

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

7
20j

NEUMOPATIA ASOCIADA A LA INHALACION DE HUMO DE LEÑA (NAIHL). DESCRIPCION CLINICA, FUNCIONAL RADIOLOGICA Y PATOLOGICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS SE DE SUR, PUIS, UNA M P R E S E N T A :

DR. ANGEL ONOFRE MORAN MENDOZA

REALIZADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (INER)

ASESOR: DR. JOSE ROGELIO PEREZ PADILLA

MEXICO, D. F.

1992



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 está 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ABREVIATURAS UTILIZADAS

A= Alveolar.
 a= Arterial.
 ATS= Sociedad Americana de Tórax (American Thoracic Society).
 BC= Bronquitis Crónica.
 BTPS= Temperatura corporal, presión ambiental y saturada con vapor de agua.
 C= Distensibilidad.
 CFR= Capacidad Funcional Residual.
 CI= Capacidad Inspiratoria.
 CO= Monóxido de Carbono.
 CO₂= Bióxido de Carbono.
 CPT= Capacidad Pulmonar Total.
 CV= Capacidad Vital.
 CVF= Capacidad Vital Forzada.
 DlCO= Difusión de Monóxido de Carbono.
 DlCO/VA= Difusión de Monóxido de Carbono corregida por volumen alveolar.
 ECCS= European Community for Coal and Steel.
 EP= Enfisema Pulmonar.
 EPOC= Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
 FEF₂₅₋₇₅= Flujo Mesoespiratorio Forzado.
 HAP= Hipertensión Arterial Pulmonar.
 INER= Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
 K= Análisis exponencial de la curva presión-volumen pulmonar.
 PC20= Concentración de Metacolina que provoca la caída del VEF₁ en un 20% respecto al VEF₁ obtenido al nebulizar el vehículo.
 PaCO₂= Presión arterial de Bióxido de Carbono.
 PFR= Pruebas de Función Respiratoria.
 PaO₂= Presión arterial de Oxígeno.
 Raw= Resistencia de las vías aéreas.
 sRaw= Resistencia específica de las vías aéreas (medida a volumen de CFR).
 sGaw= Conductancia específica de las vías aéreas (medida a volumen de CFR).
 VEF₁= Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo.
 VEF₁/CV= Relación del Volumen espiratorio Forzado con la Capacidad Vital.
 VMF= Velocidad Máxima de Flujo, Flujo Espiratorio Máximo, Peak Expiratory Flow.
 VR= Volumen Residual.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES:

El tabaquismo es la causa principal de enfermedad pulmonar crónica, que incluye la Bronquitis Crónica (BC), el enfisema pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Otros agentes asociados en nuestro medio a enfermedad pulmonar, sin tomar en cuenta los causantes de infecciones, son los polvos inorgánicos (Neumoconiosis), o los antígenos (Alveolitis alérgica o asma bronquial). En fechas recientes, se ha hecho énfasis en el papel que guarda la contaminación ambiental, en la génesis de las enfermedades pulmonares crónicas. Los niveles altos de contaminación ambiental, incluyendo la exposición laboral, pueden ser causantes de BC, enfisema y asma, y también de que contribuyen a exacerbar sus síntomas (1). Pueden haber niveles altos de contaminación en el interior del hogar, aún cuando en el exterior sean despreciables. Por ejemplo, los datos apoyando el papel del tabaquismo involuntario en la génesis de enfermedad pulmonar son cada día más sólidos. Se ha demostrado que la exposición involuntaria al humo de tabaco incrementa los síntomas respiratorios crónicos en niños (2,3), el riesgo de cáncer pulmonar en los cónyuges (4,5) y que puede disminuir el ritmo de crecimiento de la función pulmonar en los niños (6). Estos datos, hacen indispensable en cualquier evaluación de síntomas respiratorios, la investigación del tabaquismo involuntario.

En nuestro país, no se le ha dado la atención que requiere a otra fuente de contaminación de interiores, de gran extensión, y aparente gravedad; la exposición al humo de combustibles como la leña, el carbón vegetal, el petróleo o el gas. Los antecedentes en la literatura muestran la magnitud potencial del problema: En nuestro

país la leña es el principal energético empleado en el sector doméstico según datos de 1989, calculándose una cantidad utilizada de leña de más de 18 millones de toneladas en ese año, la mayor parte de las cuales (88.9%) se consumieron a nivel rural (7). El 76% de la energía consumida en las áreas rurales de México proviene de la leña y el 99.9% de esta energía se consume en estufas domésticas (8), calculándose que es la fuente principal de energía para 19 millones de mexicanos (9). El consumo rural medio per cápita en nuestro país es de 54 kilogramos mensuales, siendo la región del pacífico sur la de consumo más elevado. La cantidad de leña empleada depende de varios factores: El nivel de desarrollo de la comunidad, su número de habitantes, el estado de los caminos de acceso, el nivel educativo, el clima y la vegetación, de tal manera que los consumos más elevados corresponden a los climas fríos de montaña, a las comunidades más pequeñas y peor comunicadas, y a las personas con menores ingresos económicos (10). El principal uso de la leña es para la preparación de los alimentos y en menor proporción para el calentamiento del agua y la calefacción del hogar (10). A pesar de intentos por parte de algunas organizaciones de introducir en el medio rural estufas mejoradas con el fin de extraer el humo de la cocina, ahorrar leña y disminuir la deforestación, los resultados han sido desalentadores. El grupo interdisciplinario de tecnología rural apropiada, encontró que en una comunidad purépecha solo 47% de las estufas montadas inicialmente estaban en pie, y en estos casos la tercera parte de los usuarios seguían utilizando la estufa doméstica tradicional (11). La población mexicana acude a este energético un 26% de las veces por tratarse del único disponible y un 65% de los casos por ser el más barato (12). La disponibilidad y bajo precio de los biocombustibles

los hacen una fuente importante de energía aún en países industrializados como EUA donde se duplicó su consumo de madera como combustible entre 1973 y 1980 a raíz del embargo petrolero. En 1980 se utilizaron como combustible 123 millones de toneladas de madera, la tercera parte en los hogares (13). De acuerdo a datos de la OMS de 1985 se calcula que en la población mundial se utilizó la biomateria (constituída principalmente por madera y en una menor proporción por desechos orgánicos animales y vegetales) como combustible en el 30% de los hogares urbanos y en el 90% de los rurales de los países en vías de desarrollo en 1976 (14). En el mismo reporte se estima que 1280 millones de personas usaron en la misma época la madera como combustible para cocinar o calentarse, y estuvieron expuestas a sus efectos adversos. Después del petróleo, del carbón y del gas, la biomateria es el combustible que ofrece mas energía al mundo y además es el que utilizan mayor número de personas (14).

En las casas donde se cocina o se calientan con leña se han encontrado un incremento en la concentración de partículas respirables que incluyen múltiples sustancias: 17 contaminantes variados, 14 carcinogénicos, 6 tóxicos para los cilios y agentes coagulantes de moco, 4 promotores de cáncer y co-carcinogénicos (15). Además se han determinado cantidades importantes de CO, NO, NO₂, SO₂, formaldehído, sílica, benzopirenos, hidrocarburos policíclicos y otros aldenidos. En estudios experimentales y en condiciones reales, se han llegado a encontrar niveles de contaminantes en interiores que rebasan los estándares de calidad de EUA, sobretudo con estufas en malas condiciones (16-21). La exposición a benzopirenos, cancerígenos conocidos, puede ser dramática, como lo demuestra un estudio en la India, donde se encontró que las mujeres al cocinar pueden inhalar el

equivalente en benzopirenos al contenido de 20 cajetillas de cigarrillo (22).

