

11231
2 ej 3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

TESIS PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD

DE

NEUMOLOGIA CLINICA

• DETECCION PRECOZ DE LA LESION DE LAS VIAS AEREAS
PEQUEÑAS EN SUJETOS FUMADORES. •

PRESENTADO POR:

DR EFREN RICARDO GUERRERO CADENA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA

México, D F Febrero de 1982.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

X482-63



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CONTENIDO:

INTRODUCCION	1
BASES FISIOLÓGICAS.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES	30

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

Los fumadores constituyen en la actualidad un grupo de sujetos que son considerados por el Neumólogo como de "alto riesgo", ya que desde el punto de vista funcional el órgano que más resulta afectado por el hábito tabáquico es el aparato respiratorio y en forma más específica las vías aéreas menores a 2 mm de diámetro. La afección producida va desde una simple irritación hasta el desarrollo de bronquitis crónica y/o enfisema pulmonar; lo cual depende de varios factores -- tales como el número y tiempo de consumir cigarrillos, el -- genotipo del individuo, y la atmósfera extramuros e intramuros entre otros. Aunque cabe aclarar que de acuerdo a los -- estudios de McKlem, Hoog y Thuerlbeck la bronquitis crónica y/o el enfisema suelen aparecer en la mayoría de individuos fumadores después de varios años de consumir cigarrillos. -- En base a lo anterior, es obvio que desde hace años atrás se ha intentado descubrir algún método lo más específico posible que permita detectar en forma precoz la lesión de aquellas -- vías aéreas, antes de que aparezcan en forma objetiva las manifestaciones clínicas de bronquitis y/o enfisema, ya que -- cuando estos se presentan habitualmente es tarde para brindar algún tratamiento efectivo.

Tanto en los casos en donde el tabaco actúa como un estímulo

irritativo, como en aquellos en los que origina lesiones más amplias y complejas (bronquitis y/o enfisema) las alteraciones anatomopatológicas se manifiestan, desde el punto de vista funcional, como obstrucción de la luz de las vías aéreas lo que determina un aumento de la resistencia al flujo del aire, el cual puede ser medido por diferentes métodos en el laboratorio de fisiología pulmonar.

Los objetivos de este trabajo son:

1. Demostrar en forma temprana la lesión de las vías aéreas menores de 2 mm de diámetro mediante dos diferentes métodos comparativos, en un grupo de sujetos fumadores.
2. Comprobar que la medición del volumen crítico de cierre por el método de lavado de nitrógeno con oxígeno al 100% es el más específico para este fin.

B A S E S F I S I O L O G I C A S

Indudablemente que una de las principales funciones del aparato respiratorio es la ventilación, la cual se efectúa gracias a la contracción de los músculos respiratorios y cuya finalidad es crear un gradiente de presión indispensable -- para mantener las presiones normales de los gases respiratorios (1, 2, 3, 4).

Para estudiar el fenómeno de la ventilación se han ideado en los últimos diez años diferentes métodos que con el decurrir del tiempo se han ido perfeccionando con objeto de hacerlos más sensibles. Precisamente gracias a este perfeccionamiento se ha demostrado que normalmente existe irregularidad en la distribución del gas inspirado a través del pulmón, lo -- cual se debe a las diferencias en la presión pleural ya que esta se va haciendo menos negativa conforme descendamos desde la región apical hasta la base aproximadamente entre 0.2 a 0.3 cm de agua por cada centímetro lineal. Como resultado de este gradiente de presión creado en el espacio pleural las vías aéreas de los lóbulos inferiores menores de dos milímetros se colapsan durante la espiración forzada (5, 6, 7).

Tomando en cuenta este hecho varios autores (1, 4, 5, 20) se dieron a la tarea de diseñar un método en virtud del cual se pudiera conocer el volumen intratorácico en el que ocurre el

cierre de estas vías aéreas, método al cual se ha denominado "volumen crítico de cierre" (closing volume).

Fisiológicamente esto se define como el volumen de gas intrapulmonar a nivel del cual se cierran las pequeñas vías aéreas de los lóbulos inferiores durante la espiración forzada, --- debido a la falta de rigidez de las paredes de dichas vías aéreas y también como consecuencia de los cambios en la presión pleural ya mencionados anteriormente (fig. 1-2).

En el sujeto normal este cierre ocurre en un punto de la capacidad residual funcional muy cercano al volumen residual - (fig. 3), pero en sujetos con inflamación crónica (24) debida a la inhalación del tabaco u otros contaminantes el cierre se produce antes de este punto (fig. 4).

En la actualidad el método preferido es el de lavado de nitrógeno (8, 9, 10), debido a su bajo costo, fácil manejo, -- gran sensibilidad, y especificidad para detectar tempranamente la enfermedad de las pequeñas vías aéreas (7, 12, 16, 26).

