

11231

2 ej 2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

TONO BRONCOMOTOR EN FUMADORES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. JAVIER GAITAN PERRUSQUIA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA

Asesores

DR. FERNANDO PRIETO HERNANDEZ
Prof. del Curso de Especialidad en
Neumología

DR. RAUL CICERO SABIDO
Jefe de la Unidad de
Neumología

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

NOTA PRELIMINAR

Motiva el presente trabajo el deseo de hacer una contribución original al estudio de un problema de importancia médica: la obstrucción respiratoria en los fumadores.

Esta pretensión pudiera parecer excesiva ya que los trabajos que con frecuencia se publican como tesis de especiali--dad o inclusive se publican en la literatura, no siempre lo --gran cumplir este objetivo, cualquier trabajo de investigación implica muchas horas de trabajo y en ocasiones, de grandes cantidades de dinero. La revisión de la literatura se dificul--ta debido a que no existen las revistas médicas en una sola --biblioteca, en fin un sin número de detalles deben cumplirse - para lograr los elementos necesarios que requiere un artículo.

Por lo anterior, siento con satisfacción que aunque en--una pequeña medida, los resultados que aquí se presentan con--tribuyen al conocimiento de la fisiopatología de la obstruc - -ción bronquial de los fumadores en su etapa temprana.

La investigación bibliográfica, siempre deja algún congcimiento al lector dado que es una forma de recopilar datos --que los libros de texto no abarcan. El ritmo con que avanza - el conocimiento médico, hace que continuamente se publique --nuevos datos que contribuyen en distinto grado al buen entendimiento del tema, pero toma largos años lograr lo que en medici

na es lo mas difícil: el criterio médico.

La realización de este estudio se debe al esfuerzo de muchas personas, agradezco a todas ellas su ayuda, sin mencionarlas por temor a omitir alguna. En especial debo mucho a quienes pacientemente se sometieron a las pruebas como sujetos de estudio.

Por último desearía aconsejar si no es muy ilusorio, que todas las personas cualquiera que sea su actividad, procuren intervenir en estudios de investigación, ya sea como investigadores o voluntarios. De diversas maneras se contribuye al conocimiento para beneficio de la humanidad, a lo cual colabora no solamente el investigador, sino también los trabajadores que proporcionan los medios para la investigación.

I N T R O D U C C I O N

A N T E C E D E N T E S

Se sabe que los pacientes fumadores sufren de obstrucción respiratoria y que en forma lenta o rápida llegarán a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1,2). La obstrucción de los pacientes fumadores en una etapa temprana, es poco severa y potencialmente reversible (3). Esta puede ser desencadenada por hipersecreción o por cambios inflamatorios (4), -- los cuales son lentamente reversibles, o puede ser causada por aumento del tono de las fibras musculares lisas de los bronquios y bronquiolos, en cuyo caso puede ser rápidamente reversible (5). El tono de las fibras musculares lisas, a su vez depende del balance de los sistemas simpático y parasimpático (6).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene como causas principales los tres siguientes grupos (7):

- 1) Infecciones.
- 2) Contaminación atmosférica.
- 3) Inhalantes (muy especialmente el humo del tabaco).
- 4) Factores endógenos.

Los pacientes fumadores, entran en el grupo tres de -- las causas de enfermedad pulmonar crónica. Es posible que la enfermedad inicie en una etapa aguda como bronquitis y posteriormente pase a la cronicidad con infecciones repetidas. En su etapa mas avanzada, la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, tiene como consecuencia el cor pulmonale crónico.

La teoría (8) proteolítica explica el enfisema por una disminución de la alfa 1 antitripsina, proteína que inhibe la acción de la elastasa.

Una acción inhibitoria o un exceso de la actividad proteolítica, podría ocurrir en los fumadores. La lesión temprana es bronquiolitis con aumento de macrófagos alveolares pigmentados de color café, el lavado bronquial revela aumento -- cinco veces más de estas células en los fumadores (9). Se dice que el contenido de kaolinita del tabaco aumenta la actividad de la elastasa (8). El efecto del tabaco sobre el macrófago es aumentar la liberación del factor quimiotáctico del - polimorfonuclear el cual produce exceso de elastasa (10). -- También se ha demostrado que el tabaco (11) y los agentes oxidantes (12) pueden anular el efecto anti-elastina de la alfa-1 antitripsina.

H I P O T E S I S

El presente estudio esta basado en la hipótesis de que en la edad temprana, existe un componente rápidamente reversible en la obstrucción bronquial de los fumadores y que posiblemente este componente se deba a reflejo vagal el cual puede ser causado por irritación de la mucosa bronquial. Hay que tomar en cuenta que es probable que no sea este el único factor productor de la obstrucción.

CONCEPTOS GENERALES:

INERVACION (6)

La inervación de la fibra muscular lisa del árbol traqueobronquial esta dada por los sistemas simpático y parasimpático.

Las fibras simpáticas se originan en la médula espinal en los segmentos T1 a T5, sus fibras forman plexos en los hilos pulmonares y posteriormente se dirigen a sus sitios efectores.

RECEPTORES ADRENERGICOS (6)

La teoría más aceptada acerca del mecanismo de acción del simpático, es la que señala que existen receptores a las catecolaminas en la membrana celular, estos receptores son de tres tipos: Alfa, Beta 1 y Beta 2.

En el pulmón existen en mayor o menor frecuencia los tres tipos de receptores. (ver el cuadro 1).

Los receptores alfa son más escasos que los Beta 1 y Beta 2, y tienen un efecto broncoconstrictor. La estimulación de los receptores Beta 1 y Beta 2, produce broncodilatación.

RECEPTORES COLINÉRGICOS (6)

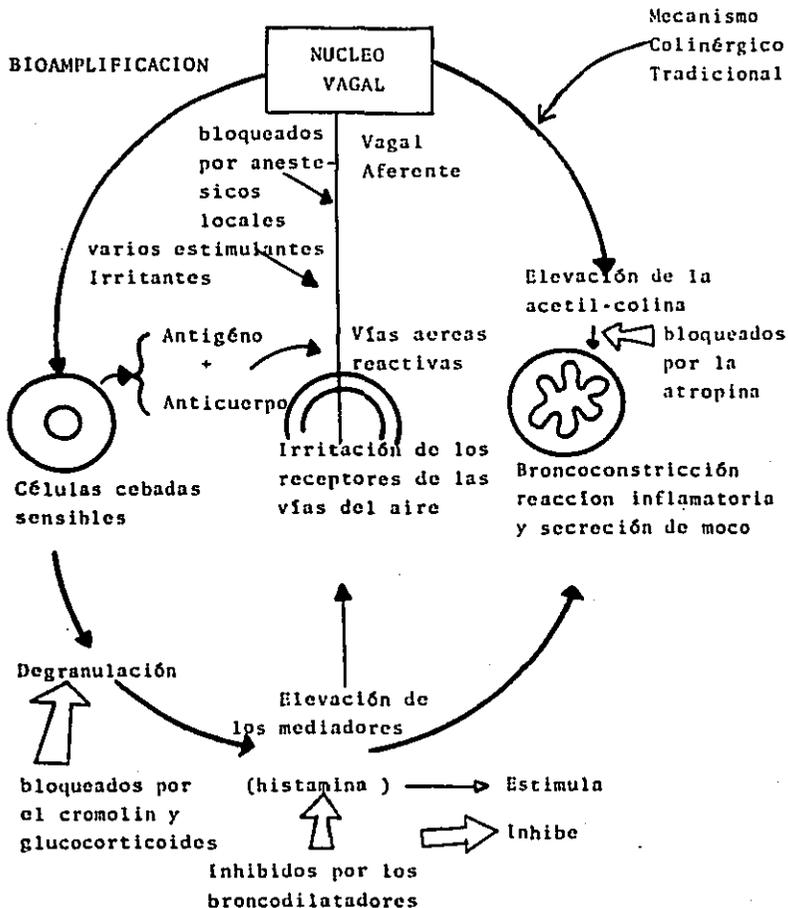
Existen dos tipos de receptores de membrana englobados en el nombre de colinérgicos: los nicotínicos y los muscarínicos, ambos responden a la acetil-colina. Los receptores llamados muscarínicos cuya estimulación produce aumento del - - GMP-c y éste broncoconstricción, son bloqueados por la atropina. (Ver figura 1).

CUADRO 1

RECEPTORES	EFECTOS	
ADRENERGICOS	ALFA	BRONCOCONSTRICION
	BETA 1	BRONCOCONSTRICION
	BETA 2	BRONCODILATAcion
COLINERGICOS	NICOTINICOS	BRONCOCONSTRICION
	MUSCARINICOS	
OTROS	HISTAMINERGICOS	BRONCOCONSTRICION
	SEROTONINERGICOS	

Figura 1

REFLEJOS VAGALES EN EL ARBOL BRONQUIAL



TERMINACIONES NERVIOSAS DE LA MUCOSA BRONQUIAL (6)

La mucosa bronquial está inervada por el sistema simpático y parasimpático, tanto como fibras aferentes como eferentes. La inervación no llega hasta el alveolo, las glándulas bronquiales no tienen inervación simpática.

La principal inervación está dada por el parasimpático pero están ausentes las fibras en bronquiolos y ductos alveolares.

Las fibras simpáticas y parasimpáticas se confunden ya que van juntas y es imposible distinguirlas, pero por medio de experimentos fisiológicos, se ha determinado que el parasimpático es el único que inerva a las glándulas bronquiales y al músculo de los vasos sanguíneos bronquiales.

BRONCODILADORES (6)

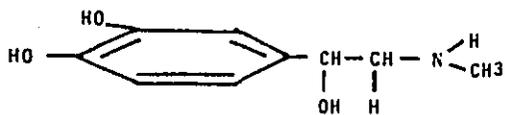
Son los agentes terapéuticos más importantes en la farmacología respiratoria, la mayoría de los broncodilatadores - en uso son Beta 2 estimulante o inhibidores de la fosfodiesterasa, los anticolinérgicos y las prostaglandinas son de menor importancia.

BETA 2 ESTIMULANTES

El prototipo de éstos fármacos, es la epinefrina, esta substancia es una catecolamina, conocida también como hidroxifenilamina, su fórmula estructural es la siguiente figura 2:

Figura 2

EPINEFRINA



La actividad del fármaco reside en el radical NH 2 para los receptores Alfa y Beta 1; si se le quita el radical NH 2, se convierte en Beta 2 selectivo.

