n = 5,441$)	No fumadores ($n = 12,869$)	Todos ($n = 18,310$)	p
18-24	7.11 (1.55)	6.92 (1.54)	6.97 (1.94)	0.001
25-34	7.21 (1.59)	6.88 (1.50)	6.97 (1.54)	0.001
35-44	7.39 (1.72)	6.78 (1.50)	6.95 (1.59)	0.001
45-54	7.39 (1.70)	6.67 (1.46)	6.91 (1.58)	0.001
55-65	7.03 (1.56)	6.63 (1.30)	6.76 (1.40)	0.01

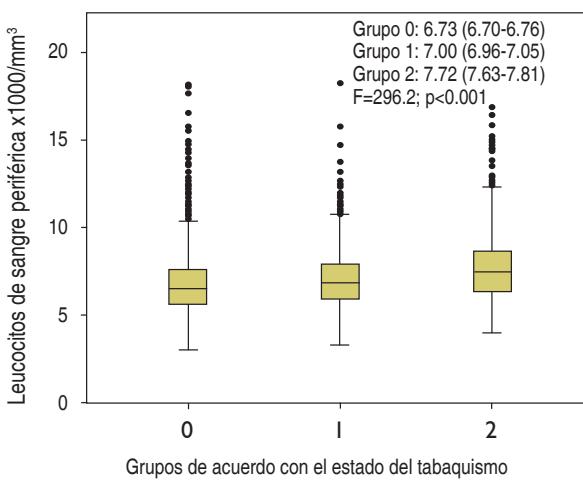
Los valores se refieren a la media y la desviación estándar. La comparación de las medias de leucocitos de sangre periférica se realizó mediante la prueba t de Student para grupos independientes.



- Grupo 0: Sin tabaquismo actual ni en el pasado.
- Grupo 1: Con tabaquismo de 1-4 cigarros/día durante un año o más, o menos de cinco años de duración del hábito tabáquico de cualquier cantidad de cigarros/día fumados.
- Grupo 2: Con tabaquismo ≥ 5 cigarros/día ≥ 5 años de duración.
- La gráfica de caja representa la mediana y los cuartiles.
- Los puntos negros representan valores atípicos dentro de cada grupo.
- Los valores en el recuadro se refieren a la media y los intervalos de confianza de 95% ($IC_{95\%}$).

Figura. 1. Leucocitos de sangre periférica de acuerdo con la intensidad del tabaquismo en mujeres.

dio es aproximadamente cuatro veces mayor en personas con cuenta elevada de LSP, pero dentro del rango de lo normal, y que tal valor predictivo es plausible a causa de que los leucocitos contribuyen a las propiedades reológicas de la sangre y participan en el daño endotelial agudo y crónico por la adhesión al endotelio. Ahora existen evidencias de que la arterioesclerosis, la principal causa de enfermedad arterial coronaria, es una enfermedad inflamatoria en la cual los mecanismos inmunes interactúan con los factores de riesgo metabólicos para iniciar, propagar y activar lesiones en el árbol arterial.²⁰ En un estudio prospectivo de seis años de seguimiento de 72,242 mujeres postmenopáusicas,¹⁵ las que se encontraban en el cuartil superior de LSP (6,700-15,000/mm³) comparado con las mujeres en el primer cuartil (2,500-4,700/mm³) tuvieron el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular; también tuvieron 40% de más alto



- Grupo 0: Sin tabaquismo actual ni en el pasado
- Grupo 1: Con tabaquismo de 1 a 4 cigarros/día durante un año o más, o menos de cinco años de duración del hábito tabáquico de cualquier cantidad de cigarros/día fumados.
- Grupo 2: Con tabaquismo ≥ 5 cigarros/día ≥ 5 años de duración.
- La gráfica de caja representa la mediana y los cuartiles.
- Los puntos negros representan valores atípicos dentro de cada grupo.
- Los valores en el recuadro se refieren a la media y los intervalos de confianza de 95% ($IC_{95\%}$).

