

NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA EN LAS EXACERBACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBS- TRUCTIVA CRÓNICA NO GRAVE

Ana Moragas¹, Carles Llor², Silvia Hernández¹, Carolina Bayona³, Marc Miravittles⁴

¹ Centre de Salut Jaume I, Tarragona

² Universitat Rovira i Virgili. Centre de Salut Jaume I, Tarragona

³ Centre de Salut Valls Urbà, Valls

⁴ Servei de Pneumologia. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Correspondencia: amoragasm@meditex.es

Revisores: Ernest Vinyoles y José Ignacio Aoiz Linares

Publicado: mayo 2013

Ana Moragas, Carles Llor, Silvia Hernández, Carolina Bayona, Marc Miravittles (2012)

Niveles de proteína C reactiva en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no grave Butlletí: Vol 31:Iss 1, Artículo 1

Available at: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol31/iss1/1>

Este es un artículo de Open Access distribuido según licencia de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

RESUMEN

Objetivo. Conocer las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (MPOC) no grave.

Diseño. Estudio descriptivo observacional con el uso de datos de un ensayo clínico.

Emplazamiento. Centros de atención primaria de Catalunya.

Participantes. Pacientes ≥ 40 años, fumadores o exfumadores ≥ 10 paquetes-año, con diagnóstico de EPOC no grave mediante resultado espirométrico con prueba postbroncodilatadora con supuesta exacerbación infecciosa.

Mediciones principales. Se recogieron las características clínicas de la exacerbación y se efectuó una determinación de PCR en sangre capilar.

Resultados. Se incluyeron 353 sujetos de los que 310 fueron válidos para el análisis (87,8%). La edad media fue de $68,1 \pm 10,4$ años, con un FEV₁ medio del $65\% \pm 11,9\%$. La mediana de PCR fue de 18 mg/l (amplitud intercuartil: 31 mg/l). Un total de 171 pacientes presentaron niveles ≤ 20 mg/l (54,8%). Sus concentraciones fueron significativamente más elevadas en pacientes con exacerbaciones de tipo I (mediana: 31 mg/l) que en las de tipo II y III (16 y 14,5 mg/l, respectivamente, $p < 0,001$) y más altas en fumadores activos que en exfumadores (21 mg/l i 14,5 mg/l, respectivamente, $p < 0,01$).

Conclusiones. La PCR es más alta en exacerbaciones de tipo I y en fumadores, indicando mayor carga bacteriana.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Exacerbación aguda; Ensayo clínico aleatorio; Proteína C reactiva

ABSTRACT

Objective. To evaluate the C-reactive protein (CRP) concentrations in acute exacerbations of non-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Design. Observational cross-sectional study with the utilization of data from a clinical trial.

Setting. Primary care centres in Catalonia.

Participants. Patients aged 40 or older, smokers or ex-smokers of ten pack-years or more, diagnosed of non-severe COPD by means the postbronchodilation spirometric test and suspected infectious acute exacerbation.

Principal measurements. Clinical characteristics of the exacerbations and CRP determination.

Results. A total of 353 patients were included and 310 were valid for analysis (87.8%). The mean age was 68.1 ± 10.4 years, with a mean FEV₁ of $65\% \pm 11,9\%$. The median of CRP was 18 mg/l (interquartile range: 31 mg/l). In 171 cases their levels were ≤ 20 mg/l (54,8%). CRP concentrations were significantly higher among patients with type I exacerbations (median: 31

mg/l) than in type II and III (16 and 14.5 mg/l, respectively; $p < 0.001$) and higher in active smokers than in former smokers (21 and 14.5 mg/l, respectively; $p < 0.01$).

Conclusions. CRP levels are higher in type I exacerbations and smokers indicating a greater bacterial load.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; randomized clinical trial; C-reactive protein

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno que causa gran morbilidad y mortalidad a escala global¹ y a diferencia de lo que pasa con las enfermedades cardiovasculares, su mortalidad no ha menguado². En España la prevalencia de EPOC es el 10,2% en adultos mayores de 40 años³. Una de las características de la EPOC es la existencia de exacerbaciones, consideradas actualmente como elementos clave en la historia natural de la EPOC y estudios recientes destacan el fuerte impacto de las exacerbaciones sobre el estado de salud de los pacientes, influencia sobre la progresión, pronóstico de la enfermedad, coste socio sanitario, disminución de la calidad de vida e incremento de la mortalidad^{4,5}.