Otros Beta 2 estimulantes, son el isoproterenol y el salbutamol, éste último se estudia después con más detalle.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Químicamente, pertenecen al grupo de las metilxantinas, en orden creciente de potencia son:

- 1) Cafeína
- 2) Teobromina
- 3) Teofilina

ANTICOLINERGICOS

La atropina es el medicamento más antiguamente usado para el asma. Ha sido usada en los asmáticos por varias vías, la sal básica es la dl-hiosina. Su farmacología se analiza más adelante.

PROSTAGLANDINAS

Estas sustancias son sintetizadas por las células cebadas y por los eosinófilos, hay muy diferentes tipos de prosta-

glandinas y con efectos diferentes, que se dividen en tres -- grupos: Pga, PGE y PGf. El estudio de éstas rebasa los obje-- tivos del presente trabajo.

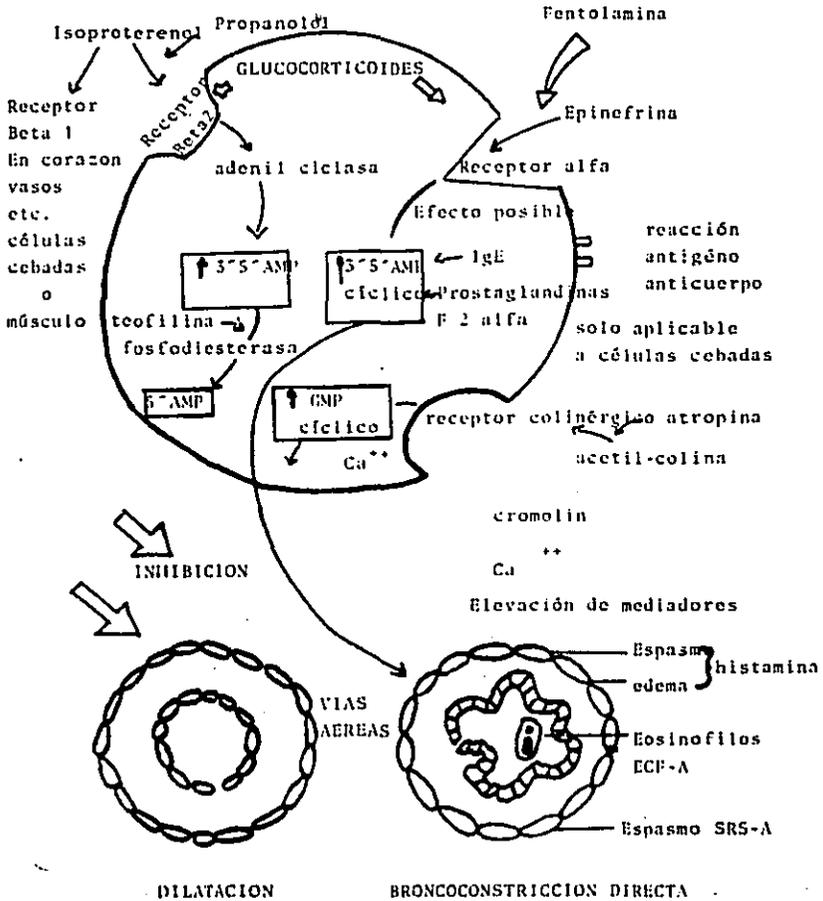
MECANISMOS DE ACCION (6, 13)

Se analizarán ahora los conocimientos básicos que de -- terminaron la selección de los broncodilatadores para el pre-- sente estudio. Con el fin de determinar la existencia y el -- mecanismo de la obstrucción rápidamente reversible de los fu-- madores, se emplearon dos tipos de broncodilatadores: el Sal-- butamol, que es un estimulante de los receptores adrenérgicos Beta 2 y la Atropina, que es un antagonista de la acetil-coli-- na, es decir, un bloqueador de la acción parasimpática.

El mecanismo de acción de los broncodilatadores es com-- plicado, la estimulación del receptor Beta 2, de la membrana - celular activa la enzima adenil ciclasa que se encuentra por-- debajo de la membrana celular y convierte el ATP en 3',5' AMP cíclico.

Al aumentar la concentración del 3',5' AMP cíclico, la cinasa de proteína se convierte de inactiva en activa; esta enzima cataliza la fosforilación de la proteína funcionalmente -- relacionada con la contractibilidad e inhibe así la contracción muscular lisa. Al parecer el 3',5' AMP cíclico inhibe también la generación de mediadores broncoconstrictores (Fig. 3).

Figura 3
MECANISMOS ADRENERGICOS Y COLINERGICOS



La activación del receptor colinérgico aumenta la concentración del GMP-cíclico y como consecuencia hay broncoconstricción. El bloqueo de dichos receptores producirá broncodilatación únicamente si existe un cierto nivel de estímulo colinérgico.

FARMACOLOGIA DEL SALBUTAMOL

Fué introducido a la terapéutica clínica en 1968 como broncodilatador selectivo, es estimulante de los receptores - Beta 2, su estructura química es la que aparece en la figura 4.

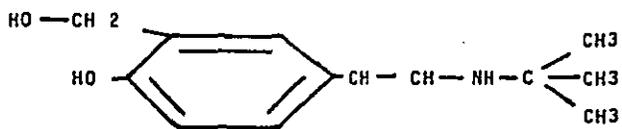
Pertenece al grupo de las catecolaminas, es metabolizado en el hígado y eliminado por orina, tiene poco efecto cardiovascular y gran acción broncodilatadora. Por ser vasodilatador puede bajar la tensión arterial y producir taquicardia refleja. Casi no causa hipoxemia, ni arritmias y es más o menos seguro en los pacientes con cardiopatía isquémica, -- puede causar temblor fino de los dedos. Su pico de acción dura de 1 a 4 horas. Se dice que puede causar hipokalemia. La dosis recomendada del Salbutamol por vía oral es de 4 mg. C/6 horas ó 2 mg. C/6 horas a un promedio de 2.5 a 5 mg. La dosis intravenosa es de 100 mcg. y posteriormente 300 mcg. y se puede repetir a los 15 minutos pasando la dosis en 15 minutos.

En aerosol presurizado puede administrarse de 1 a 4 disparos c/6 hrs., cada disparo equivale a 100 mcg. En nebulizador el Salbutamol se administra en dosis de 2 ml. que corresponde a 10 mcg. de la droga, la mayor parte se pierde en el aire o se deposita en la faringe y es deglutida.

En infusión se da 4 mcg. por minuto ó 0.05 a 0.2 mcg. X X X minuto a dosis total de 2 mg . Puede utilizarse por vía I.M. a dosis de 10 mcg. X Kg.

Figura 4

SALBUTAMOL



(SALIGENIN)

FARMACOLOGIA DE LA ATROPINA

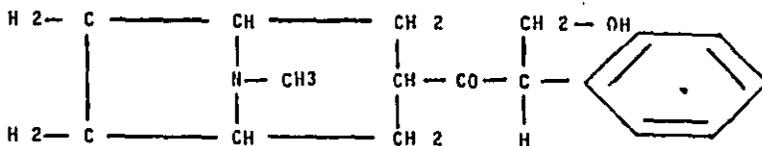
Es un éster orgánico compuesto de un ácido aromático, - el ácido trópico y bases orgánicas. La fórmula química es la que aparece en la figura 5.

Su acción es como antagonista competitivo y superable - de la acetil-cořina. (Ver cuadro 2).

Sus efectos colaterales pueden ser retención de orina, taquicardia, resequedad de mucosas. Para lograr un efecto te rapéutico, la dosis recomendada es de 5 a 1 mg. cada 4 a 6 hrs.

Figura 5

ATROPINA



CUADRO 2

RESUMEN DE LOS EFECTOS DE LA ESCAPOLAMINA Y LA ATROPINA		
	ATROPINA	ESCOPOLAMINA
DEPRESION	agrava	preanestésico
HISTAMINA	bloquea	+
BRONQUIOS	+++	+++
SALIVA	+	
ESPACIO MUERTO	aumenta	no tiene efecto
FRECUENCIA RESPIRATORIA	aumenta	aumenta
VOLUMEN MINUTO	aumenta	aumenta

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA

Esta sección versa unicamente sobre las pruebas que se practicaron en el presente estudio.

SUBDIVISIONES DEL VOLUMEN PULMONAR

- 1) Volumen corriente
- 2) Volumen inspiratorio de reserva
- 3) Volumen espiratorio de reserva
- 4) Volumen residual

En la figura 6 muestra el esquema de una espirometría, la cual ilustra los cuatro volúmenes básicos. La suma de dos o más volúmenes, da las llamadas capacidades como sigue:

VOLUMEN RESIDUAL + VOLUMEN ESPIRATORIO DE RESERVA = CAPACIDAD RESIDUAL FUNCIONAL

VOLUMEN INSPIRATORIO DE RESERVA + VOLUMEN CORRIENTE = CAPACIDAD INSPIRATORIA

VOLUMEN INSPIRATORIO DE RESERVA + VOLUMEN CORRIENTE + VOLUMEN ESPIRATORIO DE RESERVA = CAPACIDAD VITAL

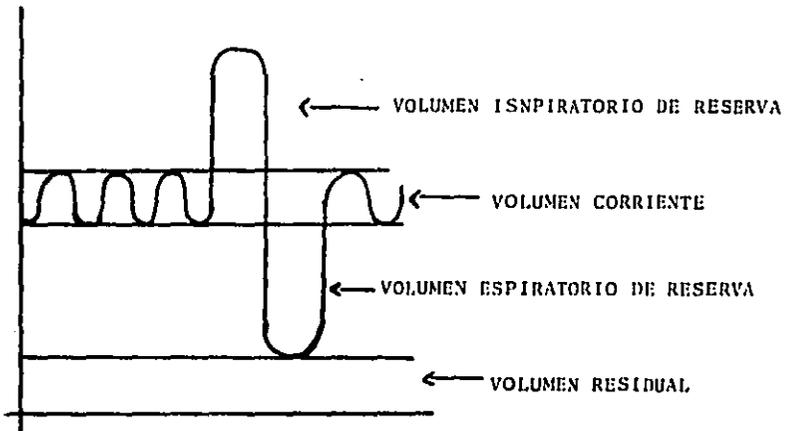
VOLUMEN INSPIRATORIO DE RESERVA + VOLUMEN CORRIENTE + VOLUMEN ESPIRATORIO DE RESERVA + VOLUMEN RESIDUAL = CAPACIDAD PULMONAR TOTAL.