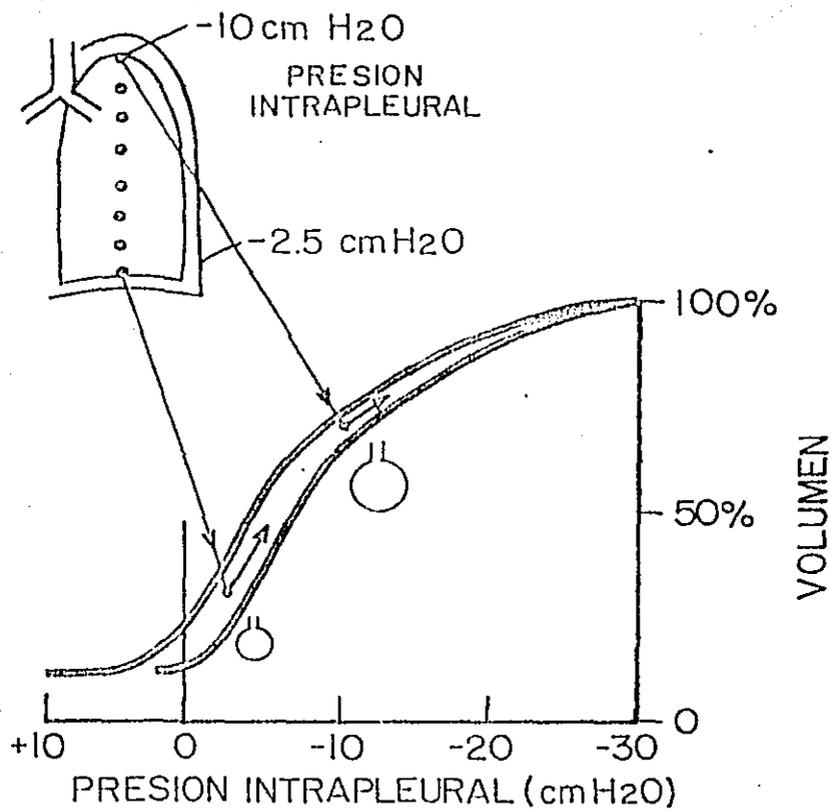


Fig 1

PRESIONES INTRAPLEURALES DURANTE LA INSPIRACION

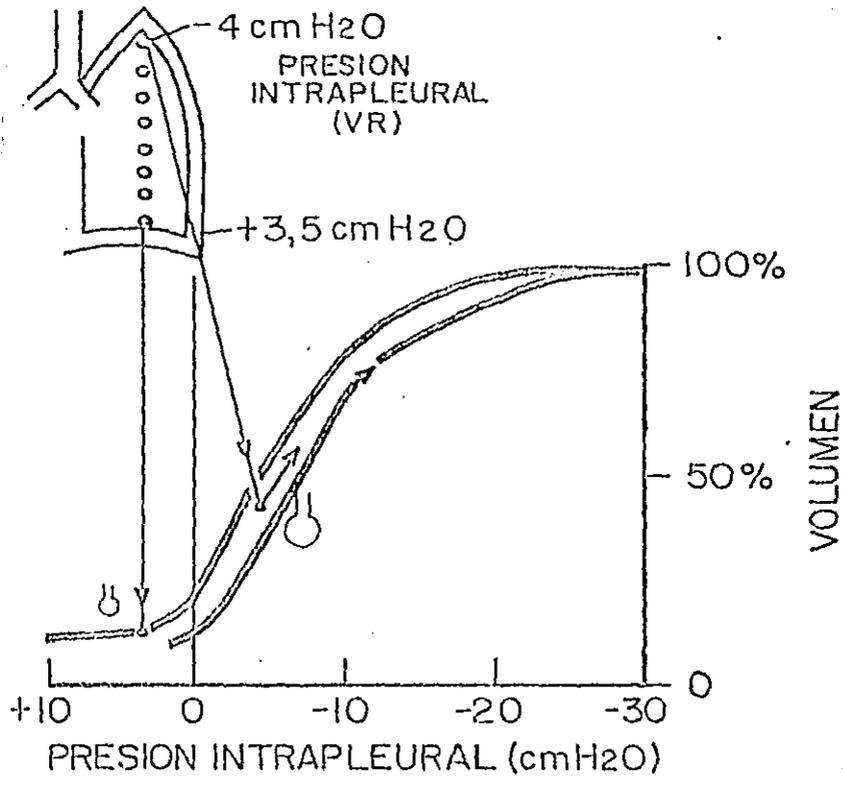


Fig. 2

PRESIONES INTRAPLEURALES DURANTE LA ESPIRACION

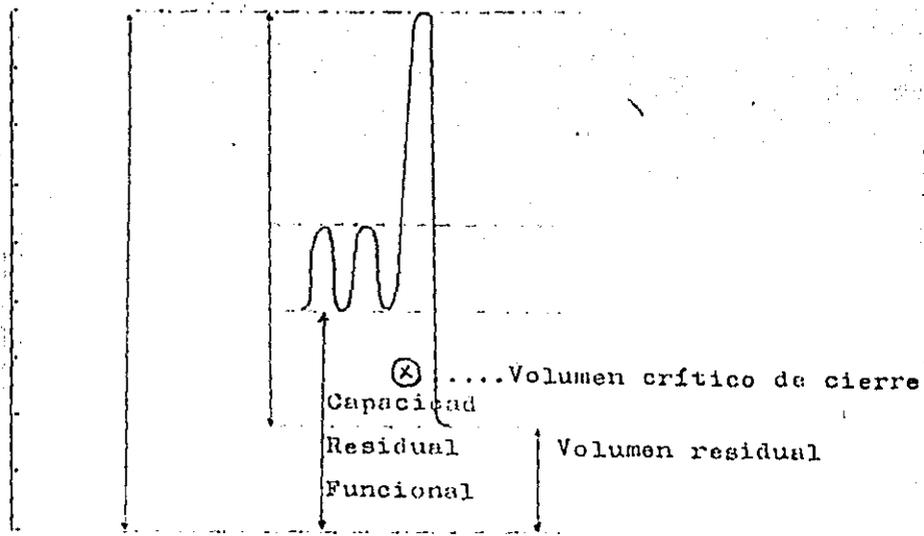


Fig 3: ESPIROMETRIA EN SUJETO NORMAL

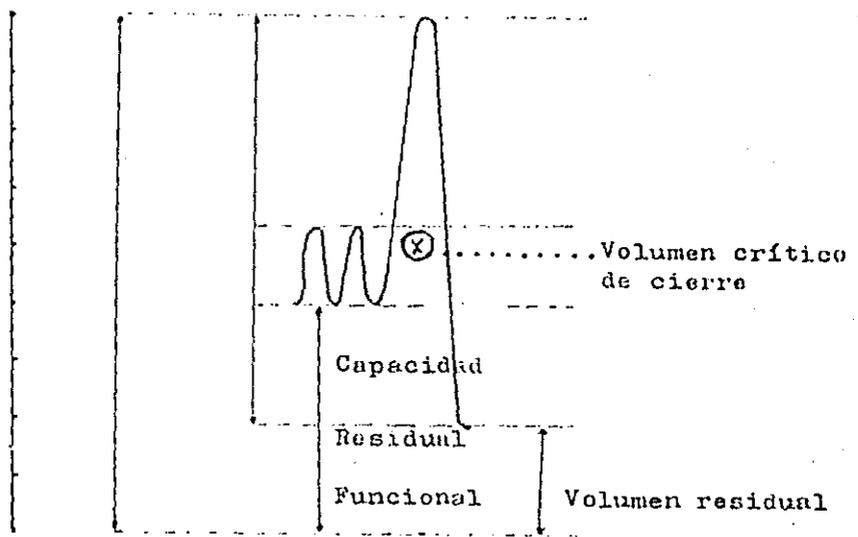


Fig 4: ESPIROMETRIA EN SUJETO FUMADOR

MATERIAL Y METODOS

Se eligieron 50 sujetos del sexo masculino (36 fumadores y 14 no fumadores) entre los 20 y 42 años de edad.

Las condiciones para que entrarán al estudio fueron:

1. Que no presentaran ninguna manifestación clínica respiratoria.
2. En los fumadores que tuvieran el hábito tabáquico en los últimos cinco años.

A todos los sujetos se les realizó la medición de su volumen crítico de cierre y de sus velocidades de flujo al 50% y al 75% de su capacidad vital en una curva flujo volumen.

Se los agrupó en cuatro grupos de la siguiente forma:

Grupo I: 11 personas fumadores entre 1 y 9 cigarrillos diarios.

Grupo II: 14 personas fumadores de 10 a 19 cigarrillos diarios.

Grupo III: 11 personas fumadores de más de 20 cigarrillos -- diarios.

Grupo IV: 11 personas no fumadores.

Hay que señalar de los cuatro grupos, el cuatro correspondió al testigo, dentro del contexto general del estudio.