Un porcentaje importante de pacientes agudizados con estadios no graves la

EPOC son atendidos en atención primaria y se estima que las exacerbaciones generan el 10-12% de nuestras consultas⁶. Recientemente hemos publicado un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de 8 días para valorar la efectividad de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico en pacientes con EPOC leve-moderada en atención primaria⁷. En este artículo se presenta la distribución de las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) en estas exacerbaciones.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo observacional realizado en trece centros de atención primaria de Catalunya a partir de la utilización de datos de un ensayo clínico. La población de estudio la conformaron pacientes de 40 años o más con un diagnóstico de EPOC no grave (definido como historia de tabaquismo de al menos 10 paquetes-año, una ratio de FEV₁ por capacidad vital forzada con prueba postbroncodilatadora menor del 70% y un FEV₁ postbroncodilator > 50% del teórico) y la presencia de una exacerbación definida como la presencia de al menos uno de los signos siguientes y síntomas: aumento de disnea, aumento del volumen de expectoración y/o aumento de la purulencia del esputo, tal como describieron Anthonisen et al⁸.

Fueron criterios de exclusión la utilización de antibióticos en las dos semanas previas, asma bronquial, fibrosis quística, bronquiectasias de origen diferente a la EPOC, neoplasia activa, traqueotomía, necesidad de hospitalización, inmunodepresión o toma de fármacos inmunosupresores, hipersensibilidad al antibiótico, institucionalización en una residencia, aquellos que no aceptaron firmar el consentimiento informado, aquellos que no se presentaron a las visitas programadas y aquellos que rechazaron participar en este estudio.

Se reclutaron los participantes desde octubre de 2007 hasta julio de 2010. El estudio fue aprobado por el Comitè d'Ètica d'Atenció Primària Fundació Jordi Gol i Gurina (Barcelona, número de proyecto: P6/031).

Se clasificaron las exacerbaciones en tres tipos, descritas por Anthonisen⁸: tipo I, cuando se presentaron los tres criterios (aumento de disnea, aumento de volumen de expectoración y purulencia de esputo), tipo II (con la presencia de dos de estos criterios) y tipo III (sólo uno de estos criterios). Se efectuó un test rápido de PCR en sangre capilar mediante analizadores QuikRead CRP® (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia) justo en el momento de la visita a su médico (previo a la aleatorización de los pacientes). Se pidió a los médicos participantes que solicitaran una radiografía de tórax en aquellos casos en los que se sospechara una posible neumonía, en particular a aquellos casos con anomalías en la auscultación de tórax, presencia de

fiebre > 38°C y/o nivel de PCR > 20 mg/l. En caso de confirmarse la neumonía, los pacientes se excluyeron del estudio.

Análisis estadístico

Se calculó un tamaño de la muestra mínimo de 677 pacientes. Más información está disponible en la publicación realizada⁷. Para este estudio realizamos análisis bivariante con comparación de proporciones de las diferentes variables de resultado con la utilización de las pruebas de khi cuadrado y t de Student-Fisher. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS v.15 (Chicago, Estados Unidos).

2. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 353 sujetos; un total de 43 pacientes fueron excluidos porque no cumplieron los criterios de inclusión, o bien, presentaron algún criterio de exclusión. Se solicitaron 64 radiografías de tórax, de las que tres mostraron una consolidación y, por tanto, estos pacientes fueron excluidos del estudio (Figura 1). Por tanto, sólo fueron válidos para el análisis 310 pacientes (87,8%). Un total de 37 médicos reclutaron al menos a un paciente.