Figura 2. Leucocitos de sangre periférica de acuerdo con la intensidad del tabaquismo en hombres.

riesgo para infarto del miocardio no fatal, 46% de mayor riesgo para enfermedad cerebrovascular y 50% de mayor riesgo de mortalidad total. Concluyen también que una cuenta del LSP mayor de 6,700/mm³ puede detectar individuos de alto riesgo que no son actualmente identificados por los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. En un estudio prospectivo de 9.6 años de seguimiento a 6,756 residentes japoneses, Tamakoshi y colaboradores¹⁶ encuentran una asociación gradual entre la cuenta de LSP y mortalidad por todas las causas (LSP 9,000-10,000 células/mm³ versus LSP 4,000-4,900; RR = 1.61, $IC_{95\%}$ 1.07-2.40), así como mortalidad cardiovascular (LSP 9,000-10,000 células/mm³ versus LSP 4,000-4,900; RR = 1.79, $IC_{95\%}$ 0.97-3.71). Estudios prospectivos también unen los biomarcadores de inflamación con el riesgo de cáncer. En uno de estos estudios se analiza si la cuenta de LSP tiene asociación independiente

con la incidencia de cáncer en 173,748 mujeres postmenopáusicas de 50-79 años de edad;¹⁵ encontraron una asociación gradual de la cuenta de LSP con la incidencia de cáncer de mama, colorrectal, endometrial y pulmonar. Las asociaciones entre LSP y cáncer de mama y endometrial se conservaron como significativas cuando los análisis se limitaron a no fumadores con elevación de LSP. Shankar y asociados,²¹ en un estudio con un modelo de riesgo proporcional ajustado para otras variables, estimaron que el riesgo de mortalidad por cáncer de varios tipos comparando el cuartil 4 de la cuenta de LSP ($\geq 7,400$ células/mm³) con el cuartil 1 ($\leq 5,300$ células/mm³) fue 1.73 (IC_{95%} 1.18-2.55).

En nuestro estudio, la cuenta de LSP fue mayor en fumadores que en no fumadores en todos los grupos de edad analizados; las diferencias de medias de LSP observadas fueron 190, 330, 610, 720 y 400 células/mm³ a favor de fumadores frente a los no fumadores para los grupos de edad 18-24, 25-34, 35-44, 45-54 y 55-65 años, respectivamente (*cuadro III*). Un patrón similar fue observado en el estudio de Fiz y colaboradores¹⁸ al analizar la cuenta de LSP en 222,841 empleados sanos, fumadores y no fumadores, con un incremento medio de 593 células/mm³ en fumadores respecto a no fumadores de un grupo de edad al siguiente; los grupos de edad en este caso fueron equiparables a los de nuestro estudio.

Los resultados demuestran también un efecto de la dosis del tabaquismo sobre la cuenta de LSP (*figuras 1 y 2*). En el análisis se consideraron tres grupos fijos de acuerdo con la intensidad del tabaquismo, las diferencias medias de LSP son significativas entre los sujetos sin tabaquismo actual ni en el pasado (grupo 0) *versus* tabaquismo actual de 5 o más cigarros/día durante cinco o más años, con incrementos en fumadores respecto a no fumadores de 650 células/mm³ en el grupo de mujeres y 990 células/mm³ en hombres. Schwartz y Weiss²² han reportado un efecto dosis-respuesta entre tabaquismo y LSP en un grupo de 8,635 sujetos en un programa sobre vigilancia de la salud; concluyen que entre fumadores actuales se observa

una relación dosis-respuesta para cigarros/día y paquetes fumados al año. En un estudio más reciente, Asthana y su grupo,²³ al estudiar una cohorte de fumadores activos, reportaron que la intensidad del tabaquismo, evaluada a través de cigarros/día, paquetes/año, prueba de dependencia a la nicotina de Fagerström y niveles de monóxido de carbono, está asociada con el incremento de LSP.