Para la determinación del volumen crítico de cierre por el método de lavado de nitrógeno con respiración única de oxígeno al 100%. Se utilizó la unidad computarizada para volumen de cierre, marca Hewlett Packard tipo 47804 A = 47804 S -- (fig. 5).

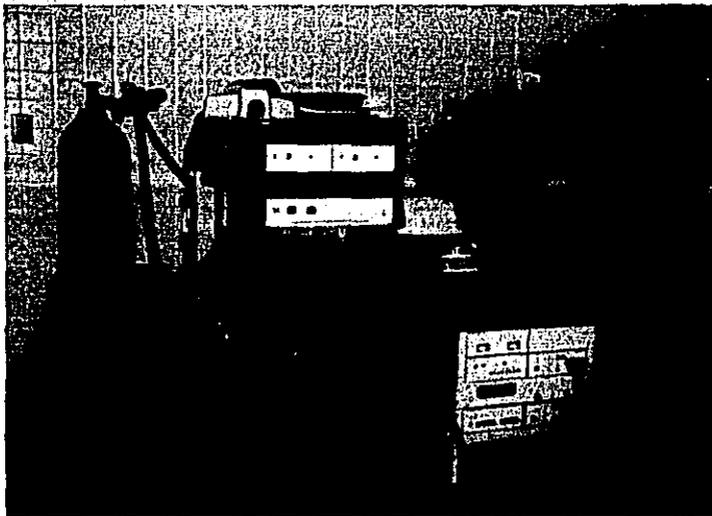


Fig 5

SISTEMA COMPUTARIZADO HEWLETT PACKARD

M E T O D O I

Para determinar el volumen crítico de cierre consta de los siguientes pasos.

- a) El paciente realiza una espiración forzada y lenta hasta su volumen residual.
- b) Posteriormente inhala oxígeno al 100% en forma lenta hasta su capacidad pulmonar total.
- c) A continuación exhala su volumen de gas inhalado en un espirómetro conectado a un analizador rápido de nitrógeno para monitorizar la concentración de este gas en la mezcla espirada.
- d) Finalmente la computadora ordena una gráfica en dos ejes, en la abscisa inscribe el volumen y en la ordenada el porcentaje del nitrógeno espirado (fig. 6).

Como se puede ver en la gráfica existen cuatro fases bien definidas: La fase I corresponde al volumen de aire proveniente del espacio muerto, la Fase II corresponde a la mezcla de aire proveniente del espacio muerto y de los alveolos, la Fase III corresponde exclusivamente al aire alveolar (mesetas alveolar) y la fase IV corresponde a la salida del aire proveniente solo de los lóbulos superiores. El punto en don