El FEV₁ medio de la muestra fue del 65%±11,9%. Sólo 35 pacientes presentaron una EPOC leve (11,3%), con un FEV₁ del 80% o más. En cambio, la mayor parte de los pacientes reclutados presentaron un diagnóstico

de EPOC moderada, con un FEV₁ entre el 50 y el 80% (275 casos; 88,7%). Como se muestra en la [tabla 1](#), la edad media fue de 68,1 ± 10,4 años, siendo, significativamente mayor entre los pacientes que presentaban una EPOC moderada (69,1 frente a 60,5 años, p<0,001). Un total de 251 de los pacientes fueron hombres (81%). La media de paquetes-año fue de 38,1 ± 18 y un total de 175 pacientes eran, en el momento de ser incluidos en el estudio fumadores activos (56,5%), siendo el resto exfumadores. El tratamiento de base que más

frecuentemente utilizaban los pacientes fueron los anticolinérgicos (107 casos, 34,5%) seguido de los corticoides inhalados (88 casos, 28,4%). Entre los criterios de Anthonisen, el más frecuente fue el aumento del volumen de expectoración (244 casos, 78,1%), seguido del aumento de la disnea (207, 66,8%) y del esputo purulento (184, 59,4%). La mayor parte de las exacerbaciones incluidas eran de tipo II (153 casos, 49,4%) ([tabla 2](#)).

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

| | Leve n=35 | Moderada n=275 | Total n=310 | p |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Edad (años), media (DE) | 60,5 (13,5) | 69,1 (9,6) | 68,1 (10,4) | <0,001 |
| Sexo masculino, n (%) | 26 (74,3) | 225 (81,8) | 251 (81,0) | NS |
| Tabaquismo: | | | | |
| - Actual, n (%) | 24 (68,6) | 151 (54,9) | 175 (56,5) | |
| - Ex-tabaquismo, n (%) | 11 (31,4) | 124 (45,1) | 135 (43,5) | NS |
| Paquetes-año, media (DE) | 32,9 (18,4) | 38,7 (18,4) | 38,1 (18,0) | NS |
| Medicación previa: | | | | |
| - β -agonistas de acción corta, n (%) | 5 (14,3) | 66 (24,0) | 71 (22,9) | NS |
| - β -agonistas de acción larga, n (%) | 5 (14,3) | 64 (23,3) | 69 (22,3) | NS |
| - Anticolinérgicos, n (%) | 10 (28,6) | 97 (35,3) | 107 (34,5) | NS |
| - Teofilinas, n (%) | 0 (-) | 4 (1,5) | 4 (1,3) | NS |
| - Corticoides orales, n (%) | 2 (5,7) | 1 (0,4) | 3 (1,0) | <0,05 |
| - Corticoides inhalados, n (%) | 5 (14,3) | 83 (30,2) | 88 (28,4) | <0,05 |
| Hipertensión arterial, n (%) | 13 (37,1) | 124 (45,1) | 137 (44,2) | NS |
| Diabetes mellitus, n (%) | 2 (5,7) | 55 (20,0) | 57 (18,4) | <0,05 |
| Insuficiencia cardíaca, n (%) | 0 (-) | 5 (1,8) | 5 (1,6) | NS |
| Cardiopatía isquémica, n (%) | 3 (8,6) | 31 (11,3) | 34 (11,0) | NS |
| FVC (ml), media (DE) | 3521,1 (951,2) | 2661,2 (850,0) | 2758,3 (902,5) | <0,001 |
| FVC (%), media (DE) | 94,1 (15,7) | 67,8 (14,8) | 70,8 (17,1) | <0,001 |
| FEV ₁ (ml), media (DE) | 2241,7 (707,9) | 1648,9 (545,2) | 1715,8 (595,0) | <0,001 |
| FEV ₁ (%), media (DE) | 87,6 (7,0) | 62,2 (9,0) | 65,0 (11,9) | <0,001 |
| Raó FEV ₁ /FVC, media (DE) | 63,2 (6,5) | 62,1 (5,8) | 62,2 (5,9) | NS |

DE: desviación estándar; FVC: capacidad vital forzada; ml: mililitros; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; l/min: litros/minuto