El análisis bivariado de nuestros datos también muestra que otros factores se asocian a incrementos en la cuenta de LSP. La obesidad, el sedentarismo y la hipertensión arterial se asociaron significativamente a un incremento de LSP (*cuadro IV*). Estos tres factores tradicionales de riesgo cardiovascular y metabólico se han asociado a un incremento en los marcadores de inflamación.²⁴⁻²⁸ En otro estudio,²⁴ el tiempo de actividad física se asoció positivamente con la concentración de albúmina sérica e inversamente con la concentración de fibrinógeno y la cuenta de leucocitos. Se ha supuesto que el ejercicio, a través de la disminución de la inflamación subclínica, contribuye a la

Cuadro IV. Valores medios de leucocitos de sangre periférica y otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular en donadores de sangre aparentemente sanos.

IMC	LSP	Estadístico de prueba	p
Normal (n = 4,633)	6.63 (1.51)	F = 284.3	0.001
Sobrepeso (n = 8,038)	6.88 (1.51)		
Obesidad (n = 5,639)	7.33 (1.57)		
Sedentarismo			
Presente (n = 15,498)	7.01 (1.56)	t = 10.0	0.001
Ausente (n = 2,812)	6.69 (1.48)		
Presión arterial			
Normal (n = 7,062)	6.85 (1.56)	F = 60.6	0.001
Pre-HTA (n = 9,446)	6.97 (1.52)		
HTA (n = 1,802)	7.3 (1.67)		

Abreviaturas: LSP = Leucocitos de sangre periférica. IMC = índice de masa corporal. Pre-HTA = Prehipertensión arterial. HTA = Hipertensión arterial. F: Estadístico de prueba para el análisis de la varianza de un factor. t: estadístico de la prueba t de Student.

Los valores de leucocitos de sangre periférica (LSP) se refieren a la media y la desviación estándar.

protección contra la aparición de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y cáncer.²⁴ Por otra parte, el peso corporal y los cambios que se suceden en él mediante ejercicio físico pueden disminuir favorablemente los marcadores de inflamación.^{27,28} En nuestra opinión, el incremento de LSP en el grupo de donadores de sangre con factores tradicionales de riesgo cardiovascular puede conducir a alteraciones vasculares difusas y a procesos arterioescleróticos progresivos que, sin duda, contribuyen a la aparición de problemas metabólicos y cardiovasculares en el futuro; el control adecuado de la inflamación y las medidas específicas para cada uno de los factores de riesgo podrán prevenir los problemas derivados de la inflamación vascular. Tani y asociados,²⁹ en un estudio reciente de seis meses de seguimiento a pacientes con enfermedad arterial coronaria, logran una disminución significativa de la placa de 12.9% con pravastatina y ejercicio. Este mismo autor, pero en otro estudio,³⁰ logra la regresión de placas arterioescleróticas y la disminución simultánea de células inflamatorias mediante terapia con estatinas. En este estudio, los autores concluyen que la cuenta de monocitos puede, especialmente, servir como un marcador simple de regresión de la placa durante tratamiento con estatinas.

En nuestro estudio no se investigó, mediante análisis multivariado, la contribución independiente de cada uno de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular sobre LSP y otros marcadores de inflamación. Evaluamos la cantidad total de LSP mediante un contador hematológico automatizado, pero determinaciones más específicas podrían realizarse con citometría de flujo para clúster de diferenciación (CD) e investigar el tipo específico de leucocito que se incrementa en cada caso. La principal fortaleza de nuestro estudio reside en el gran tamaño de la muestra que incluyó donadores de sangre de un amplio rango de edad, aparentemente sanos y de los que se dispuso prospectivamente de información confiable acerca de su hábito tabáquico y otro tipo de variables.

Conclusiones

El tabaquismo se asocia a un incremento de LSP. Este incremento permanece significativo a través de todos los grupos de edad estudiados y en ambos géneros. Existe un efecto dosis-respuesta entre intensidad del tabaquismo y LSP. Es necesario analizar las interacciones que pudieran existir entre tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales debido a que obesidad, hipertensión arterial y sedentarismo también presentaron asociación bivariada con la cuenta de LSP.