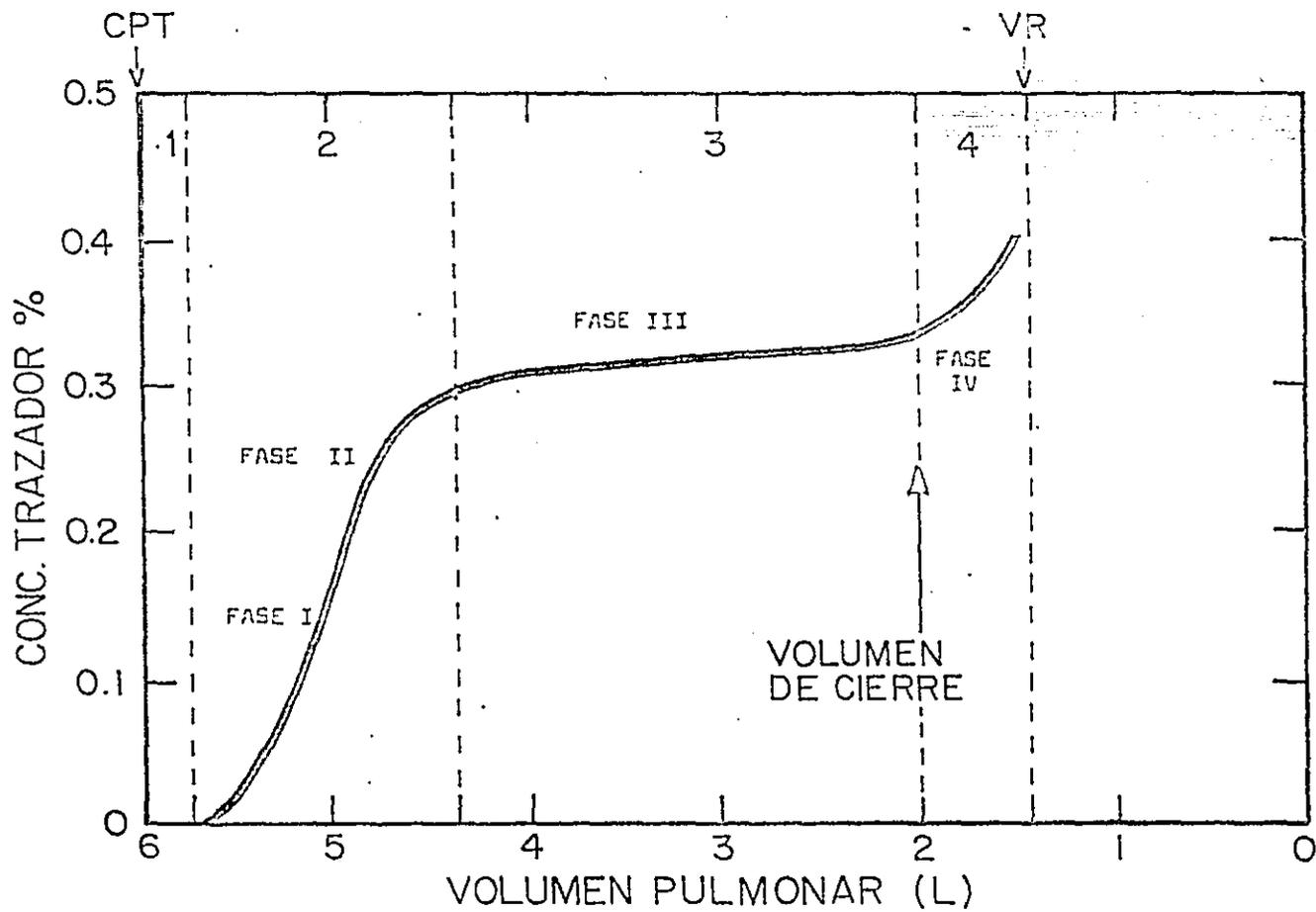


Fig 6

Curva de volumen crítico de cierre obtenida por el método de lavado de nitrógeno con respiración única de oxígeno al 100%.

de termina la fase III y se inicia la fase IV es el punto don
de ocurre el cierre de las pequeñas vías aéreas de los lóbu-
los inferiores (3, 4, 8, 18, 24), denominado volumen crítico
de cierre.

Para determinar la curva flujo volumen, se realizó el procedimiento en un pletismógrafo corporal marca Jaegger (fig. 7), habiéndose analizado los siguientes datos: velocidades de flujo al 50% y al 75% de la capacidad vital en cada sujeto que se sometió al estudio.



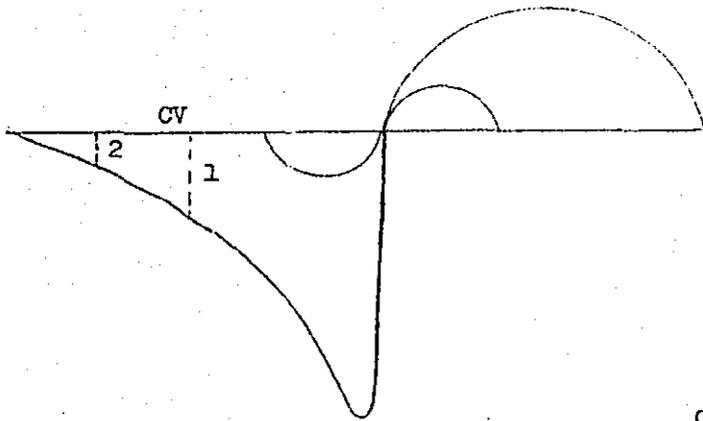
Fig 7
PLETISMOGRAFO CORPORAL

M E T O D O I I

Para determinar las velocidades de flujos al 50% y al 75% de la capacidad vital consta de los siguientes pasos:

- a) Al paciente se le sienta comodamente en la cabina del --pletismógrafo Jaegger, colocando previamente una pinza a nivel de la nariz para ocluir las fosas nasales con el --fin de que el momento que el sujeto espire, todo el volumen sea expelido a través de la boquilla que une la boca del paciente al aparato.
- b) Se solicita al paciente que realice movimientos espiratorios e inspiratorios normales, con el fin de que se adapte al sistema.
- c) Previamente calibrado el aparato se procede a realizar --la curva flujo volumen, haciendo que el sujeto realice --una espiración forzada hasta lograr llegar al volumen residual.

Si consideramos que la curva es adecuada procedemos a la inscripción de la misma (fig. 8).



CV: capacidad vital

1: velocidad de flujo al 5

2: velocidad de flujo al 7

Fig 0

CURVA FLUJO VOLUMEN

RESULTADOS :

Los promedios así como las desviaciones estandard de los datos morfométricos de los cincuenta sujetos estudiados, son expuestos en la tabla 1, notándose que existe semejanza en los grupos de fumadores y no fumadores, sin que exista una diferencia significativa.