El conocimiento de estos volúmenes y capacidades, tiene interés práctico; una disminución de los volúmenes y capacidades estará hablando de restricción pura; la obstrucción en cambio se caracteriza, indirectamente, por aumento del volumen residual y por lo tanto, de la capacidad funcional residual y de la capacidad pulmonar total (sobredistensión).

Solamente en los casos más típicos se podrá diferenciar desde el punto de vista funcional al cuadro de enfisema y el de bronquitis crónica (ver cuadro 3).

Figura 6

SUBDIVISIONES DEL VOLUMEN PULMONAR



CUADRO 3

ENFISEMA		BRONQUITIS CRONICA	
C.P.T.	++++	C.P.T.	++++
C.F.R.	++++	C.F.R.	++
CAPACIDAD DE DIFUSION ALTERADA	++++	CAPACIDAD DE DIFUSION ALTERADA	+
PERDIDA DE LA ELASTICI- DAD	++++	PERDIDA DE LA ELASTICI- DAD	++
HIPERCAPNIA	++++	HIPERCAPNIA	+
VEF 1 menor de .5 L.		VEF 1 ENTRE 1 a 1.5 L.	

-Modificado de Cano Valle F. (15)-

RESISTENCIA DE LA VIA DEL AIRE (R.V.A.)

El flujo de cualquier fluido a lo largo de un conducto, es directamente proporcional a la diferencia de presión entre los extremos del conducto e inversamente proporcional a la resistencia que oponen el conducto y el fluido mismo de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{FLUJO} = \frac{\text{DIFERENCIA DE PRESION}}{\text{RESISTENCIA}}$$

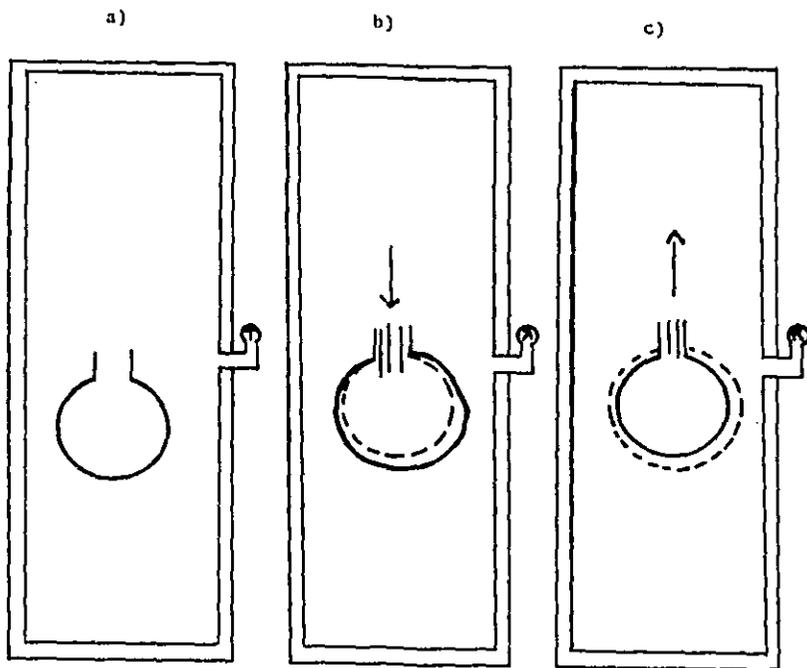
La resistencia depende de la velocidad del flujo, de las características físicas del fluido (viscosidad y densidad, principalmente) y de las dimensiones del conducto. Así será mayor mientras mas largo sea el conducto. El diámetro del -- conducto incluye sobre la resistencia mucho más que su longitud; en un tubo cilíndrico, por ejemplo, una reducción del diámetro a la mitad aumenta 16 veces la resistencia de las vías -- del aire, en medicina, se utiliza el método pletismográfico -- inventado por Dubois (16).

El método resuelve el problema de medir simultáneamente la diferencia entre la presión alveolar y la atmosférica y el flujo del aire. La resistencia esta dada por la siguiente -- fórmula:

$$\text{RESISTENCIA} = \frac{\text{DIFERENCIA DE PRESION}}{\text{FLUJO}}$$

Figura 7

PLETISMOGRAFIA



El esquema anterior muestra:

- a) Representado el momento en el cual termina la respiración y el momento donde va a iniciar la inspiración.
- b) Muestra con la flecha el flujo, y con las líneas paralelas continuas la resistencia durante la inspiración.
- c) Muestra la espiración, con la cual regresa al estado inicial.

La variación del indicador del manómetro es una medida del cambio en el volumen alveolar y por lo tanto, del cambio de presión intraalveolar, pues, de acuerdo a la Ley de Boyle:

$$\Delta P = \Delta V (P/V)$$

(Modificado de Comroe 16)

VÍAS DE PEQUEÑO CALIBRE

Las vías de pequeño calibre influyen poco en la resistencia de la vía del aire (se calcula que alrededor de un 20%).

Debido a ésto, se han tenido que idear pruebas más sensibles que la R.V.A. a cambio en las vías de pequeño calibre. Las vías de pequeño calibre pueden ser estudiadas con las siguientes pruebas:

- 1) Volumen de cierre (17)
- 2) Detección de anomalías en el intercambio gaseoso (18)
- 3) Compliance dinámica dependiente de la frecuencia -- (19).

- 4) Curvas de flujo volúmen
- Flujo instantáneo al 50 y - 25% de la capacidad vital - (20).
 - Volúmen del isoflujo (21).
 - Delta FEF 50 (22).

Para el presente estudio solo se utilizaron las pruebas englobadas en el grupo 4 debido a que estas son realizables en la Unidad de Neumología con nuestro material de laboratorio.

VOLUMEN DE ISOFLUJO

En el año de 1974 Hutcheon (21) introdujo a la clínica la prueba del volúmen del isoflujo para determinar la enfermedad de las vías aéreas de pequeño calibre.

Para realizar la prueba primero se hacen curvas de flujo volúmen, respirando aire del medio ambiente. Luego se respira una mezcla de helio al 80% y oxígeno al 20%, se grafican ambas curvas y donde se cruzan es el llamado volumen de isoflujo, como se muestra en la figura 8.

Nótese en el esquema siguiente (figura 9) el cambio notorio que hay entre un enfermo con obstrucción de vías de gran calibre y de pequeño calibre, muestran la dependencia del gas.

El helio es un gas con una densidad mucho menor a la del aire, pero con una viscosidad algo mayor. En consecuencia al respirar una mezcla de helio y oxígeno, el flujo será más fácil en aquellas vías en las que ocurra flujo turbulento, el cual es dependiente de la densidad, tal como sucede en las vías de mayor calibre y con mayor velocidad. En cambio, el flujo es un poco más lento en las vías en las que ocurre flujo lento, el cual es dependiente de la viscosidad del gas, tal es el caso en las vías de pequeño calibre y con menor velocidad -

Figura 8

VOLUMEN DE ISOFLUJO

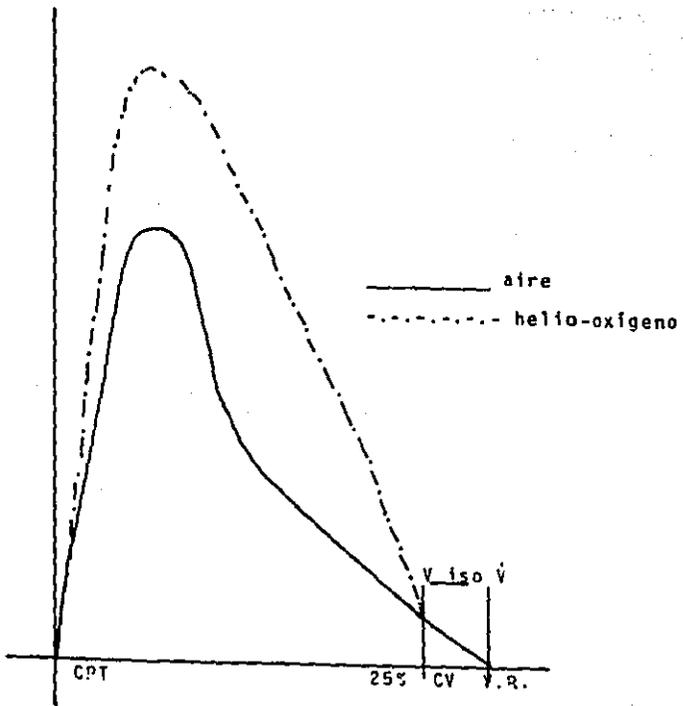
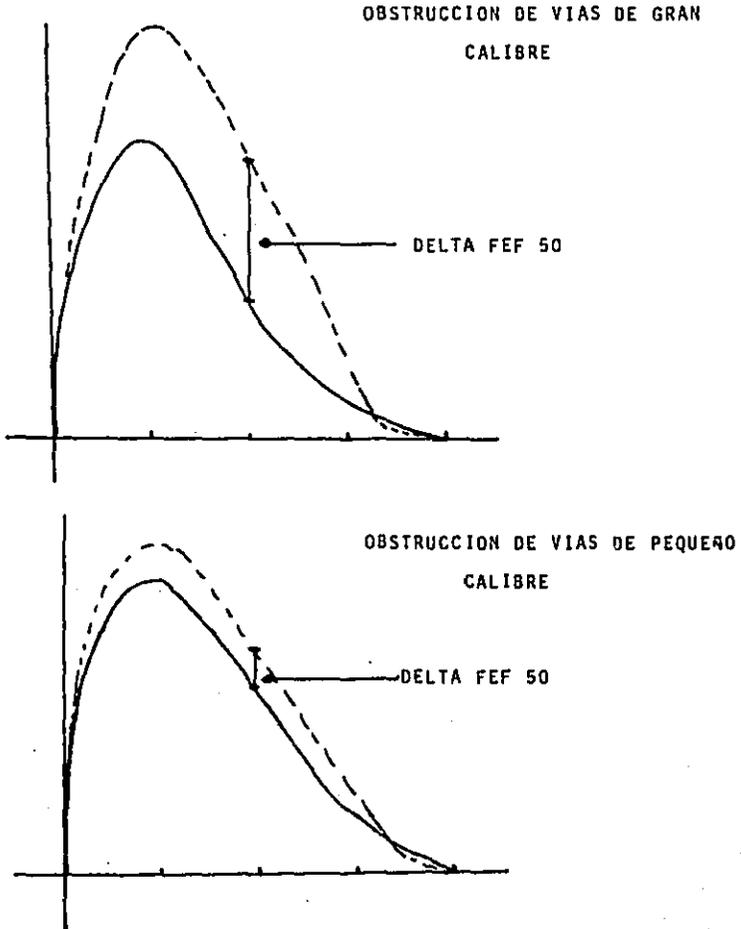


Figura 9

CAMBIOS DE LA CURVA FLUJO-VOLUMEN AL RESPIRAR HELIO-OXIGENO



de flujo.