La producción de sustancias de alquitrán, así como de compuestos fenólicos y de hidrocarburos policíclicos aromáticos ha sido demostrada también en condiciones laborales en que se utiliza al humo de la leña para el ahumado de productos comestibles, principalmente cárnicos, lo que ha llevado recientemente a la aparición en el mercado de algunas presentaciones de "humo líquido" con el fin de evitar riesgos para la salud de los trabajadores (23,24).

EFFECTOS IN VITRO:

El humo de leña es mutagénico en el ensayo de Salmonella Ames (25), e induce al intercambio de cromátides hermanas en células de ovario de Hámster, que es un indicador sensible de mutagenicidad de los carcinógenos (26). En conejos aumenta la celularidad del lavado broncoalveolar y una disminución en la adherencia, la velocidad de fagocitosis y la captación de bacterias por macrófagos alveolares (27). En el estudio histopatológico de animales expuestos en forma subaguda o crónica a la inhalación de humo, se ha encontrado hiperplasia de glándulas mucosas en bronquios y bronquiolos, fibrosis en la submucosa, hipertrofia de fibras musculares (desde tráquea hasta bronquiolos respiratorios) y cambios de enfisema y fibrosis pulmonar (28). Estudios histopatológicos realizados en animales de experimentación expuestos en forma aguda a la inhalación de humo de leña han demostrado edema epitelial y subepitelial, infiltrado inflamatorio y necrosis focal y descamación de la superficie epitelial. También se ha demostrado incremento de la linfa pulmonar y

del contenido proteico de la misma (por aumento de la permeabilidad), inactivación del sistema del complemento, inactivación del surfactante e incremento generalizado de la permeabilidad (29). A nivel ultraestructural se encontró edema citoplásmico con cisternas dilatadas en el retículo endoplásmico, edema de mitocondrias y pérdida de las densidades citoplásmicas y nucleares (30). Todo lo anterior predominantemente en el árbol traqueobronquial, con menores cambios a nivel de bronquiolos y sin alteraciones estructurales en la membrana alveolo-capilar, pero con incremento de la permeabilidad vascular que ocasiona edema alveolar (31).

ESTUDIOS IN VIVO:

Se ha realizado exposición experimental de animales al humo de leña documentándose mediante la medición de volumen corriente y frecuencia respiratoria una disminución de la respuesta ventilatoria a la administración de bióxido de carbono al 10% (32). Tanto en animales de experimentación como en víctimas de incendios expuestas a la inhalación de humo, se ha encontrado disminución de la distensibilidad pulmonar, incremento de la resistencia de las vías aéreas, aumento del espacio muerto, hipoxemia e incremento del trabajo respiratorio (29).

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS Y CLINICOS:

En lugares con una exposición ambiental alta y crónica a óxidos de azufre y nitrógeno (compuestos encontrados también en hogares que utilizan leña como combustible), se ha encontrado un mayor deterioro a través del tiempo de las pruebas de función respiratoria (principalmente flujos aéreos espiratorios), en comparación con lo observado en lugares con una exposición menor a estos compuestos (33).

Varios reportes encuentran una asociación entre la exposición crónica al humo y enfermedad pulmonar crónica, principalmente del tipo de la Bronquitis Crónica (BC), especialmente en India, Nepal y Nueva Guinea (34-38). En Nepal, la prevalencia de BC fue igual en hombres y en mujeres (18.9%) lo que es raro cuando el cigarrillo es el principal factor de riesgo (39). La función respiratoria de las mujeres que utilizan leña como combustible disminuye conforme las horas de exposición al humo aumentan, tanto en fumadoras como en no fumadoras (34,40). En Nueva Guinea se ha observado un número alto de mujeres no fumadoras con BC y EP, teniendo frecuentemente la exposición al humo de la leña como factor de riesgo (41). En estos estudios se consideraron otros factores que pueden cooperar con la inhalación al humo de leña en la génesis del daño pulmonar: infección, hacinamiento, tabaquismo e inclusive humedad y bajas temperaturas en la vivienda. Todos ellos pueden contribuir a problemas respiratorios desde la infancia (42), a pesar de lo cual en ninguno de los estudios fueron controlados sus efectos confusores. Varios reportes aislados, y escasos estudios de casos y controles (43,44), asocian la exposición al humo de la leña y la Fibrosis Intersticial. Otro estudio en el que se realizó biopsia pulmonar a los sujetos afectados, demostró tanto la Fibrosis Pulmonar, como el depósito importante de Carbón en el tejido pulmonar, proponiendo los autores como posible factor causal la inhalación de humo de leña (45). Aún en países occidentales desarrollados existe preocupación acerca de los efectos adversos a la salud de el humo de leña, no obstante que el riesgo en los mismos no es tan alto como en países en vías de desarrollo por el tipo de estufas empleadas (46).

En niños Zulú la exposición al humo de leña está asociada con enfermedad de las vías respiratorias inferiores (47). Conclusiones similares fueron alcanzadas en un estudio realizado en Michigan USA y en Sudáfrica (48,49). Sin embargo otros pocos no han demostrado asociación entre el humo de leña y enfermedad pulmonar (50,51). Uno de los estudios fue en niños, etapa en la que se carece de un tiempo suficiente para observar los efectos crónicos del humo de leña y el otro en población estadounidense, que cuenta con estufas de leña eficientes, condición muy diferente a la combustión de la leña en países subdesarrollados. Tanto en Nueva Guinea como en la India se ha encontrado una alta prevalencia de Cor Pulmonale en mujeres, sugiriéndose como posible factor causal el humo de la leña. En otros trabajos se sugiere que la Enfermedad Pulmonar Crónica relacionada a la exposición del humo de la leña es de suficiente magnitud para producir insuficiencia respiratoria terminal y Cor Pulmonale (14,52-55), y no se trata solo de BC sin efecto en la sobrevida o en la capacidad funcional del sujeto.

La causalidad del humo de leña en la génesis de los síntomas no ha sido demostrada fehacientemente debido a que existen concomitantemente varias condiciones económicas, sociales y climatológicas adversas para la salud íntimamente ligadas a las familias que cocinan con leña. Sin embargo varias evidencias epidemiológicas, biológicas y experimentales, in vitro e in vivo, apoyan fuertemente la asociación etiológica del humo de leña y enfermedad pulmonar. No obstante, hasta la fecha carecemos de un trabajo descriptivo adecuado de las alteraciones pulmonares, funcionales, radiológicas y anatómicas, en sujetos cuya única causa aparente de patología pulmonar es la exposición al humo de la leña.

ANTECEDENTES EN NUESTRO MEDIO

En el censo anual de morbilidad hospitalaria del INER de los años de 1990 y 1991 se encontró que aproximadamente el 45% de los pacientes con BC fueron mujeres (56). Resultados preliminares en el INER (57) muestran que aproximadamente la tercera parte de nuestros enfermos con BC vistos en la consulta externa por primera vez, nunca han fumado cigarrillos y son mujeres de origen rural que han cocinado toda la vida con leña. En otro estudio posterior realizado en el INER (58) se encontró que de 47 pacientes con BC, 7 eran mujeres no fumadoras y con antecedente de exposición a humo de leña, todas cursaban con obstrucción grave de la vía aérea e hipercapnia y 5 tenían datos electrocardiográficos de Cor Pulmonale. En el Instituto Nacional de Cardiología estudiaron 30 pacientes con HAP y Cor Pulmonale secundarios a enfermedad pulmonar. Encontraron datos broncoscópicos de BC en la mayoría de las pacientes y fibrosis pulmonar en algunas que se sometieron a biopsia pulmonar. En todas las pacientes el único factor de riesgo asociado fue la inhalación crónica de humo de leña (59). Aunque los enfermos llenan los criterios internacionales para la definición de BC y EPOC creemos que las características de la enfermedad crónica por inhalación de humo de leña son diferentes a las de inhalación de humo de tabaco, por eso preferimos describirla como Neumopatía asociada a la inhalación de humo de leña (NAIHL). Hallazgos similares a los descritos se reportaron por Restrepo y cols. en Colombia quienes encontraron datos de bronquitis obstructiva y un componente restrictivo en un pequeño grupo de pacientes (28). En este estudio los hallazgos patológicos en 1 caso fueron similares a los encontrados en animales experimentales: fibrosis pulmonar, antracosis y bronquitis.