T A B L A 1

DATOS MORFOMETRICOS

	FUMADORES 36 sujetos		NO FUMADORES 14 sujetos	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
Edad años	31.2	10.8	30.1	10.9
Talla cm	171.6	10.4	169.5	12.5
Peso Kg	70.2	13.8	69.4	15.6

T A B L A 2

GRUPO 1

FUMADORES DE 1 A 9 CIGARILLOS POR DIA

	T E O R I C O		R E A L		%	
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE
	L/seg	L/seg	L/seg	L/seg		
F 50	5.23	0.30	4.32	0.36	83	9.6
F 75	2.86	0.22	2.35	0.48	80	18.2
VOLUMEN DE CIERRE %	7.5	0.5	9.5	0.6		

T A B L A 3

G R U P O II

FUMADORES DE 10 A 19 CIGARRILLOS POR DIA

	T E O R I C O		R E A L		%	
	\bar{X} L/seg	DE L/seg	\bar{X} L/seg	DE L/seg	\bar{X}	DE
F 50	5.31	0.49	4.01	1.62	76	22
F 75	2.94	0.48	2.36	1.03	80	23
VOLUMEN DE CIERRE %	7.5	0.9	14.8	5.2		

T A B L A 4

G R U P O III

FUMADORES DE 20 ó MAS CIGARRILLOS POR DIA

	T E O R I C O		R E A L		%	
	\bar{X} L/seg	DE L/seg	\bar{X} L/seg	DE L/seg	\bar{X}	DE
F 50	5.80	0.86	4.02	0.96	69	20
F 75	3.34	0.72	2.24	0.93	66	20
VOLUMEN DE CIERRE %	7.5	0.61	14.5	3.1		

En la tabla 2, encontramos que dentro de los datos correspondientes a la velocidad de los flujos al 50 y 75% de la capacidad se encuentran dentro de la normalidad lógicamente estando de acuerdo con publicaciones similares (10); lo que si es más sensible en este grupo de fumadores es el incremento del volumen de cierre.

Estadísticamente la variación de este volumen crítico de cierre no es significativa, pero su elevación aunque moderada ya nos está indicando que en el grupo I de fumadores ya existe lesión de las vías aéreas menores a 2 mm de diámetro.

En la tabla 3 correspondiente al grupo II de fumadores existe una caída mínima del flujo al 50%, pero existe incremento importante del volumen crítico de cierre (p menor a 0.05) -- duplicando el valor real 14.8% al teórico normal de 7.5%.

En la tabla 4 correspondiente al grupo de mayor consumo de cigarrillos, existe definitivamente caída de los flujos al 50% y 75% de la capacidad vital, así como incremento del volumen crítico de cierre, lo cual está en relación con publicaciones Simmons (3), Bass (22), Enjeti (28). Los cuales señalan y enfatizan que en forma tardía los parámetros espirométricos mas alterados son los flujos al 50 y 75%.

T A B L A 5

GRUPO DE NO FUMADORES (TESTIGO)

	T E O R I C O		R E A L		%	
	\bar{X} L/seg	DE L/seg	\bar{X} L/seg	DE L/seg	\bar{X}	DE
F 50	4.63	1.47	4.35	1.85	93	37
F 75	3.13	0.52	2.91	0.28	92	12
VOLUMEN DE CIERRE %	7.5	0.5	7.7	0.32		

En la tabla 5 que agrupa a las personas no fumadoras siendo este el grupo testigo, encontramos datos que son catalogados dentro de la normalidad tanto en las cifras de flujos obtenidos en la curva flujo volumen como en la determinación del volumen crítico de cierre.

Debemos anotar que todos los datos obtenidos fueron comparados con las tablas que fueron realizadas por Sánchez España J en el año de 1964 y que al momento se utilizan en el Hospital de Cardiología y Neumología (Servicio de Fisiología Pulmonar), datos calculados para la Ciudad de México, y que comprende: Capacidad vital, capacidad respiratoria máxima y -- capacidad vital cronometrada (31).

D I S C U S I O N :

Desde la década de los sesenta existió un gran interés por conocer algún método especial para estudiar a las vías aéreas pequeñas. En 1969 Anthonisen y colaboradores (1,3) demostraron en un grupo de fumadores, con espirometría normal, alteración de estas vías mediante la distribución anormal (irregular) de Xenon 133 (1,3). Estos autores sugirieron que esta alteración se debía a la lesión ocasionada por el cigarrillo a nivel de las vías aéreas menores de 2mm de diámetro. Posteriormente en ese mismo año Brown (2) demostró objetivamente estas lesiones en cortes microscópicos utilizando lóbulos pulmonares de perros sujetos a la inhalación de cigarrillo (2, 3), ratificando los hallazgos funcionales de Anthonisen y colaboradores.

Modificando el método descrito por Fowler en 1949 (4) para determinar el volumen crítico de cierre de las pequeñas vías aéreas, finalmente Anthonisen propuso al método de lavado de nitrógeno con respiración única de oxígeno al 100% como el más fácil de realizar y el menos costoso (1, 10). Además de este método se idearon otros que utilizan gases radioactivos como el Argón y el helio (3,20), pero que no ofrecen ventajas reales sobre el método de lavado de nitrógeno (12, 13, 14), el cual además con el paso del tiempo, ha demostrado --

gran sensibilidad para conocer el estado de las vías aéreas pequeñas (15, 16, 17, 18). Otros autores han proclamado -- como un método útil para este mismo fin la medición de las -- velocidades de flujo al 50, al 75 y al 85 % de la capacidad vital en la curva flujo volumen (6, 21, 27, 30); sin embargo este método tiene la desventaja de ser menos sensible tal -- como lo han demostrado los trabajos referentes al estudio de la pequeña vía aérea publicados posteriormente (19, 25, 29).