Como lo explicó Jere Mead (23), durante la espiración forzada, el flujo depende de la resistencia de las vías del aire situadas periféricamente respecto a los puntos donde la presión intrabronquial iguala a la intrapleural (puntos de -- igual presión). Este hecho se debe a la producción de un fenómeno llamado de "Resistor de Starling" o de "Caída de Agua" a causa de la presión de las vías del aire por la presión positiva intrapleural que ocurre en la espiración forzada.

Al principio de la espiración, los puntos de igual presión están cercanos a los grandes bronquios y por lo tanto, el flujo depende principalmente de la resistencia de las vías de gran calibre.

Al final de la espiración (al 25% de la capacidad vital por ejemplo). Los puntos de igual presión están situados en vías periféricas y el flujo depende de la resistencia de las vías de pequeño calibre en la enfermedad obstructiva, la resistencia de las vías de pequeño calibre está aumentada y los puntos de igual presión se encuentran en vías periféricas a volúmenes mayores al 25% aún al 50% de la capacidad vital.

Se supone que la inhalación del helio puede distinguir a los enfermos cuya obstrucción es predominante de vías pequeñas porque en ellos no ocurre el aumento esperado en el flujo al 50% de la capacidad vital y porque el volumen al cual el flujo con helio es igual o menor al flujo con aire, es mayor del normal.

La medición del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF 1) ya sea en términos absolutos o como por ciento de la capacidad vital, es una prueba muy sensible y conocida que tiene cierta sensibilidad a la obstrucción aún en fases tempranas (24.25) en las personas normales esta prueba re

fleja la resistencia de toda la vía del aire, pero en casos de obstrucción, las vías pequeñas tienen una influencia poco - - importante sobre ellas debido a que termina antes que se alcance el volúmen correspondiente al 25% de la capacidad y en ocasiones aún antes.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES

Se estudiaron 20 pacientes, 10 sanos y 10 fumadores, 8 mujeres y 12 hombres. Se trató de tener en lo posible, poca diferencia entre los grupos tanto en la edad como en estatura. Las edades de los fumadores comprendieron de 27 a 61 años y las de los no fumadores de 21 hasta 47 años. La estatura de los no fumadores comprendió de 162 cm hasta 180 cm y entre los fumadores fué de 162 cm hasta 181 cm. Los sujetos no fumadores no tenían antecedentes neumológicos. Los fumadores eran asintomáticos o referían escasa sintomatología como tos, expectoración escasa diaria o por periodos. Dos pacientes referían silbidos en forma aislada y cuatro pacientes referían disnea de grandes esfuerzos y en forma ocasional. El hábito tabaquico fué de 20 a 50 cigarrillos diarios en períodos de 8 a 14 años: todos los pacientes continuaban fumando en la actualidad. Los pacientes y las personas normales se sometieron al estudio voluntariamente después de explicárseles el motivo y técnica del mismo.

ESTUDIO FUNCIONAL

El estudio se practicó en dos días diferentes se utilizó un pletismógrafo corporal marca Jaeger, Modelo Bodytest --- Junior. Para administrar la mezcla de helio al 80 por ciento más 20 por ciento de oxígeno se utilizó un gasómetro tipo --- Tissot y una válvula tipo Douglas.

En el primer día del estudio se tomó espirometría, RVA y curvas de flujo volúmen con aire y después de respirar la mezcla helio-oxígeno durante 2 minutos. Inmediatamente después de administró dos disparos de salbutamol (200 mcg) con intervalo de un minuto, 5 minutos después del último disparo se repitieron la pletismografía y las curvas de flujo volúmen con aire y con helio-oxígeno. En un día diferente se obtuvieron pletismografía y curvas de flujo volúmen con aire y helio-oxígeno. Posteriormente se administró 1 mg de sulfato de atropina inhalado. Después de 5 minutos se volvió a registrar la pletismografía y curvas de flujo volúmen con aire y helio-oxígeno.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron analizados por medio de análisis de varianza y regresión múltiple. Se hicieron las siguientes comparaciones:

- A) Diferencia en cada una de las pruebas basales entre fumadores y no fumadores teniendo en cuenta sexo, edad y estatura (Regresión Múltiple) con variables dummy, por medio de programa SPSS) (26)
- B) Cambio de cada una de las pruebas con la administración de salbutamol, en no fumadores.
- C) Cambio en cada una de las pruebas con la administración de salbutamol, en fumadores.
- D) Cambio en cada una de las pruebas con la administración de atropina e no fumadores
- E) Cambio en cada una de las pruebas con la administración de atropina en fumadores.

Estas cuatro últimas comparaciones se efectuaron por medio del análisis de varianza de dos clasificaciones sin repetición (prueba de datos pareados). (27)

Los datos se consideraron estadísticamente significativos cuando la probabilidad que se presentaran por el azar fúe inferior al 5 por ciento (P menor de 0.05) juzgado por medio de la prueba F.

RESULTADOS

RESULTADOS

CONDICIONES BASALES

La comparación entre fumadores y no fumadores en lo referente a edad y estatura refleja la intención de diseño de estudio que no existe diferencia significativa entre los grupos. Así mismo, ambos incluyen el mismo número de hombres y mujeres (cuatro).

El análisis de regresión múltiple indicó que, teniendo en cuenta la edad y estatura de cada una de las personas del estudio, existieron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores en las siguientes pruebas:

- a) VEF 1 como por ciento de la capacidad vital fué menor en los fumadores en un promedio de 9.5 por ciento.
- b) La resistencia de la vía del aire (RVA) fué mayor en los fumadores, en un promedio de 0.64 cm H₂O seg/L.

No se observaron diferencias en las cifras basales en ninguna de las otras mediciones entre fumadores y no fumadores.

EFFECTOS DE BRONCODILADORES

El análisis de varianza mostró, en ambos grupos, una disminución significativa en la resistencia de la vía del aire (RVA) después de la inhalación del salbutamol. Este cambio fué más notable en los fumadores (fig. 10). Otra medición que va--

rió significativamente después de la inhalación de salbutamol - fué la relación VEF 1/CV, pero esto ocurrió únicamente en el grupo de fumadores (Figura 11). Las demás pruebas no variaron en forma significativa en ninguno de los dos grupos después de la inhalación del salbutamol. Los resultados numéricos están tabulados en el apéndice I.

En análisis de varianza mostró un aumento significativo en el flujo espiratorio forzado al 25 por ciento de la capacidad vital (FEF 25) después de la inhalación de atropina. Este cambio solo fué significativo en los fumadores (Fig. 12) - las demás mediciones no variaron en forma significativa en ninguno de los dos grupos después de la inhalación de atropina. Los resultados numéricos están tabulados en el apéndice II.

FIGURA 10
Cambio en Rva
antes y despues de Salbutamol

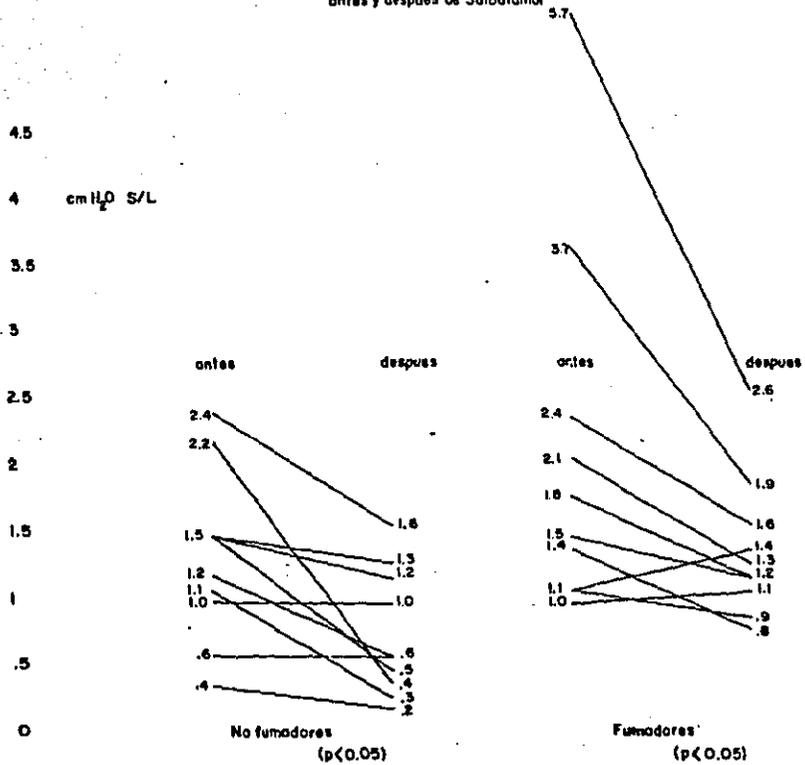


FIGURA 11

Cambio en VEF/CVpor ciento
antes y despues de Salbutamol

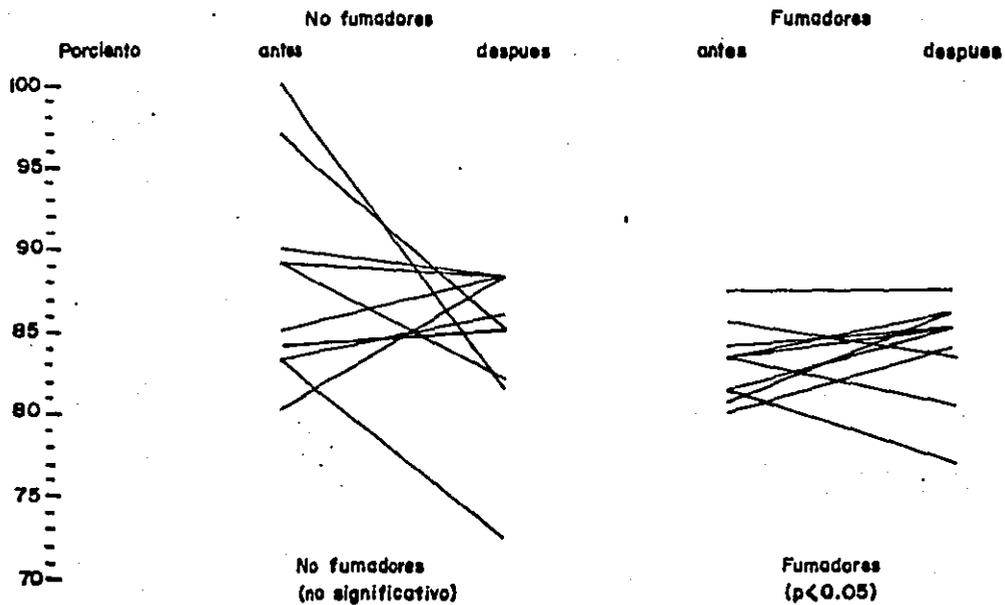


FIGURA 12

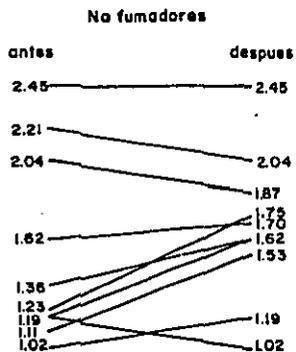
Cambio en el flujo espiratorio forzado
al 25 por ciento de la capacidad vital (FEF_{25%})
antes y despues de Atropina