JUSTIFICACIONI

La utilización de la leña como combustible es una conducta ubicua, que condiciona a la exposición al humo de la misma a cientos de millones de personas y es por tanto un problema potencial de salud pública tanto en nuestro país como en los países subdesarrollados. Los estudios realizados hasta ahora se han limitado prácticamente a hacer una descripción espirométrica utilizando espirómetros portátiles, por lo que estamos convencidos que se requiere de un estudio que haga una adecuada y completa descripción clínica, radiológica, anatomopatológica y funcional. Por otro lado en los estudios más completos que se han realizado en poblaciones seleccionadas, se encuentra una prevalencia muy alta de tabaquismo, lo cual dificulta la asociación de los hallazgos en los pacientes, con la exposición al humo de leña.

Dado que en los pacientes con obstrucción crónica de las vías aéreas por tabaquismo responden funcionalmente al uso de broncodilatadores nebulizados (60-65), consideramos también conveniente evaluar el beneficio de los mismos en pacientes con neumopatía por humo de leña.

Las características clínicas de la Neumopatía asociada a la inhalación del humo de leña (NAIHL) están pobre e insuficientemente descritas. Nuestra experiencia nos hace pensar que puede manifestarse como bronquitis crónica y EPOC en mujeres no fumadoras aunque podría presentarse también como enfermedad intersticial siempre y cuando en el humo se inhalen sustancias fibrogénicas.

HIPOTESIS

- 1- La presencia de síntomas respiratorios crónicos y alteraciones pulmonares funcionales, clínicas, radiológicas y anatomopatológicas en pacientes con BC ó Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica cuyo unico factor de riesgo es la exposición prolongada a humo de leña serán similares a las descritas en fumadores. La neumopatía asociada a la inhalación de humo de leña (NAIHL), se podrá presentar aún sin deficiencia de alfa 1-antiproteasa (antitripsina).
- 2- Debido a que la presentación clínica mas común de la NAIHL es similar a la Bronquitis crónica, los broncodilatadores administrados mediante nebulización: a) Serán eficientes en este tipo de pacientes y; b) Tendrán un efecto terapéutico comparable al que se encuentra en la obstrucción crónica de las vias aéreas por tabaquismo.

OBJETIVOS**GENERALES:**

- 1- Describir la NAIHL en pacientes que acuden a un centro de tercer nivel de atención de la salud, desde los puntos de vista clínico, radiológico, funcional y anatomopatológico.
- 2- Evaluar el efecto terapéutico de los broncodilatadores nebulizados en sujetos con NAIHL y compararlo con el de sujetos con EPOC por tabaquismo.

PARTICULARES:

- 1- Hacer una descripción de los hallazgos clínicos, electrocardiográficos, funcionales, radiológicos, patológicos y laboratoriales de estos enfermos.
- 2- Diferenciar a la NAIHL de las enfermedades asociadas a la inhalación del humo de cigarrillo: BC, Enfisema, EPOC.
- 2- Determinar la prevalencia de deficiencia de alfa-1 antiproteasa en la población con NAIHL.
- 3- Determinar la respuesta a broncodilatadores en pacientes con NAIHL y compararla con aquella de los pacientes con EPOC por tabaquismo.
- 4- Precisar la frecuencia de un patrón intersticial en la radiografía de tórax de los pacientes con NAIHL.
- 5- Determinar la presencia de hiperreactividad bronquial inespecífica en estos enfermos.

MÉTODOS Y PACIENTES

El proyecto consistió en un estudio transversal y prolectivo, cuyo principal objetivo fue la descripción de las características clínicas y funcionales de los pacientes con BC asociada a la inhalación de humo de leña.

También se hizo un estudio experimental, para la evaluación de la respuesta funcional a un broncodilatador. El estudio se realizó con los pacientes que acuden a la preconsulta del INER.

PACIENTES SELECCIONADOS

A) PARA EL ESTUDIO DESCRIPTIVO:

-PACIENTES CON HIPERSECRECIÓN BRONQUIAL CRÓNICA: Es decir, aquellos con tos y flemas la mayor parte de los días de una semana por 3 o más meses al año, durante 2 o más años consecutivos. Estos son los criterios para diagnosticar bronquitis crónica aceptados internacionalmente. Fueron incluidos pacientes fumadores y no fumadores en forma consecutiva, durante un lapso aproximado de 14 meses.

Para el estudio patológico se incluyeron 20 casos con BC no fumadores y asociados a la inhalación de humo de leña y 20 casos con BC por tabaco que hubieran fallecido en el INER, en quienes se contara con el material de autopsia (fotografías y reporte macroscópico, y preparaciones microscópicas de los pulmones).

B) PARA EL ESTUDIO DE RESPUESTA TERAPÉUTICA A BRONCODILATADOR:

- Además de los pacientes con hipersecreción bronquial crónica mencionados en el inciso anterior, se incluyeron pacientes

fumadores, procedentes de la Clínica de Tabaquismo del I.N.E.R. mayores de 40 años. Todos los pacientes reunieron los criterios de Bronquitis Crónica y alguno de los siguientes datos de obstrucción espirométrica de la vía aérea: Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF_1) menor al 80% del normal, relación del VEF_1 /Capacidad Vital Forzada (CVF) menor al 80% del normal, ó Flujo Mesoexpiratorio Forzado (FEF_{25-75}) menor al 60% del normal.

DEFINICIONES:

PACIENTE CON NAIHL: Aquel con exposición a humo de leña durante más de 6 meses en su vida que presentara los criterios de hipersecreción bronquial crónica descritos y que no tuviera los siguientes factores de riesgo o patologías asociadas a los mismos: Tabaquismo (definido adelante), exposición a humo de carbón y/o petróleo mayor que la exposición al humo de la leña, exposición laboral a sustancias químicas o solventes por más de 6 meses, Bronquiectasias, Sinusitis crónica, reflujo Gastroesofágico, Asma Bronquial o Tuberculosis.

PACIENTE FUMADOR: Aquel que haya fumado más de 400 cigarrillos o 20 cajetillas de cigarrillos, y/o más de 54 puros, y/o más de 12 onzas de tabaco para pipa y/o más de 400 cigarrillos de marihuana en su vida (ésta definición es básicamente la aceptada por la asociación Americana de Tórax, referencia 66), y no se haya expuesto a humo de leña, carbón o petróleo por más de 6 meses en su vida.

PACIENTES EXCLUIDOS:

Se excluyeron los que tenían tos crónica, pero no bronquitis crónica por definición.

A) **ASMATICOS:** Enfermos que cursaran única o predominantemente con ataques recurrentes de disnea y sibilancias.

B) Hipertensión arterial sistémica (TA mayor de 160/90 en la determinación realizada en la preconsulta) y datos clínicos de Insuficiencia Cardíaca global, Obesidad moderada o severa, considerada ésta como índice de masa corporal mayor a 40 Kg/m² (67).

C) Aquellos casos en que se encontrara en la radiografía de tórax una opacidad localizada, o la presencia de nódulos o masas en campos pulmonares o mediastino.

D) Se excluyeron también aquellos casos de autopsia que no contaran con 2 preparaciones microscópicas por lo menos.