La estandarización del método de lavado de nitrógeno fue realizada por Martin y Maclem (15) quienes realizaron un trabajo sobre las bases técnicas y fisiológicas para su utilización en el estudio del estado de las pequeñas vías aéreas, aceptado por el National Institutes of Health (15), siendo hasta el momento el método de elección para medir el volumen crítico de cierre.

Más recientemente Buist y Ross (8, 9, 10, 17) demostraron la gran utilidad de la medición del volumen crítico de cierre en fumadores asintomáticos con espirometría normal, lo cual demuestra una vez más su sensibilidad para detectar la lesión precoz de las pequeñas vías aéreas.

Con el objeto de conocer en nuestro medio la utilidad del método de lavado de nitrógeno en la detección precoz de la le-

si3n de las peque1as v1as a3reas, se realiz3 en el Hospital de Cardiolog1a y Neumolog1a del Centro M3dico Nacional la -- determinaci3n del volumen cr1tico de cierre en 50 sujetos, -- 36 fumadores y 14 no fumadores. Simult3neamente se les radi-- z3 a cada sujeto una curva flujo volumen para medir las velo-- cidades de los flujos al 50 y al 75% de la capacidad vital -- (tablas 2,3,4,5) con objeto de comparar la sensibilidad de -- este m3todo con el de lavado de nitr3geno en la detecci3n -- temprana de lesi3n de las v1as a3reas menores a 2mm de di3me-- tro.(1,22,23)

De los resultados expuestos en la tabla N3 2, podemos con-- cluir que los datos obtenidos por el m3todo de lavado de ni-- tr3geno para el grupo I de fumadores de 1 a 9 cigarrillos -- por d1a, tuvo cambios significativos ya que el volumen cr1ti-- co de cierre fue de 9.5% en vez de 7.5% que debian dener de acuerdo con la edad. Comparativamente la velocidad de los -- flujos al 50 y al 75% se mantuvieron dentro del rango de lo normal.

En el grupo II cuyo consumo de cigarrillos fue de 10 a 19 -- por d1a (tabla 3) hubo un incremento marcado en el volumen -- cr1tico de cierre, lo que nos habla de la sensibilidad de -- este m3todo, cuyos valores fueron de 14.8% en vez de 7.5% --

que era el valor teórico normal para la edad, en comparación con las velocidades de los flujos al 50 y 75% que apenas mostraron una caída mínima.

El grupo III cuyo consumo de cigarrillos fue mayor a 20 al día presentó también un aumento importante en el volumen crítico de cierre, aunque las velocidades de flujo también mostraron una importante disminución (tabla 4). Estos resultados están de acuerdo con lo reportado por otros autores.

En las figuras 9, 10, 11 podemos darnos cuenta del incremento importante del volumen de cierre en los fumadores conforme avanza el número de cigarrillos consumidos al día, hecho que no se observa en los no fumadores, cuyas cifras de volumen crítico de cierre se encuentra dentro del rango de lo normal de acuerdo con la edad.

En resumen nuestro estudio está de acuerdo con lo señalado en múltiples publicaciones en el sentido de que la determinación del volumen de cierre mediante el método de lavado de nitrógeno es por ahora el más sensible para detectar la lesión temprana de las pequeñas vías aéreas. Tal queda demostrado en el grupo I (tabla 2).