Tabla 2. Características de las exacerbaciones de los pacientes incluidos en el estudio

| | Leve n=35 | Moderada n=275 | Total n=310 | p |
|--|--------------|-------------------|----------------|--------|
| Aumento del volumen de esputo, n (%) | 29 (82,9) | 213 (77,5) | 242 (78,1) | NS |
| Aumento de la disnea, n (%) | 24 (68,6) | 183 (66,5) | 207 (66,8) | NS |
| Color del esputo: | | | | |
| - Incoloro, n (%) | 13 (37,1) | 113 (41,1) | 126 (40,6) | |
| - Amarillento, n (%) | 8 (22,9) | 74 (26,9) | 82 (26,5) | |
| - Amarillento-verdoso, n (%) | 14 (40,0) | 88 (32,0) | 102 (32,9) | NS |
| Purulencia del esputo, n (%) | 22 (62,9) | 162 (58,9) | 184 (59,4) | NS |
| Fiebre, n (%) | 4 (11,4) | 21 (7,6) | 25 (8,1) | NS |
| Tipo de exacerbación*: | | | | |
| - Tipo I, n (%) | 8 (22,9) | 77 (28,0) | 85 (27,4) | |
| - Tipo II, n (%) | 24 (68,6) | 129 (46,9) | 153 (49,4) | |
| - Tipo III, n (%) | 3 (8,6) | 69 (25,1) | 72 (23,2) | <0,05 |
| PCR, mediana (AIQ) | 13,5 (32) | 18 (31) | 18 (31) | NS |
| Fármacos administrados en la exacerbación: | | | | |
| - β -adrenérgicos de acción corta, n (%) | 4 (11,4) | 103 (37,5) | 107 (34,5) | <0,001 |
| - Corticoides orales, n (%) | 5 (14,3) | 48 (17,5) | 53 (17,1) | NS |

PCR: Proteína C reactiva; AIQ: amplitud intercuartil

*Tipo I: todos los criterios de Anthonisen presentes (aumento de la disnea, aumento del volumen de expectoración y purulencia del esputo); tipo II: solo dos criterios presentes; tipo III: solo un criterio presente

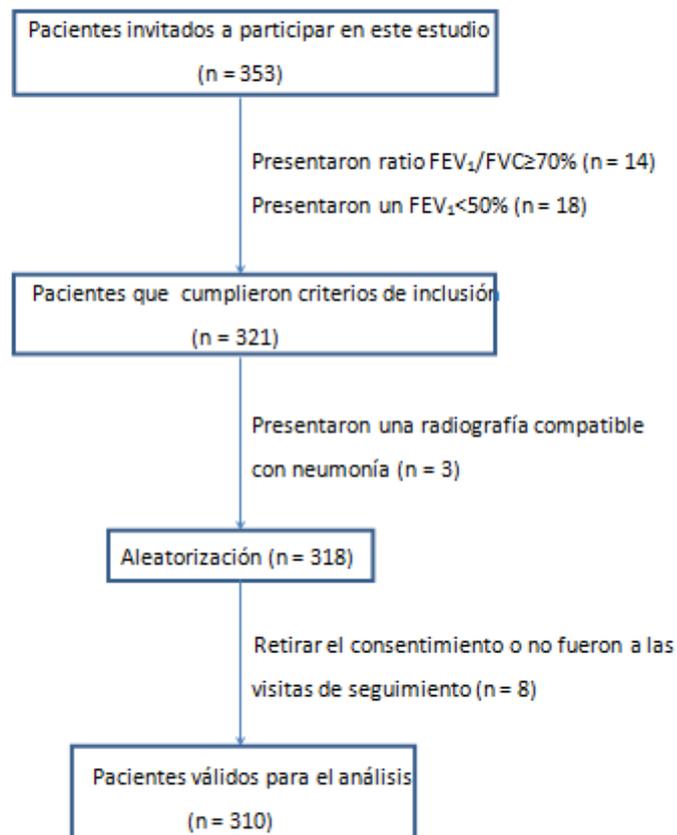
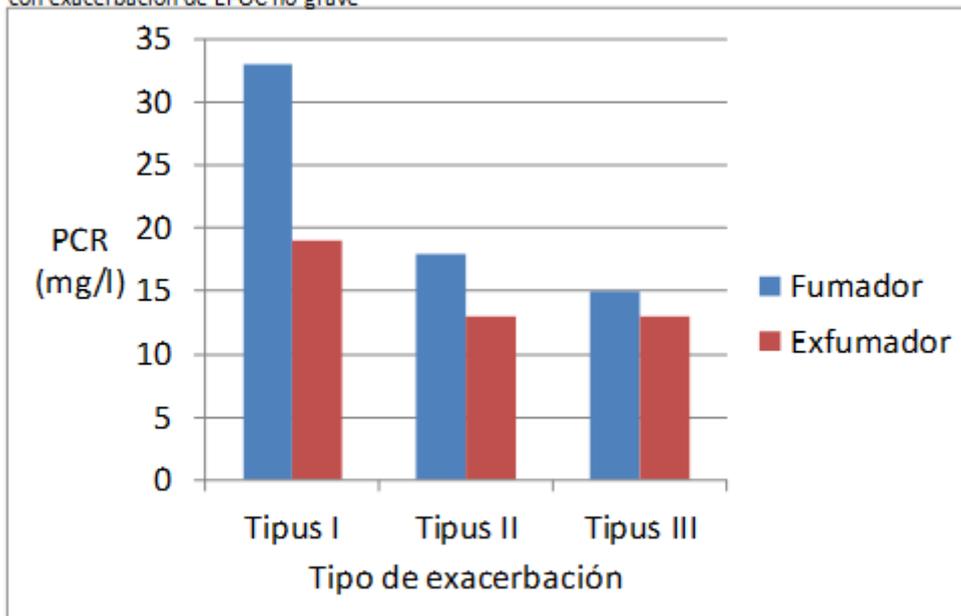
Figura 1. Esquema general del estudio