PACIENTES ELIMINADOS:

A) Se eliminaron los pacientes en los que se encontró una causa evidente de la tos crónica (sinusitis crónica, rinitis alérgica, reflujo gastroesofágico), que cediera o mejorara considerablemente con tratamiento (a juzgar por el paciente disminución de un 80% de la sintomatología inicial).

B) **PACIENTES CON OTROS DIAGNOSTICOS:** Alveolitis fibrosante, alveolitis alérgica, neumoconiosis, Tuberculosis Pulmonar, Bronquiectasias y Cáncer Pulmonar.

Los criterios de exclusión y eliminación se aplicaron por igual tanto para el estudio descriptivo, como para el estudio de respuesta a broncodilatador.

NUMERO DE ENFERMOS:

ESTUDIO DE RESPUESTA TERAPEUTICA A BRONCODILATADOR:

Estudiamos 17 pacientes con NAIHL y 17 pacientes con BC por tabaco. Para la parte comparativa de la respuesta a broncodilatador para el grupo de fumadores y los pacientes con neumopatía por humo de leña antes y después de broncodilatador, se obtuvo un número de 16.5 sujetos por grupo cuando se tomaron para VEF₁ los valores siguientes:

Z de error alfa bimarginal de 0.05 = 1.96.

Z de error beta unimarginal de 0.5 = 1.64.

Desviación estándar (S) = 5.6%.

Diferencia (Delta) de 7% respecto al valor basal de VEF₁.

Estos datos se obtuvieron en base a los valores máximos de respuesta a broncodilatador o a un placebo inhalado en sujetos normales (68-74), empleando la siguiente fórmula (75):

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{\text{delta}^2}$$

Por lo tanto, teníamos una potencia de 95% para detectar diferencias de por lo menos un 7% en el VEF₁ después de administrar el broncodilatador, con una probabilidad de error alfa de 5% (bimarginal).

PROTOCOLO EN LOS ENFERMOS**A) ESTUDIO DESCRIPTIVO:**

Completamos el estudio en 29 enfermas no fumadoras, realizando los siguientes estudios.

- 1- Llenado de un cuestionario estructurado que es básicamente una traducción del cuestionario de la Sociedad Americana de Torax (ATS, referencia 66). El cuestionario ha sido utilizado desde hace muchos años en países de habla inglesa y se tiene mucha experiencia con el mismo. La traducción al español que se aplicó fue el resultado final de varias correcciones que incluyeron una retraducción al inglés para corroborar que mantenía el mismo sentido general. La sección referente a los combustibles utilizados para cocinar es una inclusión original nuestra, ya que no aparece con tanto detalle en el cuestionario del ATS. Con la idea de validar el cuestionario en nuestros pacientes, se repitió a un grupo de 10 sujetos el mismo cuestionario con una diferencia en tiempo mayor a 3 semanas, en presencia de un familiar cercano que conviviera con el paciente para tener una confirmación indirecta de los datos, ya que resultaba muy difícil la verificación personal de los mismos. Esto también nos permitió evaluar la reproducibilidad de nuestro cuestionario cuando el mismo entrevistador lo aplicara, como sucedió con nuestro protocolo de investigación. La valoración se hizo comparando las respuestas en los 2 cuestionarios repetidos viendo la concordancia entre las respuestas. El cuestionario incluyó los siguientes datos: (ver forma en el anexo I):

- a) Historia de exposición a agentes inhalados.

- b) Evaluación de escolaridad, ingresos, características de la vivienda, sobretodo de la ventilación de la cocina.
- c) Tabaquismo, voluntario e involuntario.
- d) Preguntas específicas sobre tos y expectoración crónica y etiologías posibles (sinusitis, rinitis alérgica, reflujo gastroesofágico).
- e) Preguntas para determinar riesgos de bronquiectasias como serían infecciones de repetición de vías aéreas inferiores en la infancia, así como preguntas de problemas respiratorios crónicos en la infancia.

2- Historia clínica completa.

3- Espirometría.

4- Medición de volúmenes pulmonares con el pletismógrafo.

5- Medición de gasometría arterial en reposo.

6- Realización de una curva de flujo-volumen.

7- Radiografía postero-anterior y lateral del tórax.

8- Hemoglobina y hematocrito.

9- Cuantificación de los niveles séricos de Alfa-1 Antitripsina (mediante Inmunodifusión radial).

10- Electrocardiograma en reposo.

11- Cultivo de expectoración para plógenos.

12- Radiografías de senos paranasales y evaluación otorrinolaringológica en los casos con diagnóstico clínico de sinusitis.

13- Realización de un gamagrama esófagogastroduodenal ó Serie Gastroduodenal (según disponibilidad) en pacientes con reflujo gastroesofágico por interrogatorio.

- 14- En 14 pacientes se realizaron mediciones de distensibilidad pulmonar siguiendo las recomendaciones de la ECCS (76).
- 15- En 14 pacientes se determinaron los valores de Difusión de Monóxido de Carbono, siguiendo las recomendaciones de la ATS (77).

La espirometría (con un neumotacógrafo con integración de flujo), pletismografía (con cabina a volumen constante de 900 l) y difusión de Monóxido de Carbono se realizaron en todos los pacientes en equipo Jaeger, Master Lab.

Todos estos estudios (excepto los mencionados en los puntos 12 y 13) se realizan de manera rutinaria o con la misma muestra sanguínea utilizada para estudios rutinarios.

- 16- Prueba de reactividad bronquial con metacolina. Es una prueba para buscar hiperreactividad bronquial inespecífica. Para esto se dan a inhalar dosis crecientes de metacolina hasta que se obtiene una caída del 20% del valor del VEF1 obtenido al dar a inhalar una solución control (placebo) en la espirometría, o se llega a la concentración máxima. Esta es una prueba en uso rutinario en el laboratorio de fisiología pulmonar del INER y que ofrece mínimos riesgos ya que el broncoespasmo que se llega a producir es leve y rápidamente reversible con un broncodilatador. La metacolina se preparó a partir de un peso seco de 2 gr. en concentraciones de 0.01, 0.06, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 y 32 mg/ml en solución salina estéril amortiguada. La solución de metacolina se guardaba a menos de 4 grados centígrados para garantizar su calidad (78). El estudio se realizó en un lapso de 4 semanas para asegurarnos

de la funcionalidad de la metacolina. Para la realización de la prueba el paciente debía suspender beta agonistas por 12 horas, teofilina por 24 horas, ejercicio por 2 horas, cigarro, café o té por 6 horas y no debía tener datos de infección de vías aéreas superiores. La prueba se realizó dando a inhalar la solución a temperatura ambiente de cada una de las concentraciones durante 2 minutos a través de un nebulizador Bennet-Twin, a flujo de 4 l/min, lo que nos daba una nebulización estándar de 0.13 ml/min; a los 30 y 90 segundos se realizaba espirometría evitando llegar a VR (para no producir broncoespasmo) y se medía el VEF₁. La prueba se suspendía al llegar a la concentración a la cual el VEF₁ caía un 20% respecto al valor basal (al administrar el vehículo) -llamada PC20-, ó a la concentración máxima de metacolina. Este protocolo es el que se utiliza en el INER rutinariamente (79).

Por ser estudio no rutinario, la prueba de reto con Metacolina se realizó en 10 pacientes con NAIHL, y se evitó en las pacientes más graves, es decir las que llenaron alguno de los siguientes criterios:

- a) Retenedoras de CO₂ (PCO₂ mayor de 38 Torr).
- b) Hipoxémicas graves (PO₂ menor a 45 Torr) usando oxígeno por puntas nasales a 3 L/min.
- c) Pacientes con disnea de reposo.
- d) Pacientes con insuficiencia cardíaca manifestada por edema de miembros inferiores y hepatomegalia.