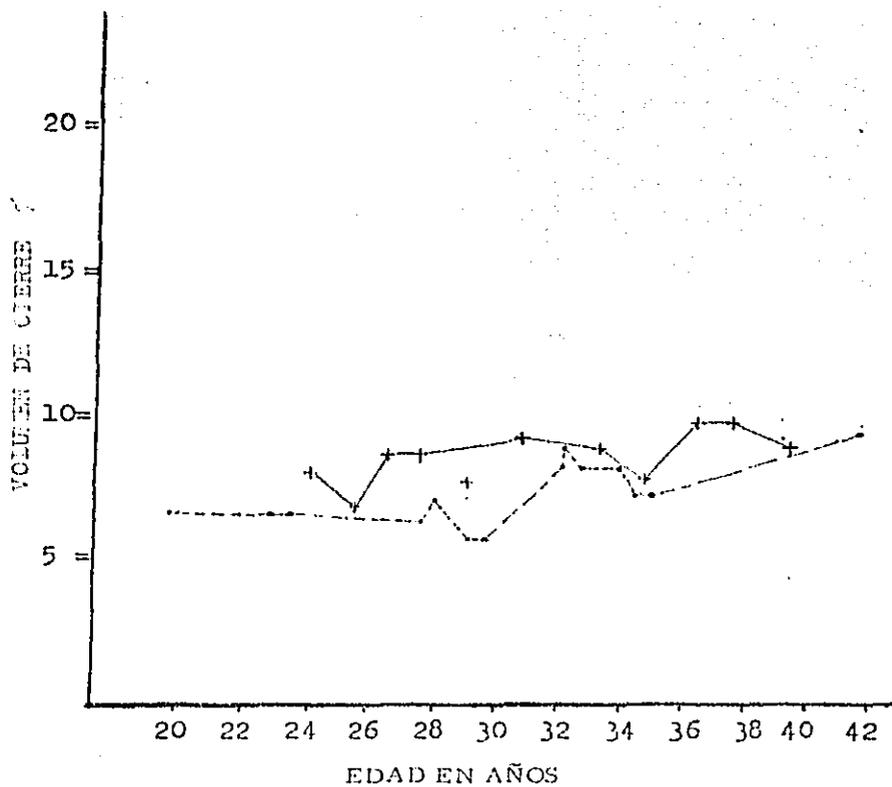


fig 9
.. No fumadores
+ Fumadores de 1 a 9 cigarrillos al día

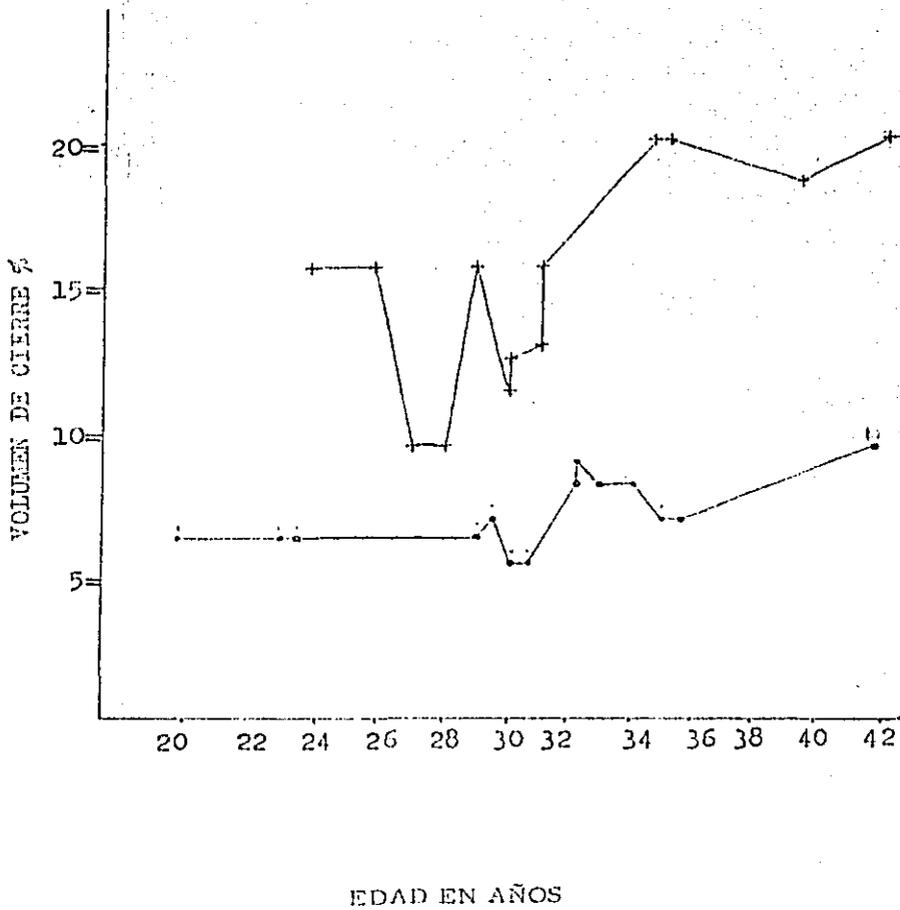


Fig 10 . No fumadores
+ Fumadores de 10 a 19 cigarrillos por dia

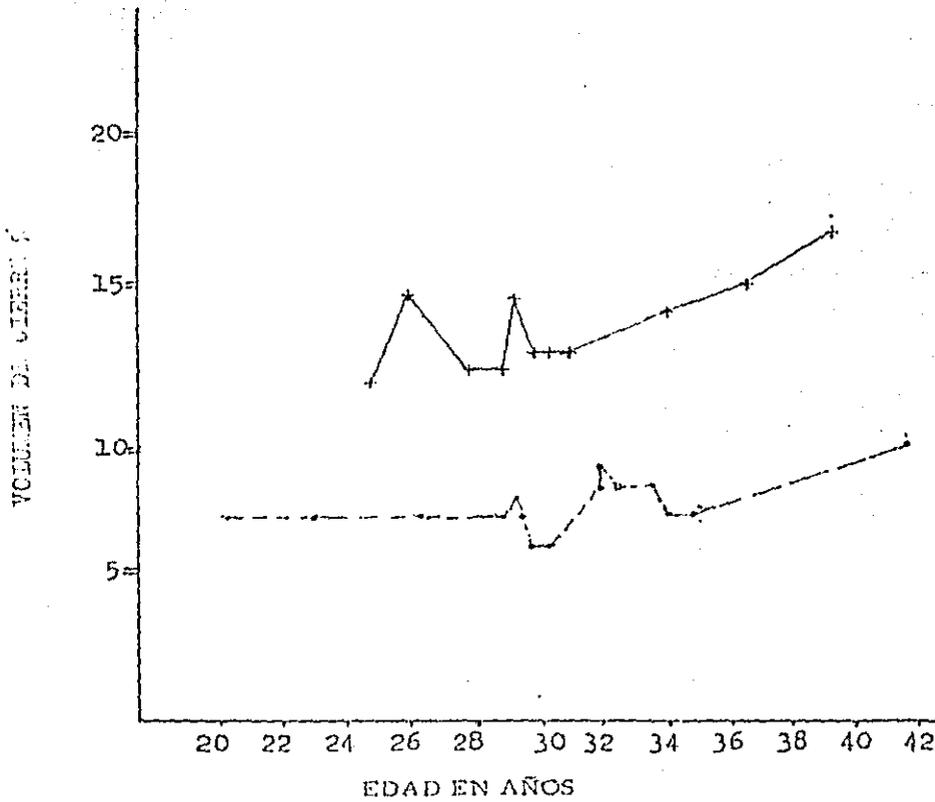


Fig II .No fumadores

+Fumadores de 20 o más cigarrillos por día

CONCLUSIONES

1. El cigarrillo si causa alteración de las vías aéreas menores a 2 mm de diámetro.
2. El incremento del volumen crítico de cierre aumenta en relación directa con la cantidad y tiempo de consumo de cigarrillos.
3. De nuestro estudio el patrón más sensible fue la determinación del volumen crítico de cierre.
4. La determinación de los flujos al 50 y 75% por medio de la curva flujo volumen, no es un parámetro sensible en la determinación temprana de lesión de las pequeñas vías aéreas.
5. El método de lavado de nitrógeno por medio de respiración única con oxígeno al 100%, es un medio sensible fácil y sin complicaciones para el estudio de la pequeña vía aérea.
6. El volumen crítico de cierre y su medición por el método de lavado de nitrógeno, es un medio ideal para seguir la evolución de una población determinada de fumadores. Y las consecuencias del consumo del tabaco de acuerdo al tiempo y número.