L/S

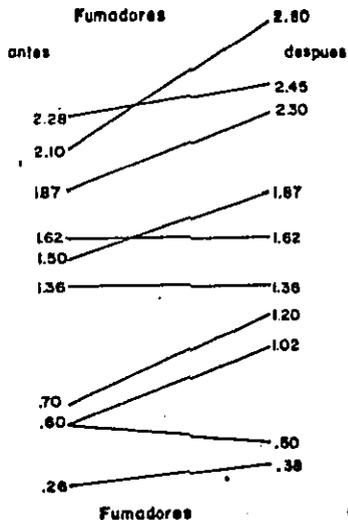
3-

2-

1-



No fumadores
(no significativo)



Fumadores

(p<0.01)

CUADRO CUATRO
COMPARACION DE ALGUNOS VARIABLES ENTRE FUMADORES Y NO FUMADORES

	FUMADORES		NO FUMADORES	
	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR
EDAD	38.2	11.52	36	8.273
ESTATURA	1.69	.0948	1.65	.1014
CAPACIDAD VITAL	4.24	1.273	3.58	.8193
VOLUMEN RESIDUAL	2.96	1.171	2.43	.7443
VEF / CV	76.7	16.90	88.	6.412
VR / CPT	40.0	10.18	45.50	18.47

D I S C U S S I O N

DISCUSIONES

Los recursos terapéuticos en el enfisema y la bronquitis crónica son escasos y de poca efectividad. Se han propuesto como tratamientos: broncodilatadores, antibióticos, -- oxígeno terapia, drenaje postural, ejercicio. El hábito tabáquico es la causa principal de estas enfermedades. La supresión del tabaco será la forma en la que cada individuo como - sociedad se vean aliviados de esta grave amenaza.

El médico y el fisiólogo se preguntan, con razón, si a - parte de la supresión del tabaco o en aquellos casos en los - que la sintomatología persiste pudiera planearse en forma un - poco más racional un tratamiento por medio de fármacos. El problema sería reducir la hipersecreción y la obstrucción - bronquial, con el objeto de disminuir el riesgo de infección - y de mejorar el intercambio de gases.

Como se planteó al principio, este estudio pretendió po - ner a prueba la hipótesis de que los fumadores tienen un compo - nente de obstrucción bronquial rápidamente reversible, debido - posiblemente a reflejo vagal causado por irritación de la mu - cosa bronquial. Existen otros irritantes que pueden desenc - denar broncoespasmo por reflejo vagal, como son aire frío, pol - vo y dióxido de azufre (28).

El grupo en estudio está constituido por fumadores que al no tener síntomas severos ni alteraciones funcionales graves puede decirse que se encuentra en una etapa potencialmente reversible. En ésta etapa es necesario practicar pruebas funcionales sensibles como son curvas de flujo volúmen. Desafortunadamente pruebas como el volúmen de isoflujo y delta - FEF 50 tienen gran variación de tal manera que las hacen no reproducibles, como se puede ver en los cuadros del estudio estadístico, de ahí que no haya resultado útiles para mostrar los cambios ocurridos.

Se seleccionó un grupo control comparable al grupo en estudio en lo referente a distribución de sexo, edad y estatura. Obtener diferencias estadísticamente significativas en grupos pequeños no es tarea fácil, porque la variación inevitable de los resultados oculta dichas diferencias. Así que, en grupos pequeños solamente se observan diferencias estadísticamente significativas cuando estas son grandes y por lo tanto, de importancia indudable. El trabajo en grupos pequeños, lejos de restarle valor a las comparaciones aumenta el valor de las mismas, siempre que se conserven normas de diseño correctas.

Ya en trabajos previos (24,25) se ha demostrado que el volúmen espiratorio forzado del primer segundo (VEF 1) como por ciento de la capacidad vital es una de las pruebas que con mayor certeza revela la obstrucción respiratoria de los fumadores, el presente trabajo ofrece nueva evidencia de este hecho.

En el caso de otras mediciones, supuestamente más sensibles que VEF1/CV, la mayor variación entre diferentes personas se opone a su uso como prueba de tamiz. En cambio existe la posibilidad de usar alguna de éstas como pruebas útiles cuando el paciente es su propio control: tal es el caso, en este estudio de la resistencia de las vías del aire (RVA) y el flujo respiratorio forzado al 25 % de la capacidad vital (FEF 25).

Se sabe que la RVA depende principalmente de la resistencia de vías con más de dos mm de diámetro, mientras que el FEF 25 depende sobre todo de vías de menor de 2 mm de diámetro (29), en general se dice que los flujos espiratorios forzados a volúmenes mayores depende de la resistencia de vías mayores mientras que los flujos de vías menores: por lo tanto medidas como VEF1/CV promedian, en forma ponderada, influencia de vías de grandes y de pequeño calibre, la influencia de la resistencia de las vías de pequeño calibre se nota en los pacientes obstructivos, a volúmenes relativamente mayores que en los normales, sin que deje de ser siempre una proporción baja de la resistencia total.

En el presente estudio se demostró una disminución significativa de la resistencia de las vías del aire después de inhalación del salbutamol. Esta disminución ocurrió tanto en controles como en fumadores y es por lo tanto, una respuesta-

normal. La interpretación clara de este hecho es que la estimulación beta-adrenérgica causa una dilatación de las vías del aire de mayor calibre en cualquier persona. Dado que no hubo cambio significativo en otras pruebas, puede concluirse que la dilatación de las vías de pequeño calibre fué de magnitud relativamente menor.

El VEF 1 como por ciento de la capacidad vital aumentó significativamente en los fumadores, no así en los controles, después de la inhalación del salbutamol. nosotros hemos interpretado este hecho como sigue:

a) En los normales el VEF 1/CV es superior al 80 por ciento, por lo tanto cualquier aumento en el mismo implica aumento en el flujo a volúmenes inferiores al 20 por ciento de la capacidad vital, los cuales dependen fundamentalmente de las vías del aire de pequeño calibre y son además muy difíciles de incrementar, pues a dichos volúmenes la compresión dinámica de las vías del aire es muy importante (29). Este último hecho podría explicar que en cuatro no fumadores de hecho VEF 1/CV disminuyó después del salbutamol.

b) En los fumadores, el VEF 1/CV es, en promedio, inferior al 75 por ciento y en varios aún menor. Lo anterior significa que existe un margen más amplio para incrementarlo y además, la influencia de las vías del aire de mayor calibre en esta medición es relativamente mayor que en los normales.

Así, la dilatación de las vías del aire de calibre mayor a los 2 mm explica la mejoría VEF 1/CV de 72.6 a 75.6 por ciento (P menor de 0.05).

La inhalación de atropina no produjo un cambio significativo excepto en FEF 25, es decir, en una prueba fuertemente dependiente del calibre de vías del aire menor de 2 mm. Este cambio solamente se observó en los fumadores. Nuestra interpretación de este hecho es que los fumadores tienen obstrucción de vías del aire de pequeño calibre y que ésta es reversible con atropina, es decir, debida a acción parasimpática (Vagal). En los sanos ésta acción vagal no existe y por ello la atropina no incrementó el flujo. Dado que no hubo cambio significativo en la RVA la acción en vías de aire de mayor calibre fué de poca magnitud. La presentación gráfica de los resultados es evidencia adicional de que estos no se deben a la influencia de uno de dos casos excepcionales en algunos de los grupos sino que revelan una tendencia general.

Este trabajo se suma a los varios que han encontrado una excesiva variación en los resultados de las curvas flujo-volumen con helio-oxígeno, lo que en el momento actual las hace inadecuadas como instrumento de diagnóstico (30,31).

El presente estudio tiene algunas limitaciones técnicas que deben ser corregidas en investigaciones futuras porque

restan seguridad a las conclusiones:

a) El método de administración de la atropina (aerosol por nebulizador) no permite estandarizar la dosis, hay que -- buscar el método, que a semejanza del aerosol de salbutamol, sea más reproducible.

b) Es recomendable usar una medida de que se ha administrado una "dosis equivalente" de salbutamol y de atropina, algunos autores estandarizan dosis que logren el mismo cambio en conductancia específica (Recíproca del volumen de gas in-- tratorácico entre resistencia de la vía del aire) (32).

c) Deben controlarse más especialmente las condiciones de ventilación debido a la influencia que la hipocapnia o los suspiros profundos, pueden tener en las mediciones.(32).

Nuestros resultados son en cierta forma diferentes a - los de otros autores (32, 33) quienes muestran que la atropina tiene un efecto broncodilatador más marcado en las vías del - aire de mayor calibre que en las de pequeño calibre. Estos - autores han trabajado con sujetos sanos, en los cuales noso-- tros observamos la misma tendencia aunque debido al pequeño - número de pacientes y al método de administración, no obtuvi-- mos cambios significativos. En el presente estudio no parece confirmarse que el efecto del estímulo beta-adrenérgico sea - mayor en las vías del aire de pequeño calibre que en la de -- gran calibre.

No conocemos de otro estudio que compare anticolinérgicos con beta 2 estimulante en bronquitis leve, pensamos -- que el presente estudio justifica poner a prueba en diversas formas la hipótesis de un aumento del tono vagal por estímulo a los receptores de irritación bronquial como mecanismo -- contribuyente a la obstrucción de las vías del aire en la -- bronquitis leve. Esto es importante dado que dicho cambio -- es susceptible de modificarse con medicamentos.