Los estudios mencionados no se realizaron necesariamente todos en el mismo paciente, pues dependieron de la disponibilidad de los pacientes y de las pruebas.

Para el estudio anatomopatológico, en la parte macroscópica se hizo una recolección de los datos de los reportes macroscópicos de las autopsias y se complementó con el análisis de las fotografías de las piezas. Se incluyeron 20 casos de autopsia con diagnóstico de EPOC por tabaco y 20 casos con diagnóstico de EPOC asociado a la exposición de humo de leña como único factor de riesgo; y para la parte microscópica se hizo el análisis de las preparaciones en laminilla de los mismos casos. Se tomaron a partir de 1985 a 1991 los 20 primeros casos de NAHL y por año de autopsia se aparearon el mismo número de casos de EPOC por tabaco que se obtuvieron en forma consecutiva. Se consideró en forma arbitraria el número de 20 casos por grupo por la factibilidad de utilizar pruebas paramétricas en caso de requerir aplicarse. El patólogo estaba cegado al factor de riesgo asociado a la BC (humo de leña o tabaco). Se repitió el análisis del estudio microscópico en 7 de los 20 casos de BC por humo de leña para evaluar la variabilidad intraobservador. La evaluación se hizo a través de un cuestionario estructurado (ver forma de evaluación patológica -FEP- en el anexo II) que incluyó datos de enfisema, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, bronquiolitis, bronquitis crónica y daño vascular entre otros datos (80).

B) ESTUDIO DE RESPUESTA A BRONCODILATADOR:

Completamos el estudio en 17 enfermos fumadores y en 17 pacientes con NAIHL. A todos los pacientes se les realizó una pletismografía y espirometría completa (en equipo Jaeger, Master Lab) en forma basal (antes de la administración del broncodilatador), para determinar CVF, VEF1, relación VEF1/CVF, FEF25-75, VMF, Capacidad Pulmonar Total (CPT), Capacidad Funcional Residual (CFR), Volumen Residual (VR), Conductancia específica (sGaw), y resistencia de las vías aéreas (Raw) -medidas a volumen de CFR-.

La espirometría se realizó con un espirómetro que reúne los requisitos de la Sociedad Americana de Tórax, con el sujeto en posición sedente, con aplicación de pinzas nasales y con la ejecución de 3 esfuerzos máximos, debiendo obtenerse al menos 2 de ellos con una variación interesfuerzo menor al 5%, por lo menos para CVF y VEF1 (81). Para la pletismografía el paciente realizó 3 esfuerzos que a juzgar por el observador fueron adecuados y reproducibles.

Posteriormente el paciente inhaló un micronbulizado (Hudson, nebulizador Jet) de 5 mg. de Salbutamol (1 c.c. de ventolin), diluidos con 1 c.c. de Solución fisiológica al 0.9%, respirando a volumen corriente por nariz y boca hasta terminarlo (en 15-20').

Se realizaron nueva espirometría a los 30' y 60' y pletismografía a los 60' posteriores a la administración del broncodilatador.

A todos los pacientes que ingresaron al protocolo de respuesta a broncodilatador, se les efectuó una historia clínica completa y se les aplicó el cuestionario utilizado para la parte descriptiva de los pacientes con NAIHL. Los provenientes del estudio descriptivo contaron además con el resto de exámenes mencionados para tal estudio. Los pacientes procedentes de la Clínica de tabaquismo no tuvieron todos

los exámenes, debido a que no ingresan por la consulta externa, ni se les realizan los exámenes habituales de otros pacientes del INER. Los criterios de exclusión y eliminación fueron aplicados de la misma forma que para el estudio descriptivo.

JUSTIFICACION DE LAS PRUEBAS DESCRITAS ANTERIORMENTE.

El objetivo de las pruebas descritas es hacer una descripción lo más amplia y precisa de las características de la NAIHL. Las maneras en las que una enfermedad pulmonar se manifiesta son limitadas. Se pueden describir varios síndromes clínicos relacionados con el daño pulmonar por agentes inhalados que pueden estar aislados pero que más frecuentemente coexisten:

a) Hipersecreción mucosa: Esta es la característica de la bronquitis crónica y se manifiesta como tos y expectoración crónicas. Esto lo determinamos con el interrogatorio. Los cultivos de expectoración nos interesaron para saber los gérmenes colonizantes sobre todo si son los mismos que colonizan a otros enfermos pulmonares como *Haemophilus influenzae* o *Pneumococo*.

b) Obstrucción de las vías aéreas: La exposición crónica al humo de cigarro daña progresivamente las vías aéreas pequeñas lo que correlaciona con alteraciones funcionales de obstrucción aérea. Este componente fue evaluado funcionalmente con la espirometría, con las curvas de flujo-volumen y con los volúmenes pulmonares.

c) Hiperreactividad bronquial: Este es un componente de varias enfermedades pulmonares crónicas especialmente las bronquiales. La hiperreactividad bronquial coopera para la aparición o exacerbación de síntomas sobretodo al inhalar irritantes (polvo, aire frío, humo), al hacer ejercicio, al tener infecciones bronquiales y en la noche. Se trata pues de un mecanismo patogénico que puede ser consecuencia de la inhalación del humo así como tener un fuerte componente genético. Este

aspecto lo evaluamos en algunos pacientes con la prueba más específica que es la prueba de reto con Metacolina. Datos adicionales asociados a ésta alteración los pudimos obtener de la historia clínica y de la respuesta a broncodilatadores durante las pruebas de función pulmonar.

d) Enfisema pulmonar: Es el agrandamiento de los espacios alveolares con destrucción de sus paredes. Es un componente importante en el daño pulmonar por el cigarrillo y el que mejor correlaciona con la obstrucción aérea grave y por ende con el estado funcional y con el pronóstico. Aunque la definición es desde el punto de vista anatomopatológico, hay varias alteraciones funcionales y radiológicas que correlacionan adecuadamente. Los pacientes con enfisema tienden a tener elevación de la capacidad pulmonar total, una distensibilidad aumentada, una disminución de la capacidad de difusión al monóxido de carbono y una radiografía con sobredistensión pulmonar y con pérdida de la trama broncovascular (hipovascularidad), así como bulas. Estas pruebas adicionales (difusión de monóxido de carbono y distensibilidad) también las hicimos en algunos pacientes. Dentro de la evaluación del componente enfisematoso es esencial ver la prevalencia de deficiencia de alfa-1 antitripsina debido a que es un factor de riesgo importante para la destrucción de parénquima pulmonar. Es decir que necesitábamos ver si el daño pulmonar se presentaba solo en deficientes de alfa-1 antitripsina, ó aún en pacientes con niveles normales de la antiproteasa.

e) Daño al intersticio pulmonar. Aquí nos referimos a la presencia de inflamación o fibrosis intersticial. Tenemos la impresión de que algunos de los pacientes con NAIHL tienen un componente de fibrosis

que evita que los volúmenes se incrementen y que da un patrón radiológico reticulonodular. Al menos en parte este componente podría estar relacionado con el depósito de minerales en el intersticio pulmonar y en el sistema linfático, que pueden ser fibrogénicos. También podrá variar con el tipo de madera utilizada como combustible. Los estudios funcionales (volúmenes pulmonares, distensibilidad y gasométrico), radiológico (patrón reticulonodular) y clínico (hipocratismo y crepitantes tele-inspiratorios finos), aportarían datos adicionales para aclarar el punto.

ANÁLISIS

ESTUDIO DESCRIPTIVO:

El análisis se hizo describiendo los hallazgos en cuanto a edad, sexo, cuadro clínico, PFR, radiografías y estudio patológico. Se hizo también comparación pacientes con NAIHL y fumadores en varios de estos aspectos.