Figura 2. Medianas de PCR según tipo de exacerbación y estado de tabaquismo de los pacientes con exacerbación de EPOC no grave



En 307 pacientes se obtuvo una determinación de PCR en el momento de su inclusión en el estudio (99%). De estos, 99 presentaron concentraciones de hasta 10 mg/l (31,6%), 72 pacientes presentaron concentraciones de entre 11 y 20 mg/l (23,2%), 81 valores entre 21 y 50 mg/l (26,1%) y 56 más concentraciones superiores a 50 mg/l (18,1%). Al comportarse la PCR como una variable que no seguía una distribución normal se calculó la mediana y la amplitud intercuartil, que fue de 18 mg/l y 31 mg/l, respectivamente, siendo ligeramente inferior entre los que presentaron una EPOC leve (13,5 mg/l entre los pacientes con EPOC leve frente a 18 mg/l observado en aquellos con EPOC moderada). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de PCR con la presencia de las comorbilidades

analizadas en este estudio ni tampoco con el sexo o la edad. En cambio, sus concentraciones fueron más elevadas entre los pacientes con exacerbaciones de tipo I (media: 31 mg/l, amplitud intercuartil 54 mg/l), que entre los pacientes con exacerbaciones de tipos II y III (16 y 14,5 mg/l, respectivamente, $p < 0,001$). También fueron más elevadas entre los fumadores que en los exfumadores (21 mg/l frente a 14,5 mg/l, respectivamente, $p < 0,01$). En la [figura 2](#) se describen las concentraciones medias de PCR según tipo de exacerbación y estado de fumador.

3. DISCUSIÓN

No conseguimos la medida muestral calculada. Los problemas de reclutamiento se debieron funda-

mentalmente al elevado número de pacientes que ya estaban tomando tratamiento antibiótico en el momento de la supuesta inclusión en el estudio (cifra no cuantificada), el reducido número de sujetos correctamente diagnosticados de EPOC, a la presencia inusualmente baja de exacerbaciones durante una de las estaciones hibernales y a la baja motivación de muchos investigadores debido a la falta de un incentivo económico adecuado. Dado que este trabajo estaba planificado para ser finalizado en tres años y como era improbable alcanzar una mejora en el ritmo de inclusión de los pacientes, se suspendió sin haber alcanzado el volumen muestral requerido.

En nuestro estudio sólo se reclutaron pacientes con diagnóstico espirométrico de EPOC no grave mayores de 40 años y que hubieran fumado al menos 10 paquetes-año⁹. La mayoría de estudios en atención primaria se han llevado a cabo con pacientes con bronquitis crónica (sin necesidad de estudio espirométrico), convirtiendo en probable en estos casos la inclusión de pacientes sin una obstrucción crónica al flujo aéreo. Por eso, es difícil comparar los resultados de este estudio con otros realizados en atención primaria.