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

El presente estudio parece indicar que existe un componente de reflejo vagal en la obstrucción bronquial temprana - en fumadores.

Es posible que la administración de un anticolinérgico asociado o no con un beta-estimulante resulte útil en el tratamiento de la obstrucción temprana. La suspensión del hábito tabáquico será siempre fundamental en el tratamiento, pues podrá prevenir también el carcinoma broncogénico.

Parece recomendable como prueba de rutina la del VEF1/CV por ser fácil de realizar y sensible a la obstrucción, sin que por esto se le reste valor a otras pruebas.

La presencia de obstrucción reversible y su respuesta - al tratamiento se puede comprobar mediante estudios funcionales antes y después del medicamento, realizados en forma periódica.

Hay que mejorar los aspectos técnicos de este tipo de estudio para que sus conclusiones sean más confiables y útiles.

R E F E R E N C I A S

- 1.- Bates D.V.: The fate of the chronic bronchitic: A report - of Veteran's Affairs Coordinated Study of Chronic Bronchitis. Amer Rev Resp Dis 1973;108 : 1043-1065
- 2.- Johnston R.N., McNeill R.S., Smith D.H., Legge J.S., Fletcher F., Chronic bronchitis-measurements and observations over 10 years. Thorax 1976, 31: 25-29
- 3.- Medvei V.C. y Oswald N.C.: Chronic bronchitis: A five - - year follow-up. Thorax 1962, 17: 1-4
- 4.- Mitchel R.S., Petty T.L., Filley G.T., Dart G.A., Silvers G.W. y Maisel J.C.: Clinical, physiologic, and morphologic correlations in chronic airways obstruction. In: Bronchitis III. Proceedings of the 3rd. International Symposium on Bronchitis Ed. Orie N.G.M. y Van derlenghe R. - The netherlands, Royal Vangorcum-Charles C. Thomas, 1970_ pags. 164-75.
- 5.- Zuskin E., Mitchell C.A., y Bouhuys A.: Interaction between affects of beta blockade and cigarette smoke on airways. J. Appl Physiol 1974, 36: 449-452.
- 6.- Ziment I.: Respiratory Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia. Saunders, 1978 cap. 4

- 7.- Tager I., Speizer F.E.: Role of infection chronic bronchitis. N. Engl J. Med 1975, 13 Marzo:563-571
- 8.- Editorial : The pathogenesis of pulmonary emphysema. - Lancet 1980, 5 abril: 743-745.
- 9.- Niewoehner D.E., Kleinerman J. y Rige D.B.: N Engl J -- Med. 1974; 10 octubre: 755-758
- 10.- Lam S., Abboud R.T., Chan-Yeung M. y Rushton J.M.: Am - Rev Resp Dis 1979, 119: 941-951
- 11.- Gadek J.E., Fells G.A. y Crystal R.G.: Cigarette smoking induces functional antiproteasa deficiency in the lower - respiratory tract of humans Science 1979, 206: 1315- - 1316.
- 12.- Cohen A.B.: The effects in vivo and in vitro of oxidative damage to purified alfa-1 antitrypsin and to the Enzyme - Inhibiting Activity of plasma. Am Rev Resp Dis 1979, - 119: 953-960.
- 13.- Goodman L.S. y Gilman A.: Bases farmacológicas de la tera peutica. México, Interamericana 1974, cap. 25: 431-451.
- 14.- Bates D.V., Mackelm P.T. y Christine V.: Respiratory func tion in disease. Philadelphia, Saunders, 1970, caps: 4,- 5, 6 y 7.

- 15.- Cano V.F.: Evaluación Clínica Funcional (simposium). Neu mol Cir Tórax, MÉxico, 1975 36 sept-oct;349-356.
- 16.- Comroe J.F. y Otros: The Lung Clinical Physiology and Pulmonary Function tests. Chicago, Year Book Medical-Publishers, 1962. Pags. 178-189.
- 17.- McFarthy D.S., Spencer R., Greene R. y Milic-Emil J.: - Measurement of "Closing Volume" as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. Am J Med 1972, 52: 747-753.
- 18.- Levine G., Housley E., Mac leon P. y Macklem P.T.: Gas Exchange abnormalities in mild bronchitis and asymptomatic asthma. New Engl. J Med 1970, 282: 1277-1282.
- 19.- Woolcock A.J., Vincent N.J. y Mackelm P.T.: Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. The J of Clin Inves 48: 1097-1106, 1969.
- 20.- Hutcheon M., Griffin P., Levison H. y Zamel N.: Volume of Isoflow Am Rev Resp Dis 1974, 110: 458-465.
- 21.- Hyat R.E. y Black L.F.: The flow-volume curve. A -- current perspective. Am Rev Resp Dis 1973, 107: 191 -- 199.
- 22.- Dosman J., Bode F., Urbanetti J., Martin R. y Macklem P. T.: The use of a helium-oxygen mixture during maximum expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways.

- J Clin Invest 1975, 55: 1090-1099
- 23.- Head J., Turner J.M., Mackelm P.T. y Little J.B.: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. J. Appl Physiol 1967, 22: 95-108.
- 24.- Prieto F., English M.J., Cochrane G.M., Clarck T.J.H. y Rigden G.B.: Spirometry in healthy men: a correlation with smoking and with mild symptoms. Thorax 1978, 33: 322- 327.
- 25.- Prieto H.F.: Detection of Disease with The Spirometer D. Phil Thesis. The University of Sussex, 1976.
- 26.- Nie N.H., Hull C.H., Jenkins J.G., Steinbrenner K y bent D.H.: Statistical package for the social sciences, second edition McGraw hill New York 1975.
- 27.- Sokal R.R. y Rohlf F.J.: Introduction to biostatistics- W.H. Freeman San Francisco, 1969.
- 28.- Simonsson B.G., Jacobs F.M. y Nadel J.A.: Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patient with obstructive - airways disease. J. Clin Invest 1967, 11: 1812-1817.
- 29.- Pride N.D.: The assessment of airflow obstruction role of measurements of airways resistance and of test of forced -
- 30.- Zeck R.T., Solliday N.H., Celic L y Cugell D.M.: Variability of the volume of isoflow. Chest 1981, 79 269-272.

- 31.- Berend N., Nelson N.A., Rutland J., Marlin G.E. y - - - Woolcock A.J.: The maximum expiratory flow volume curve with air and a low density gas mixture. An analysis of subject and observer variability. Chest 1981;80:23-30.
- 32.- Ingram R.H. y Mc Fadden E.R.: Predominantly large versus small airway responses in normal subjects, In: Small -- airways in health and disease Ed. Sadoul P., Milic-Emili J., Simonsson B.G. y Clark T. J.H. Amsterdam Excerpta Medica, 1979.
- 33.- Michael J.H. Charles F.O., Mc Fadden E.R. JR, y Ingram - R.H. Jr.: Distribution of bronchodilatation in normal subjects: beta agonist versus atropine. Am Physiol Soc 1978: 778-782.

A P E N D I C E

I

DATA8 DE LOS SUJETOS SANOS Y FUMADORES *

SUJETO	EDAD	ESTATURA	C.V.	V.R.	VEF/C.V	VR/CPT	SEXO
1	38	162	3845	2299	85	42	F
2	37	164	2975	2628	97	46	F
3	25	163	3139	2444	84	43	F
4	47	148	2322	1532	90	90	F
5	47	180	4505	2643	83	36	M
6	21	171	4632	2012	89	30	M
7	39	178	4675	3635	80	43	M
8	38	152	3952	1101	83	21	M
9	35	170	3315	3003	89	47	M
10	33	165	2859	3027	100	57	M
11	61	166	2709	2946	84	52	F
12	27	164	3612	2474	80	40	F
13	50	162	2550	3718	73	59	F
14	30	149	2365	1520	94	36	F
15	39	181	6205	3968	75	34	M
16	39	181	5865	2446	59	29	M
17	55	170	3440	5588	33	61	M
18	38	175	5051	3047	88	40	M
19	26	173	4930	3107	84	39	M
20	35	166	4335	1615	84	27	M

* No fumadores: números del 1 al 10.

Fumadores: números del 11 al 20.

EFECTO DEL SALBUTAMOL EN NO FUMADORES				
PRUEBA		R.V.A.		
ANTES DEL SALBUTAMOL		1.34	cm H ₂ O S/L (PROMEDIO)	
DESPUES DEL SALBUTAMOL		.77	cm H ₂ O S/L (PROMEDIO)	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	1.625	1.625	10.44
LINEAS	9	4.185	.4649	2.988
RESIDUAL	9	4.185	.1556	
TOTAL	19			
P			menor de	0.01
EFECTO DEL SALBUTAMOL EN FUMADORES				
PRUEBA		R.V.A.		
ANTES DEL SALBUTAMOL		2.18	cm H ₂ O S/L (PROMEDIO)	
DESPUES DEL SALBUTAMOL		1.4	cm H ₂ O S/L (PROMEDIO)	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	3.642	3.042	6.087
LINEAS	9	17.72	1.969	3.939
RESIDUAL	9	4.498	.4998	3.939
TOTAL	19	25.26		
P			menor de	0.05

EFECTO DEL SALBUTAMOL EN NO FUMADORES				
PRUEBA		VOLUMEN DEL ISOFLUJO		
ANTES DEL SALBUTAMOL		17.8	POR CIENTO (PROMEDIO)	
DESPUES DEL SALBUTAMOL		14.65	POR CIENTO (PROMEDIO)	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIO	PRUEBA F
COLUMNAS	1	49.61	49.61	1.05
LINEAS	9	566.9	56.32	1.192
RESIDUAL	9	425.3	47.25	
TOTAL	19	981.7		
P			NO	significativa
EFECTO DEL SALBUTAMOL EN FUMADORES				
PRUEBA		VOLUMEN DEL ISOFLUJO		
ANTES DEL SALBUTAMOL		14.2	POR CIENTO (PROMEDIO)	
DESPUES DEL SALBUTAMOL		10.06	POR CIENTO (PROMEDIO)	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	64.8	64.8	3.807
LINEAS	9	576.8	64.09	3.765
RESIDUAL	9	153.2	17.02	
TOTAL	19	794.8		
P			NO	SIGNIFICATIVA