VALIDACION DEL CUESTIONARIO:

Se realizó a través de evaluar la reproducibilidad de la traducción al español, mediante la utilización de una escala comparativa, arbitraria y subjetiva por parte de la traductora que tenía las categorías a) igual; b) desacuerdo leve; c) desacuerdo moderado; y d) desacuerdo total entre las versiones de español e inglés del cuestionario.

Además se realizó la aplicación del cuestionario a todos los pacientes, habiéndose repetido en 10 de ellos con una diferencia de 3 semanas entre la aplicación de los 2 cuestionarios, para valorar la reproducibilidad del mismo.

Para ver la concordancia de las respuestas entre el primero y segundo cuestionarios, se usó una escala ordinal arbitraria, para lo cual se hicieron 5 categorías, utilizando como parámetros para la elaboración de las mismas los datos de mayor interés en el cuestionario que podían cuantificarse, clasificando el resto de las respuestas no cuantificables en cada una de estas categorías de acuerdo a decisión arbitraria por sentido común. Esta escala se formuló a priori y los parámetros utilizados y las categorías fueron las siguientes:

IGUAL: ausencia total de diferencias.

SIMILAR: a) Diferencia menor a 49 mil pesos.

b) Diferencia menor a 5 años.

c) Diferencia de 2 horas o menos.

DIFERENTE: a) Diferencia mayor a 55 mil pesos y menor a 100 mil pesos.

b) Diferencia de 5 años o más, y menor de 10 años.

c) Diferencia mayor a 2 h. y menor a 4 h.

MUY DIFERENTE: a) Diferencia de 100 mil pesos o más, y menor de 299 mil pesos.

b) Diferencia de 10 años o más y menor de 15 años.

c) Diferencia de 4 h. o más y menor de 6 h.

OPUESTO: a) Diferencia de 300 mil pesos o más.

b) Diferencia de 15 años o más.

c) Diferencia igual o mayor de 6 h.

DATOS CLINICOS

Se recolectaron los datos obtenidos a través del cuestionario para la descripción de los datos clínicos, así como para investigar la frecuencia de tabaquismo pasivo, la exposición a otro tipo de agentes además de el humo de la leña, la existencia de enfermedades bronquiales y/o pulmonares en la infancia, la frecuencia de ataques de bronquitis, la presencia de datos de asma o hipereactividad bronquial y el antecedente familiar de Bronquitis Crónica o Enfisema, entre los datos más relevantes.

Los datos clínicos que se consideraron sugestivos de hipertensión arterial pulmonar fueron:

- a)Reforzamiento del 2o ruido en foco pulmonar.
- b)Impulso pulmonar palpable en 2o Espacio intercostal izquierdo.
- c)Clic sistólico pulmonar.
- d)Soplo diastólico pulmonar.

Los electrocardiográficos fueron:

- a)Datos de hipertrofia ventricular derecha.
Documentada por la presencia de alguno de los siguientes hallazgos:
 - a-1)Relación R/S en V1 > 1.
 - a-2)qR en V1.
 - a-3)Relación R/S en V6 < 1.
 además de:
 - a-4)Desviación del eje a la derecha > +110°
 - a-5)Patrones SI, SII, SIII.

b) Presencia de crecimiento auricular derecha.

Documentado por la presencia de:

b-1) Onda P elevada y acuminada > 2.5 mm y duración menor de 0.11 s en las

derivaciones II, III, aVF , a

b-2) Onda P bifásica en V1 con componente inicial mayor.

c) Bloqueo de rama derecha del Haz de His.

Documentado por la presencia de por lo menos dos de los siguientes datos:

c-1) Complejo QRS igual o mayor de 0.12 s en las derivaciones V1 ó V2.

c-2) Imagen R-R' en las derivaciones V1 ó V2.

c-3) Onda S empastada en V5 y V6

c-4) cambios de T opuestos a la dirección del QRS.

c-5) Desviación del AQRS mayor de $+80^\circ$.

(Criterios obtenidos de las referencias 82-84).

Todos los datos obtenidos mediante el cuestionario se resumieron a través de cuantificar el número de pacientes que los presentaban.

Se hicieron pruebas de correlación de Pearson entre la intensidad de la exposición (medida como horas-año) y la obstrucción funcional medida a través de VEF₁, CVF, FEF₂₅₋₇₅, VMF, CFR, VR, sRaw y sGaw, tanto en valores absolutos como en porcentaje del normal.

ANÁLISIS DE LAS RADIOGRAFIAS

Para el estudio Radiológico se analizaron las teleradiografías de Tórax de 25 pacientes con NAIHL y de 11 pacientes con BC por tabaco, cegándose a 3 evaluadores (2 radiólogos y 1 neumólogo clínico) al factor de riesgo de la BC. A los 3 evaluadores se les aplicó un cuestionario (ver forma de evaluación radiológica -FER- en el anexo III), a través del cual se evaluaron la presencia de datos de enfisema, fibrosis pulmonar, cardiomegalia e hipertensión arterial pulmonar (puntos 1 a 8 de la FER), basados en patrones bien descritos (85). Se realizó prueba de concordancia de Kappa (en tablas de 2 x 2) o de Kappa ponderada (en tablas mayores de 2 x 2) intra e interobservador (86). Se realizaron también pruebas de Kappa para determinar la concordancia de los evaluadores con la evaluación objetiva de sobredistensión pulmonar a través de pletismografía, y de cardiomegalia e hipertensión arterial pulmonar a través de la medición del índice cardiorácico (>50%), diámetro de la arteria pulmonar derecha (>16mm según referencia 85) y del índice PL/T (>38% según referencia 87); PL=suma de la distancia horizontal en mm. medida de una línea trazada verticalmente siguiendo los procesos espinosos vertebrales a los bordes externos de cada una de las arterias pulmonares. T=diámetro transversal máximo del tórax.

Estas determinaciones objetivas se encuentran en los puntos 9 a 11 de la FER y la evaluación de las mismas se hizo por un evaluador independiente que estaba cegado al factor de riesgo de la BC y a los resultados de la FER.

Para saber si la concordancia intraobservador para los distintos parámetros evaluados en la radiografía eran diferentes entre los

evaluadores se hizo análisis de varianza de Friedman para las concordancias intra e interobservador de los 3 evaluadores de los puntos 2,4,5,6 y 7 de la FER, que eran los de mayor interés; también se hizo éste tipo de análisis para la concordancia de los 3 evaluadores con la evaluación objetiva de sobredistensión pulmonar, cardiomegalia e hipertensión arterial. Se decidió hacer ésta prueba estadística debido a que no existe hasta el momento una prueba de Kappa u otro modelo estadístico que haga la comparación de mas de 2 observadores al evaluar diferentes variables.

Además de el análisis anterior, el radiólogo con mejor concordancia intraobservador hizo una descripción independiente y autónoma de los hallazgos radiológicos de patología bronquial, vascular pulmonar, cardiaca, mediastinal pleural y de parénquima pulmonar en los casos de NAIHL.

Los resultados de las radiografías se agruparon en:

- a) Normales.
- b) Sugestivas de enfisema pulmonar: Cuando hubiera sobredistensión pulmonar (diafragmas horizontales y planos) y trama broncovascular disminuída (85).
- c) Sugestivas de enfermedad intersticial: En la presencia de un patrón reticulonodular y/o en panal de abeja (opacidades lineares y nodular en diversas combinaciones) con volumen pulmonar normal o disminuído (85).
- d) Sugestivas de hipertensión arterial pulmonar: En caso de encontrar la arteria o el cono pulmonar dilatados, el diámetro de arteria pulmonar mayor a 16 mm (85), ó el índice PL/T mayor de 38% (87).