Otra fortaleza de nuestro estudio es el uso de la PCR, que no se ha utilizado hasta ahora en atención primaria en pacientes con exacerbación de su EPOC. En un poco más de la mitad de los casos, los niveles de este marcador fueron inferiores a 20 mg/l, sugiriendo

una etiología viral. Stolz et al¹⁰ observaron en un estudio hospitalario que aquellos pacientes que ingresaban con bajos niveles de PCR no parecían beneficiarse de los antimicrobianos, sugiriendo de manera similar una etiología no bacteriana. Hurst et al¹¹ evaluaron el valor de 36 biomarcadores en 90 pacientes antes y durante una exacerbación de la EPOC, observando que el biomarcador más selectivo que diferencia una exacerbación de los síntomas de la variación día a día fue la PCR.

La sensibilidad y la especificidad de la PCR a 50 mg/l para la confirmación de la exacerbación fueron en este estudio de 74,4 y 57,5%. Más recientemente, Bircan et al¹² utilizaron un punto de corte de PCR de 10 mg/l para predecir una exacerbación de la EPOC, en este estudio, el nivel de PCR tuvo una sensibilidad y una especificidad del 72,5 y el 100%, respectivamente. Stolz et al¹³ demostraron que un valor de PCR de 50 mg/l tuvo una sensibilidad del 93,8% para detectar una infección bacteriana. La elevación en los niveles de PCR no es un fenómeno poco frecuente en pacientes con EPOC en fase estable; Mannino et al¹⁴ revelaron que hasta un 52% de los pacientes con EPOC moderada a grave tenían niveles de PCR superiores a 30 mg/l y niveles por encima de 100 mg/l se presentaban en un 23% de estos pacientes con una función pulmonar más pobre. Daniels et al¹⁵ observaron que el 41% de las exacerbaciones graves en pacientes hospitalizados presentaban unas concentraciones de PCR > 50 mg/l. En

nuestro estudio este porcentaje fue solo un poco más del 18%, probablemente porque se trataba de pacientes con un grado de enfermedad leve-moderada tratados en la comunidad.

Fuente de financiación

Para la realización de este estudio hemos recibido una beca por parte del Fondo de Investigación Sanitaria (número: PI060409), del *European Regional Development Fund*, una beca "Isabel Fernández" para la realización de la tesis doctoral y una beca predoctoral del *Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol*. Ninguna de estas instituciones ha tenido papel en el diseño, desarrollo o análisis de los datos de este estudio.

Conflictos de interés

Ana Moragas declara haber recibido una beca de investigación de la Comisión Europea (Seventh Programme Framework) y del Instituto de Salud Carlos III. Carles Llor declara haber recibido becas de investigación de la Comisión Europea (Sixth y Seventh Programme Frameworks), Societat Catalana de Medicina de Família e Instituto de Salud Carlos III y remuneración por ponencias de LiveMed. Marc Miravittles declara haber recibido honorarios por ponencias de Bayer-Schering, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Nycomed, AstraZeneca y Novartis, pagos por el

desarrollo de presentaciones educativas de Bayer-Schering, ha servido en comités de supervisión de Bayer-Schering, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Nycomed, GlaxoSmithKline, Almirall, AstraZeneca y Novartis y haber recibido remuneración por consultorías de Bayer-Schering, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Nycomed, GlaxoSmithKline, Almirall, AstraZeneca y Novartis. Silvia Hernández y Carolina Bayona declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

A todos los investigadores del estudio, tanto los médicos responsables de la inclusión de los pacientes en el estudio como de los profesionales de enfermería que realizaron el estudio espirométrico y la determinación de la proteína C reactiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:523–32.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care Med*. 2007; 176:532–55.
3. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez

- G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60:925–31.
 5. Llauger Roselló MA, Pou MA, Domínguez L, Freixas M, Valverde P, Valero C; Grup Emergent de Recerca en Malalties Respiratòries (Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona-IDIAP Jordi Gol). Atención a la EPOC en el abordaje al paciente crónico en atención primaria. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:561–70.
 6. Soler J, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37:375–81.
 7. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716–23.
 8. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196–204.
 9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2011). Gig Harbor, WA: Medical Communications Resources, Inc, 2011. www.gold-copd.org
 10. Stolz D, Tamm M. Discriminate use of antibiotics for exacerbation of COPD. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:126–32.
 11. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:867–74.
 12. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract*. 2008;17:202–8.
 13. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Müller B, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:434–40.
 14. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*. 2003;114:758–62.
 15. Daniels JMA, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2010;138:1108–15.