EFECTO DEL SALBUTAMOL EN NO FUMADORES				
PRUEBA		DELTA FEF 50		
ANTES DEL SALBUTAMOL		38.7	POR CIENTO (PROMEDIO)	
DESPUES DEL SALBUTAMOL		37.41	POR CIENTO (PROMEDIO)	
ANALISIS DE	G.DE.L.	SUMA DE LOS	CUADRADOS	PRUEBA
COLUMNAS	1	8.321	8.321	.01549
LINEAS	9	1930	214.5	.3993
RESIDUAL	9	4835	537.2	
TOTAL	19	6773		
P			NO	significativa
EFECTO DEL SALBUTAMOL EN FUMADORES				
PRUEBA		DELTA FEF 50		
ANTES DEL SALBUTAMOL		41.69	POR CIENTO (PROMEDIO)	
DESPUES DEL SALBUTAMOL		42.4	POR CIENTO (PROMEDIO)	
ANALISIS DE	G.DE.L.	SUMA DE LOS	CUADRADOS	PRUEBA
VARIANZA		CUADRADOS	MEDIO	F
COLUMNA	1	2.521	2.521	.00683
LINEAS	9	7410	823.4	2.085
RESIDUAL	9	3554	394.9	
TOTAL	19	10970		
P			no	significativa

EFECTO DEL SALBUTAMOL EN NO FUMADORES				
PRUEBA		FEF 75		
ANTES DEL SALBUTAMOL		7.997	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DEL SALBUTAMOL		7.966	L/S	(PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	.004961	.004961	.005322
LINEAS	9	74.11	8.234	8.832
RESIDUAL	9	8.39	.9323	
TOTAL	19	82.5		
P			no	significativo
EFECTO DEL SALBUTAMOL EN FUMADORES				
PRUEBA		FEF 75		
ANTES DEL SALBUTAMOL		7.155	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DEL SALBUTAMOL		7.758	L/S	(PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADROS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	1.818	1.818	1.966
LINEAS	9	217.6	24.18	26.16
RESIDUAL	9	8.321	.9245	
TOTAL	19	227.8		
P			no	significativa

EFECTO DEL SALBUTAMOL EN NO FUMADORES				
PRUEBA		FEF 50		
ANTES DEL SALBUTAMOL		4.763	L/S (PROMEDIO)	
DESPUES DEL SALBUTAMOL		5.057	L/S PROMEDIO)	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	.4322	.4322	.7396
LINEAS	9	23.7	2.634	4.507
RESIDUAL	9	5.256	.5844	
TOTAL	19	29.39		
P			no	significativa
EFECTO DEL SALBUTAMOL EN FUMADORES				
PRUEBA		FEF 50		
ANTES DEL SALBUTAMOL		3.906	L/S (PROMEDIO)	
DESPUES DEL SALBUTAMOL		4.38	L/S (PROMEDIO)	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADROS MEDIO	PRUEBA F
COLUMNAS	1	1.123	1.123	3.037
LINEAS	9	63.4	7.044	19.04
RESIDUAL	9	3.329	.3699	
TOTAL	19	57.85		
P			no	significativa

EFFECTO DEL SALBUTAMOL EN NO FUMADORES

PRUEBA:		FEF 25		
ANTES DEL SALBUTAMOL		1.82	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DEL SALBUTAMOL		1.837	L/S	(PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G.O.E.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	.001445	.001445	.02573
LINEAS	9	4.046	.4496	8.006
RESIDUAL	9	.5054	.05615	
TOTAL	19	4.553		
P			no	significativa

EFFECTO DEL SALBUTAMOL EN FUMADORES

PRUEBA:		FEF 25		
ANTES DEL SALBUTAMOL		1.282	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DEL SALBUTAMOL		1.596	L/S	(PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G. DE. L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	.493	.493	3.881
LINEAS	9	10.5	1.166	9.182
RESIDUAL	9	1.143	.123	
TOTAL	19	12.13		
P			no	significativa

EFECTO DEL SALBUTAMOL EN NO FUMADORES				
PRUEBA		VEF 1/C.V. POR CIENTO		
ANTES DEL SALBUTAMOL		85.6 POR CIENTO PROMEDIO		
DESPUES DEL SALBUTAMOL		84.3 POR CIENTO PROMEDIO		
ANALISIS DE G.DE.L. VARIANZA		SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA
COLUMNAS	1	8.45	8.45	.3709
LINEAS	9	369.5	41.05	1.802
RESIDUAL	9	205.1	22.78	
TOTAL	19	583		
P		no significativa		
EFECTO DEL SALBUTAMOL EN FUMADORES				
PRUEBA		VEF 1/C.V. POR CIENTO		
ANTES DEL SALBUTAMOL		72.6 POR CIENTO PROMEDIO		
DESPUES DEL SALBUTAMOL		75.6 POR CIENTO PROMEDIO		
ANALISIS DE G.DE. L. VARIANZA		SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIO	PRUEBA
COLUMNAS	1	45.	45	3.682
LINEAS	9	3823.	424.8	34.75
RESIDUAL	9	110	12.22	
TOTAL	19	3978		
P		significativa.		

EFECTOS DE LA ATROPINA EN NO FUMADORES				
PRUEBAL		R.V.A		
ANTES DE LA ATROPINA		1.32	cm H ₂ O	S/L (PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		1.2	cm H ₂ O	S/L (PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNA	1	.072	.072	1.479
LINEAS	9	5.658	.6287	12.92
RESIDUAL	9	.438	.04867	
TOTAL	19	6.168		
P		no significativa		
EFECTOS DE LA ATROPINA EN FUMADORES				
PRUEBA		R.V.A.		
ANTES DE LA ATROPINA		1.76	cm H ₂ O	S/L (PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		1.45	cm H ₂ O	S/L (PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
Columnas	1	.4805	.4805	2.095
LINEAS	9	11.28	1.254	5.466
RESIDUAL	9	2.065	.2294	
TOTAL	19	13.83		
P		no significativa		

EFFECTOS DE LA ATROPINA EN NO FUMADORES

PRUEBA	VOLUMEN DEL ISOFLUJO		
ANTES DE LA ATROPINA	14.7	POR CIENTO	(PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA	14.	POR CIENTO	(PROMEDIO)

ANALISIS DE VARIANZA	G. DE. L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	2.45	2.45	.05175
LINEAS	9	188.6	20.95	.4426
RESIDUAL	9	426.1	47.34	
TOTAL	19	617.1		

P no significativa

EFFECTOS DE LA ATROPINA EN FUMADORES

PRUEBA	VOLUMEN DEL ISOFLUJO			
ANTES DE LA ATROPINA		18.6	POR CIENTO	(PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		18.1	POR CIENTO	(PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G. DE. L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNA	1	1.25	1.25	.01168
LINEAS	9	2179.	242.1	2.263
RESIDUAL	9	963.	107.	
TOTAL	19	3144.		
P			no	significativa

EFECTOS DE LA ATROPINA EN NO FUMADORES				
PRUEBA		DELTA FEF 50		
ANTES DE LA ATROPINA		36.6	POR CIENTO (PROMEDIO)	
DESPUES DE LA ATROPINA		40.6	POR CIENTO (PROMEDIO)	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	80	80	.2269
LINEAS	9	1678	197.5	.8439
RESIDUAL	9	3173	352.6	
TOTAL	19	5931		
P		no significativa		
EFECTOS DE LA ATROPINA				
PRUEBA		DELTA FEF 50		
ANTES DE LA ATROPINA		33.3	POR CIENTO (PROMEDIO)	
DESPUES DE LA ATROPINA		39.95	POR CIENTO (PROMEDIO)	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	221.1	221.1	.9632
LINEAS	9	8148	905.4	3.944
RESIDUAL	9	2066	229.6	
TOTAL	19	10440		
P			no	significativa

EFECTOS DE LA ATROPINA EN NO FUMADORES				
PRUEBA		FEF 75		
ANTES DE LA ATROPINA		7.643	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		7.793	L/S	(PROMEDIO)
ANALIS DE VARIANZA	G. DE. L	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA
COLUMNAS	1	.1125	.1125	.1862
LINEAS	9	36.43	4.047	6.698
RESIDUAL	9	5.439	.6042	
TOTAL	19	41.98		
P		no significativa		
EFECTOS DE LA ATROPINA EN FUMADORES				
PRUEBA		FEF 75		
ANTES DE LA ATROPINA		7.202	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		7.168	L/S	(PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	.005712	.005712	.01021
LINEAS	9	190.9	21.21	37.92
RESIDUAL	9	5.033	.5592	
TOTAL	19	195.9		
P		no significativa		

EFECTOS DE LA ATROPINA EN NO FUMADORES				
PRUEBA		FEF 50		
ANTES DE LA ATROPINA		4.797	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		4.96	L/S	(PROMEDIO)
ANALIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	.1328	.1328	1.04
LINEAS	9	33.19	3.688	28.86
RESIDUAL	9	1.15	.1278	
TOTAL	19	34.47		
P	no significativa			
EFECTOS DE LA ATROPINA EN FUMADORES				
PRUEBA		FEF 50		
ANTES DE LA ATROPINA		4.135	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		4.392	L/S	(PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G. DE. L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	.3354	.3354	1.221
LINEAS	9	67.69	7.521	27.38
RESIDUAL	9	2.472	.2747	27'38
TOTAL	19	70.5		
P			no	significativa

EFECTOS DE LA ATROPINA EN NO FUMADORES				
PRUEBA:		FEF 25		
ANTES DE LA ATROPINA		1.541	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		1.678	L/S	(PROMEDIO)
ANALIS DE VARIANZA	G. DE. L	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA
COLUMNAS	1	.09453	.09453	2.677
LINEAS	9	3.522	.3913	11.08
RESIDUAL	9	.3178	.03531	
TOTAL	19	3.934		
P		no significativa		
EFECTOS DE LA ATROPINA EN FUMADORES				
PRUEBA		FEF 25		
ANTES DE LA ATROPINA		1.287	L/S	(PROMEDIO)
DESPUES DE LA ATROPINA		1.55	L/S	(PROMEDIO)
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	.3451	.3451	10.1
LINEAS	9	10.14	1.127	33.29
RESIDUAL	9	.3045	.03384	
TOTAL	19	10.79		
P			menor de	0.001