Hubo sesiones previas a la interpretación, para discutir los criterios y hacerlos más uniformes.

ANÁLISIS DE LAS PFR, HD, Hto y GASES ARTERIALES

Se resumieron los valores de cada individuo a través de promedio y desviación estándar del grupo, tomando en los valores de los flujos espiratorios y de volúmenes pulmonares el mejor de 3 esfuerzos, debiendo obtenerse una variación interensayo menor de 5% entre por lo menos 2 esfuerzos, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax (81). Para la medición de conductancia específica y resistencia de las vías aéreas se realizó el cálculo de las mismas a volumen de \overline{CFR} y a un flujo de 0.5 l/s, tomando el promedio de 3 curvas reproducibles. La prueba de DLCO se realizó según las recomendaciones de la ATS (77), mediante el método de "single breath", con una fracción inspirada de O_2 de 25% lo cual nos daba una presión inspirada de O_2 ligeramente mayor a 130 mmHg. Todos los valores absolutos de las pruebas se estandarizaron a un porcentaje de lo normal según la edad, talla y sexo de cada paciente.

Se hizo una comparación entre los grupos de tabaco y humo de leña para las diferentes mediciones, utilizando prueba de T para muestras independientes para las variables con mediciones dimensionales y χ^2 para las variables no dimensionales o dicotómicas. Evaluamos la correlación entre el tiempo de exposición al humo de la leña y la gravedad de la enfermedad, medida principalmente a través de las pruebas de función respiratoria. También se realizaron pruebas de correlación de Pearson entre el grado de obstrucción y las cifras de PO_2 , y entre la CPT y diversos parámetros de obstrucción al flujo aéreo (VEF_1 , relación VEF_1/CV y FEF_{25-75}).

Los valores de referencia normales pletismográficos, espirométricos y de distensibilidad con los cuales comparamos nuestros pacientes fueron obtenidos de la ECCS (76), por ser las que más se ajustan a nuestra población (79). Los valores normales para DICO contra los cuales comparamos nuestros pacientes fueron los proporcionados por el equipo de difusión Jaeger.

Los límites de normalidad para las PFR espirométricas y pletismográficas que nosotros utilizamos se tomaron de Pennock (88), quien los obtuvo a través de multiplicar 1.64 veces un coeficiente de variación promedio, que calculó de varios estudios de referencia de PFR de poblaciones sanas.

Los límites de normalidad para Hb y Hto (89), así como para PO_2 (90), PCO_2 , pH, HCO_3 y exceso de base (91) fueron todos de estudios mexicanos.

ESTUDIO PATOLOGICO

Se resumieron los datos de interés que tenían los casos tanto a nivel macro como microscópico y se hizo una comparación entre el grupo de casos con NAIHL y el de EPOC por tabaco, utilizando χ^2 o prueba exacta de Fisher. Se evaluó también la concordancia intraobservador a través de la prueba de Kappa ponderada repitiendo la lectura de laminillas de 7 casos con NAIHL.

ESTUDIO DE RESPUESTA A BRONCODILATADOR:

A todos se les realizó determinación de VEF1, CVF, relación VEF1/CVF, FEF25-75 y VMP antes de la administración del broncodilatador y a los 30 y 60 minutos posterior al mismo. Así mismo

se determinó CPT, CFR, VR, Conductancia específica y Resistencia de las vías aéreas antes del broncodilatador y a los 60 minutos posterior al mismo. Todos los datos se expresan como promedio \pm desviación estándar.

Para la comparación de los valores basales se realizó ajuste de Tukey para comparaciones múltiples, por lo que los valores que se dan como significativos es a nivel nominal; ésta evaluación se hizo para los valores absolutos y para los valores como por ciento del normal, esto es del valor que debería de tener cada paciente según las tablas de referencia de acuerdo a sexo, edad y talla (76). Para la comparación de los valores antes y después de broncodilatador se realizó ANOVA de muestras repetidas multigrupo, evaluando de ésta forma tanto el efecto del tratamiento como el de pertenecer al grupo de humo de leña o tabaco. Esta evaluación se hizo tanto para los valores absolutos como para los valores como por ciento del normal. También se hizo el cálculo de los cambios (incrementos o decrementos) de los valores absolutos (valor después-antes del medicamento) que llamamos VA, de los cambios como por ciento del normal (valor después - antes del medicamento como por ciento del normal), del cambio porcentual respecto al valor basal absoluto (valor después \times 100/valor antes del medicamento - 100), que llamamos VA% y del cambio porcentual respecto al valor basal predicho (valor en por ciento de lo normal después \times 100/valor como por ciento de lo normal antes del medicamento - 100), que llamamos VP%. Se hizo la evaluación de estos cambios para cada uno de los grupos de humo de leña y tabaco, y el análisis de los mismos a través de la prueba de T de muestras pareadas con ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples para el cambio máximo (fuera éste a los 30 ó 60 minutos), y de el cálculo de los intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Se hicieron pruebas de correlación de Pearson (y Spearman en los casos pertinentes) entre el tiempo de exposición (medido como paquetes-año para el grupo de tabaco y horas-año para el grupo de humo de leña), con el grado de obstrucción (medido como VEF₁ basal en números absolutos y como por ciento del normal) y con la respuesta terapéutica al broncodilatador, medida como cambio entre el VEF₁, CFR, VR y Raw basales y sus correspondientes a los 60 minutos para los cambios (incrementos o decrementos) de los valores como por ciento del normal (valor después - antes del medicamento como por ciento del normal), y del cambio porcentual respecto al valor basal (valor después x 100/valor antes del medicamento). También se hicieron éstas mismas correlaciones entre el grado de obstrucción basal (medido como VEF₁ como por ciento de lo normal) con el cambio del VEF₁, CFR, VR y resistencia de las vías aéreas a los 60 minutos después del medicamento como por ciento del normal (valor después - antes del medicamento como por ciento del normal), y con el cambio porcentual en éstas mismas variables respecto al valor basal (valor después x 100/valor antes del medicamento).

Para dejar claros los índices de cambio utilizados pondremos un ejemplo. El VEF₁ prebroncodilatador fue de 1 l y éste correspondió al 60% del valor predicho normal (para la edad, sexo y talla del sujeto), y el VEF₁ postbroncodilatador fue de 1.2 l y correspondió al 80% del valor predicho normal, entonces: A) El cambio de los valores absolutos (VA) es $1.2 \text{ l} - 1 \text{ l} = 0.2 \text{ l}$. B) El cambio como por ciento del normal es $80\% - 60\% = 20\%$. C) El cambio porcentual respecto al valor basal absoluto (VA%) es $1.2 \text{ l} \times 100/1 \text{ l} - 100 = 20\%$. Y por último D) El cambio porcentual respecto al valor basal predicho (VP%) es $80\% \times 100/60\% - 100 = 33.3\%$.

NOTA: Las pruebas estadísticas paramétricas se aplicaron cuando el nivel de medición fue dimensional y la muestra tenía distribución normal ó se analizaban más de 20 sujetos. Las pruebas no paramétricas cuando el nivel de medición era ordinal o nominal, ó la muestra no tenía distribución normal y era menor a 20 sujetos.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética del INER. Los estudios invasivos (distensibilidad y prueba de reto) se realizaron solamente en algunos de los pacientes y para la realización de estos estudios se eliminaron a los pacientes de mayor riesgo.

RESULTADOS**ESTUDIO DESCRIPTIVO****VALIDACION DEL CUESTIONARIO:**

Al evaluar la reproducibilidad de los datos después de la traducción y retraducción se obtuvieron los siguientes resultados:

ESCALA	No. de preguntas
Igual	65
Desacuerdo Leve	1
Desacuerdo moderado	0
Desacuerdo total	0

La evaluación de la reproducibilidad de los datos al aplicar el cuestionario al mismo paciente dió los datos reportados en la tabla I, en la que se muestra la concordancia en el número de ítems para cada paciente.