Referencias

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: WHO; 2011.
2. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: WHO. ISBN: 978 92 4 159628 2. [junio 20]. Available in: http://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/index.html (Access:June,20th 2012).
3. Organización Panamericana de la Salud; Instituto Nacional de Salud Pública (MX). Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos. México 2009. Cuernavaca, México: INSP/OPS; 2010. Disponible en: www.who.int/tobacco/surveillance/gats_rep-mexico.pdf
4. Balanescu S, Calmac L, Constantinescu D, Marinescu M, Onut R et al. Systemic inflammation and early atheroma formation: Are they related? *Maedica* (Buchar) 2010; 5 (4): 292-301.
5. Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. *Exerc Sport Sci Rev* 2009; 37 (4): 165-70.
6. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Fibrinogen, C-reactive protein, albumin or white cell count: Meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
7. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
8. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42 (4): 241-249.
9. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (10): 2167-2176.
10. Noble RC, Penny BB. Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. *Infect Immun* 1975; 12 (3): 550-555.
11. Burney SW, Bonus L. Cross-sectional assessment of laboratory variables in a healthy male population. II. Cigarette smoking and laboratory values. *Aging Hum Dev* 1972; 3: 89-94.
12. Corre F, Lelouch J, Schwartz D. Smoking and leukocyte counts. Results of an epidemiologic study. *Lancet* 1971; 2: 632-634.
13. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279 (18): 1477-1482.

14. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107 (3): 499-511.
15. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF et al. Women's Health Initiative Research Group. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005; 165 (5): 500-508.
16. Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H, Matsushita K, Okamura T et al. NIPPON DATA90 Research Group. White blood cell count and risk of all-cause and cardiovascular mortality in nationwide sample of Japanese-results from the NIPPON DATA90. *Circ J* 2007; 71 (4): 479-485.
17. Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, Day NE et al. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis* 2003; 169 (2): 331-337.
18. Fiz JA, Morera J, Monsonis JV, Calvo A, Vazquez A, Espinal A et al. Systemic inflammation in 222,841 healthy employed smokers and nonsmokers: white blood cell count and relationship to spirometry. *Tob Induc Dis* 2012; 10 (1): 7. [Epub ahead of print]
19. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257 (17): 2318-2324.
20. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
21. Shankar A, Wang JJ, Rochtchina 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 (2): 188-194.
22. Schwartz J, Weiss ST. Host and environmental factors influencing the peripheral blood leukocyte count. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1402-1409.
23. Asthana A, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J* 2010; 160 (3): 458-463.
24. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Klein BE, Klein R, Cruickshanks KJ et al. Physical activity, white blood cell count, and lung cancer risk in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (10): 2714-2722.
25. Huang ZS, Chien KL, Yang CY, Tsai KS, Wang CH. Peripheral differential leukocyte counts in humans vary with hyperlipidemia, smoking, and body mass index. *Lipids* 2001; 36 (3): 237-245.
26. Moradi S, Kerman SR, Rohani F, Salari F. Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients. *J Inflamm Res* 2012; 5: 7-11.
27. Holz T, Thorand B, Döring A, Schneider A, Meisinger C et al. Markers of inflammation and weight change in middle-aged adults: results from the prospective MONICA/KORA S3/F3 study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18 (12): 2347-2353.
28. Dietrich M, Jialal I. The effect of weight loss on a stable biomarker of inflammation, C-reactive protein. *Nutr Rev* 2005; 63 (1): 22-28.
29. Tani S, Nagao K, Anazawa T, Kawamata H, Furuya S et al. Coronary plaque regression and lifestyle modification in patients treated with pravastatin. Assessment mainly by daily aerobic exercise and an increase in the serum level of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ J* 2010; 74 (5): 954-961.
30. Tani S, Nagao K, Anazawa T, Kawamata H, Furuya S et al. Association of leukocyte subtype counts with coronary atherosclerotic regression following pravastatin treatment. *Am J Cardiol* 2009; 104: 464-469.