B I B L I O G R A F I A

1. Anthonisen, N.R., Danson, J., Robertson, P.C.: Airway closure as a function of age. *Respr Physiol*, 1969, 8, 58.
2. Brown, R., Woolcock, A.J.: Physiological effects of experimental airway obstruction with beads. *J Appl -- Physiol*, 1969, 27, 328.
3. Simmons, D.; *Current Pulmonology*. A Wiley Medical -- Publication. John Wiley & Sons, New York, 1981, 341-360
4. West, J.B.: *Fisiología Pulmonar*. Editorial Médica Panamericana. México, 1979, 21-26.
5. Fishman, A.: *Assesment of Pulmonary function*. Edt Mc Graw Hill Book Company. New York, 1980, 229-231.
6. Macklem, P.: Obstruction in small airways a challenge to medicine. *Am J Med*, 1972, 52, 721.
7. Whitener, D.R., Robertson, J.: Pulmonary function -- measurements with thermal injury and inhalation someke *Am Rev Respir Dis*, 1980, 122, 731.
8. Buist, S., Ross, B.: A comparison of conventional spirometric test and the test of closing volume in an -- emphysema screening center. *Am Rev Respir Dis*. 1973, 107, 735.
9. Buist, S., Ross, B.: Normal standards for the measure_umente of CV and the results from 200 cigarrrete smokers *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973, 107, 744.

10. Rodarte, J.R., Hyatt, R.E., Marsh, H.M.: New tests -- for the detection of obstructive pulmonary disease, chest, 1977, 72, 762
11. Malo, J.L., Leblanc, P.: Funcional abnormalities in - young asymptomatic smokers with special reference to flow volume curves breathing various gases, Am Rev -- Respir Dis, 1973, 111, 623
12. Rehder, K., Marsh, H.M., Rodarte, J.R., Hyatt, R.E.: Airway Closure, Anesthesiology, 1977, 47, 40.
13. Morris, J.F., Koski, A., Johnson, L.C.: Spirometric - standards for healthy non smoking adults, Am Rev. -- Respir Dis., 1971, 105, 57
14. Hoopner, V.H., Cooper, D.M., Zamel, N., Bryan, A.C., Levison, H.: Relationship between elastic recoil and closing volume in smokers and nonsmokers, Am Rev Respir Dis, 1974, 109, 1931.
15. Martín, R., Macklem, P.: Suggested standardized proce- dures for closing volume determinations. National Ins- titutes of Healt Division of Lung Diseases. National Heart and Lung Int, 1972.
16. Buist, A.S., Ross, B.: Predicted values for closing - volumes using a modified single breath nitrogen test Am Rev Respir Dis, 1973, 107, 740.
17. Knudson, R.J., Lebowitz, M.D., Burton, A.P., Knudson, D.E.: The closing volume test evaluation of nitrogen and balus methods in a random population. Am Rev. -- Respir Dis, 1977, 115, 423.
18. Perrson, G., Nilsen, R.: Plethysmographic studies in individuals with borderline glucose tolerance and -- varying smoking habits. Diabetologia, 1972, 39.

19. Dosman, J.L., Bode, F.: Cigarette smoking and density dependence of maximal expiratory flow in asymptomatic man. *Am Rev Respir Dis*, 1980, 122, 651.
20. Dossman, J., Bode, F., Urbanetti, J., Martin, R.: The use of a helium oxygen mixture during maximum expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways in smokers. *J Clin Invest*, 1975, 55, 1090.
21. Pride, N.B., Benson, M.K. Peripheral lung function -- and spirometry in male smokers and ex smokers. *Chest*, 1980, 77, 289.
22. Bass, H.: The flow volumen loop: normal standards and abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease *Chest* 1973, 63, 171.
23. Knudson, R., Lebowitz, M.: The maximal expiratory flow volume curve: normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis*, 1976, 113, 587
24. Ranga, V., Kleinerman, J.: Structure and function of small airways in health and disease. *Arch Pathol Lab Med*, 1978, 102, 609.
25. Knudson, R., Slatin, R., Lebowitz, M.: The maximal ex piratory flow volume curve. *Am Rev Respir Dis*, 1976, 113, 587.
26. Hogg, J., Macklem, P., Thurlbeck, W.M.: Site and na-- ture of airway obstruction in chronic obstructive -- lung disease. *New Eng J Med*, 1968, 278, 1355.
27. Reynaga, D., Perea, R.A., Carbajal F.: Determinación del volumen critico de cierre en las vías aéreas peri-féricas a través de la curva flujo volumen. *Neumol. Cir. Tórax. Mex*, 1977, 38 (20, 127.

28. Enjeti, S., Permutt, S.: Pulmonary function in young smokers male-female differences. Am Rev Respir Dis, -- 1978, 118:667.
29. Clement, J., Bande, J., Woestijne, V.: The influence of smoking habits and body weight on vital capacity and FEV1 in male air force personnel a longitudinal - and cross sectional analysis. Am Rev Respir Dis, 1980 122, 781
30. Lewallen, E.C., Fowler, W.: Maximal mid expiratory -- flow. Am Rev Tuberc Pulm Dis, 1955, 72, 783
31. Sánchez España.; Determinación de los valores norma-- les de capacidad vital, capacidad respiratoria máxima y capacidad vital cronometrada en la Ciudad de México Tesis de Grado. 1964