EFECTOS DE LA ATROPINA EN NO FUMADORES				
PRUEBA		VEF 1 C/V POR CIENTO		
ANTES DE LA ATROPINA		82.6	POR CIENTO (PROMEDIO)	
DESPUES DE LA ATROPINA		83.8	POR CIENTO (PROMEDIO)	
ANALIS DE VARIANZA	G.DE.L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	7.2	7.2	1.227
LINEAS	9	85.2	9.467	1.614
RESIDUAL	9	52.8	5.867	
TOTAL	19	145.2		
P		no significativa		
EFECTOS DE LA ATROPINA EN FUMADORES				
PRUEBA		VEF 1/C.V. POR CIENTO		
ANTES DE LA ATROPINA		73.4.	POR CIENTO PROMEDIO	
DESPUES DE LA ATROPINA		75.9	POR CIENTO PROMEDIO	
ANALISIS DE VARIANZA	G.DE. L.	SUMA DE LOS CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	PRUEBA F
COLUMNAS	1	31.25	31.25	2.143
LINEAS	9	4386	487.3	33.42
RESIDUAL	9	131.3	14.58	
TOTAL	19	4549		
P		Significativa		

A P P E N D I C E

: II

REGRESION MULTIPLE

CAPACIDAD VITAL

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR B	F
ESTATURA	6.507094	.55947	1.92525	11.424
SEXO	.7377213	.32609	.37095	3.955
EDAD	-.2607492E-01	.23279	.01454	3.214
FUMADORES	.4000586	.18048	.29140	1.885

RESUMEN						
VARIABLE	R MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R CUADRADA	R SIMPLE	B	BETA
ESTATURA	.78820	.62125	.62125	.78820	6.507094	.55947
SEXO	.83268	.69335	.07210	.70006	.7377213	.32609
EDAD	.85581	.73241	.03906	.21877	.2607492	.23279
FUMADORES	.87309	.76228	.02897	.23324	.4000586	.18048
CONSTANTE					6.672163	

REGRESION MULTIPLE

VOLUMEN RESIDUAL

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR B	F
ESTATURA	5.621337	.53935	2.57176	4.778
EDAD	.3651096E-01	.36375	.01943	4.532
FUMADORES	.2758306	.13887	.38926	.502
SEXO	-.1064072	1.05249	.49551	.046
CONSTANTE	-8.110621			

R E S U M E N

VARIABLE	R MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R CUADRADA	R SIMPLE	B	BETA
ESTATURA	.54097	.29265	.29265	.54097	5.621337	.53935
EDAD	.67153	.45095	.15830	.41179	.3651096E-01	.36375
FUMADORES	.68566	.47013	.01918	.30862	.2758306	.13887
SEXO	.68684	.47175	.00162	.24130	-.1064072	.05249
CONSTANTE					8.110621	

REGRESION MULTIPLE

POR CIENTO VOLUMEN RESIDUAL

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR B	F
EAD	.7198447	.48004	.30741	5.483
ESTATURA	-26.67653	-.17133	40.69241	.430
SEXO	-7.460276	-.24633	7.84039	.905
FUMADORES	-5.772377	-.19452	6.15910	.878
CONSTANTE				

R E S U M E N

VARIABLE	R MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R CUADRADA	R SIMPE	B	BETA
EAD	.46422	.21550	.21550	.46422	.7198447	.48004
ESTATURA	.58670	.34421	.12871	.34658	-26.67653	-.17133
SEXO	.61053	.37275	.02853	-.40723	-7.460276	-.24633
FUMADORES	.63831	.40745	.03470	-.12806	-5.772377	-.19452
CONSTANTE					68.15805	

REGRESION MULTIPLE

VOLUMEN DEL ISOFLUJO

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR B	F
EDAD	.2439680	.39147	.15036	2.633
ESTATURA	-8.943794	-.13821	19.90388	.202
FUMADORES	-1.041783	-.08447	3.01260	.120
SEXO	1.4935319	-.03921	3.83497	.017
CONSTANTE				

R E S U M E N						
VARIABLE	R. MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R CUADRADA	R SIMPLE	B	BETA
EDAD	.37525	.14081	.14081	.37525	.2439680	.39147
ESTATURA	.41502	.17224	.03143	-.16747	-8.943794	-.13821
FUMADORES	.4228	.17832	.00608	-.03000	-1.041783	-.08447
SEXO	.42335	.17923	.00091	-.16949	-.4935319	-.03921
CONSTANTE					23.07736	

REGRESION MULTIPLE

DELTA FEF50

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR B	F
SEXO	-26.18130	-.62460	11.75114	4.964
ESTATURA	125.7451	.58350	10.98959	4.251
EDAD	.2965376	.14288	.46074	.414
FUMADORES	-5.561484	-.13541	9.23124	.363
CONSTANTE	-165.5233			

RESUMEN						
VARIABLE	R. MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R CUADRADA	R. SIMPLE	B	BETA
SEXO	.27833	.07747	.07747	-.27833	-26.18130	-.62460
ESTATURA	.62403	.27461	.19714	.17503	125.7451	.58350
EDAD	.53692	.28829	.01368	.20154	.2965376	.14288
FUMADORES	.55236	.30510	.01681	-.00243	-5.561484	-.13541
CONSTANTE					-165.5233	

REGRESION MULTIPLE

FEF 75 POR CIENTO

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR B	F
SEXO	1.301301	.24398	1.43784	.819
EDAD	-.9546939E-01	.36151	.05637	2.868
ESTATURA	6.916540	.25223	7.46252	.859
FUMADORES	-.4412846	-.08444	1.12951	.153
CONSTANTE				

R E S U M E N

VARIABLE	R MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R CUADRADA	R SIMPLE	B	BETA
SEXO	.44169	.19509	.19509	.44169	1.301301	.24398
EDAD	.56471	.31890	.12381	-.39971	-.9546939E-01	.36151
ESTATURA	.59238	.35091	.03201	.37934	6.916540	.25223
FUMADORES	.59787	.35745	.00654	-.11252	-.4412846	-.8444
CONSTANTE					1.006923	

REGRESION MULTIPLE

FEF 50 POR CIENTO

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR	F	BETA IN PARCIAL	TOLERANCIA	F
EDAD	-.7651029E-01	-.48547	.3343	5.238			
FUMADORES	-.5397234	-.17306	.67211	.645			
ESTATURA	2.493075	.15235	3.45508	.521			
CONSTANTE	3.416317						
SEXO					-.02083	-.01925	.58945

R E S U M E N

VARIABLE	R MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R CUADRADA	R SIMPLE	B	BETA
EDAD	.51649	.26676	.26676	-.51649	-.7651029E-01	-.48547
FUMADORES	.53580	.28709	.02032	-.24401	-.5397234	-.17306
ESTATURA	.55638	.30955	.02247	.10886	2.493075	.15235
CONSTANTE					3.416317	

REGRESION MULTIPLE

FEF 25 POR CIENTO

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR B	F
EDAD	-.4441995E-01	-.73392	.00935	22.571
FUMADORES	-.2463599	-.020569	.18733	1.730
ESTATURA	1.001166	.15930	1.23766	654
SEXO	.4264673E-01	.03489	.23847	.032
CONSTANTE	1.601602			

R E S U M E N

VARIABLE	R MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R CUADRADA	R SIMPLE	B	BETA
EDAD	.77532	.60111	.60111	-.77532	-.4441995E-01	-.73392
FUMADORES	.79427	.63086	.02974	-.32562	-.2463599	-.20569
ESTATURA	.81413	.66280	.03194	.12521	1.001166	.15930
SEXO	.81457	.66352	.00072	.21713	.4264673E-01	.03489
CONSTANTE					1.601602	

REGRESION MULTIPLE HABITO TABAQUICO VEF 1 / CV POR CIENTO							
	ANALISIS DE VARIANZA	DF	SUMA DE CUADRADOS	CUADRO PROMEDIO	PRUEBA F		
R MULTIPLE	.57129	REGRESION	2	1183.15197	591.57599	4.11818	
R CUADRADA	.32637	RESIDUAL	17	2442.04803	143.64988		
R CUADRADA AJUSTADA	.24712						
ERROR ESTANDAR	11.98540						
VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR	PRUEBA F	EN BETA	PARCIAL TOLERANCIA	PRUEBA F
EDAD	-.5212993	-.38311	.27657	3.553		.98658	1.912
FUMADORES	-9.51483	-.35336	5.47301	3.022		.96807	1.96807
CONSTANTE	106.7668						
SEXO					-.26997	-.32671	
ESTATURA					-.23339	-.27978	
VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR	B	F		
EDAD	-.5559630	-.40859	.27971		3.951		
FUMADORES	-8.889906	-.33015	5.60409		2.516		
SEXO	-5.671016	-.20636	7.13387		.632		
ESTATURA	-14.30123	-.10122	37.02552		.149		
CONSTANTE							

R E S U M E N

VARIABLE	R MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO R SIMPLE CUADRADA	B	BETA	
EDAD	.45454	.20661	.20661	-.45454	-.5559630	-.40859
FUMADORES	.57129	.32637	.11976	-.43080	-8.889906	-.33015
SEXO	.63109	.39827	.07190	-.2287	5.671016	-.20636
ESTATURA	.63577	.40420	.00593	-.29898	-14.30123	-.10122
CONSTANTE					135.0572	

REGRESION MULTIPLE

HABITO TABAQUICO
RESISTENCIA VIA DEL AIRE

		ANALISIS DE VARIANZA	DF	SUMA DE CUADRADOS	CUADRO PROMEDIO	PRUEBA F		
R MULTIPLE	.70362	REGRESION	3.	7.69853	2.56618	5.22977		
R CUADRADA	.49510	RESIDUAL	16	7.85097	.49069			
R CUADRADA AJUSTADA	.40043							
ERROR ESTANDAR.	.70049							

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR	PRUEBA F	EN BETA	PARCIAL TOLERANCIA	PRUEBA F
EDAD	.3744892	.42023	.01617	5.367		.58945	.000
ESTATURA	4.057472	-.43849	1.67067	5.898			
FUMADORES	.6381583	.36187	.32499	3.856			
CONSTANTE	6.688840						
SEXO					.00104	.00112	

VARIABLE	B	BETA	ERROR ESTANDAR	B	F
EDAD	.3744892E-01	.42023	.01617		5.367
ESTATURA	-4.057472	.43849	1.67067		5.898
FUMADORES	.6381583	.36187	.32499		3.856
CONSTANTE	6.688840				

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESUMEN

VARIABLE	R MULTIPLE	R CUADRADA	CAMBIO CUADRADA	R SIMPLE	B	BETA
EDAD	.48198	.23231	.23231	.48198	.3744892E-01	.42023
ESTATURA	.61109	.37343	.14112	-.36301	-4.047472	-.43849
FUMADORES	.70363	.49510	.12167	.36859	.6381583	.36187
CONSTANTE					6.688840	