TABLA I**CONCORDANCIA DEL CUESTIONARIO AL APLICARLO EN DOS OCASIONES**

NOMBRE	IGUAL	SIMILAR	DIFERENTE	MUY DIFERENTE	OPUESTO	NO EVALUABLES
MLAG	64	6	9	5	4	0
RCR	60	12	2	2	1	0
MGG	74	0	4	1	7	1
JLF	57	4	7	2	2	0
RGC	94	3	5	4	1	2
GAA	99	1	1	0	5	4
ETH	72	7	6	0	8	3
AND	78	17	11	1	5	4
AMR	81	6	10	4	3	3
MMA	81	8	12	7	3	2
TOTAL	760	64	68	26	39	19
	(79.6)	(6.8)	(7.1)	(2.7)	(4.0)	
TOTAL (%)	824	(86.2)				

El número de ítems contestados difiere entre los pacientes, debido a que no todas las preguntas eran aplicables a todos los pacientes. Se consideraron como no evaluables aquellas preguntas que después de ser leídas al pie de la letra al paciente en dos ocasiones, no eran entendidas por éste. De las preguntas evaluables, en el 86.2% de ellas las respuestas fueron iguales o similares, por lo que con ésta reproducibilidad, consideramos el cuestionario útil para los fines propuestos.

En la tabla II se muestran las características generales de los pacientes que ingresaron tanto a la parte descriptiva, como al estudio de respuesta al broncodilatador. Se especifican que pacientes ingresaron al estudio con broncodilatador. Las pacientes que tuvieron exposición a humo de leña y no a tabaco ingresaron al estudio descriptivo de NAIHL y corresponden a las primeras 29 pacientes de la tabla. En las tablas posteriores se presentan los datos del estudio descriptivo de éstas pacientes y algunas comparaciones con el grupo de tabaco, que para la parte descriptiva sirvió solo como marco de referencia y no como un grupo comparativo. Estas comparaciones se hicieron con solo algunos pacientes del grupo de tabaco debido a que los exámenes se realizaron en forma incompleta en éste grupo porque aceptaron voluntariamente la realización de solo algunos exámenes (principalmente aquellos provenientes de la clínica de tabaquismo).

La recolección de todos los pacientes de la parte descriptiva y la mayoría de la parte comparativa se realizó en la preconsulta del INER entre Septiembre de 1990 y Octubre de 1991, lapso en el que se atendieron aproximadamente 4,000 enfermos en la preconsulta (56), con todo tipo de patologías. Algunos pacientes del estudio comparativo fueron recolectados de la clínica de tabaquismo.

TABLA II
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PACIENTES

NOMBRE	SEXO	EDAD (años)	PESO (Kg)	TALLA (cm)	TABAQUISMO*	HUMO DE LEÑA	
1	MLAG*	F	64	64	143	-	+
2	RCR*	F	70	39	142	-	+
3	JCC	F	62	54	148	-	+
4	BMH	F	85	40	144	-	+
5	BHV	F	59	45	144	-	+
6	ARR	F	55	55	148	-	+
7	HGG	F	64	48	150	-	+
8	JLF*	F	79	52	142	-	+
9	RGG	F	51	71	156	-	+
10	FHA	F	62	42	147	-	+
11	AMR*	F	70	55	148	-	+
12	DRM*	F	70	40	147	-	+
13	MMA*	F	68	65	152	-	+
14	BGD*	F	50	52	154	-	+
15	MES*	F	70	66	157	-	+
16	IAF*	F	68	68	148	-	+
17	ECN*	F	65	38	143	-	+
18	UCC*	F	60	41	142	-	+
19	CRS*	F	54	42	142	-	+
20	RLB	F	66	64	145	-	+
21	TMJ*	F	73	64	150	-	+
22	GTC	F	81	45	145	-	+
23	MDR*	F	76	76	157	-	+
24	FGG*	F	77	37	145	-	+
25	MCM*	F	65	75	145	-	+
26	FCB*	F	66	48	147	-	+
27	MEA	F	75	58	149	-	+
28	DHT	F	69	60	154	-	+
29	EAM	F	59	75	145	-	+
30	LBN*	M	72	46	168	+	-
31	ANT	M	46	69	170	+	-
32	GEH*	M	76	55	156	+	-
33	GAA*	M	86	47	161	+	-
34	LGR*	M	78	72	166	+	-
35	RMG*	M	45	52	158	+	-
36	GHH*	M	62	66	170	+	-
37	ETH*	M	66	57	158	+	-
38	JMT*	M	68	54	158	+	-
39	AND*	F	70	46	155	+	-
40	HEA*	M	67	64	178	+	-
41	EAG*	F	65	51	154	+	-
42	IMS*	M	60	70	164	+	-
43	VMJ*	M	81	62	163	+	-
44	JRO*	M	66	64	177	+	-
45	EBH*	M	71	77	169	+	-
46	ATR*	M	51	79	166	+	-
47	FGV*	M	56	58	161	+	-

Promedio±D.E. 67±9.2 56±11.7 154±9.7

*=Pacientes que entraron al estudio de respuesta a broncodilatador.

ESTUDIO DESCRIPTIVO

Describimos los resultados de los diversos aspectos estudiados en las pacientes con NAIHL, y se hacen algunas comparaciones con un pequeño grupo de pacientes con BC por tabaco, que provino del grupo que ingresó al estudio terapéutico con broncodilatador. Hubieron 29 mujeres con NAIHL, con edad promedio de 67 años y DE de ± 9 años, con exposición (dosis) acumulada promedio de 193 horas/año -obtenidas del producto de horas/día X años de exposición- (tabla III). Los datos individuales de las pacientes se encuentran en el anexo IV.

TABLA IIICARACTERISTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES CON NAIHL

	EDAD (años)	PESO (Kg)	TALLA (cm)	HORAS/ DIA	AÑOS DE EXPOSICION	EXPOSICION ACUMULADA
X \pm D.E.	67 \pm 9	54 \pm 12	147 \pm 5	5 \pm 3	40 \pm 18	205 \pm 165
Mediana/				5/	45/	150/
Intervalo				1.5 a 11.5	4 a 70	7 a 770

Se excluyeron en la preconsulta aproximadamente un número similar de casos al que ingresaron al estudio debido a obesidad mayor de 40 Kg/m².

Se eliminó 1 caso por tener solo exposición al carbón y otro por tener exposición a tabaco y humo de leña. Fueron eliminados 3 casos por tener sinusitis y respuesta al tratamiento de la misma.

Entre los 29 pacientes con NAIHL, había 4 que se habían expuesto también al carbón, 10 también al petróleo y 4 que tenían exposición al carbón y al petróleo. Cuatro pacientes tenían tabaquismo pasivo y 14 referían exposición a polvo de tierra debido a que eran campesinos.

Ninguno tenía el antecedente de exposición a gases o sustancias químicas y solo 3 tuvieron alguna enfermedad pulmonar o bronquial en la infancia, pero ninguna con bronquitis frecuentes en esa misma etapa. Solamente 1 paciente refería cuadros de sibilancias y disnea previamente al inicio de la BC, que se diagnosticaron como asma por médico. Otras 5 pacientes referían episodios de sibilancias y disnea, que iniciaron muchos años después de las manifestaciones de la BC.

Solamente una paciente tuvo neumonía en la vida adulta. A 16 pacientes se les había diagnosticado bronquitis previamente por un médico, y en el transcurso de su vida 6 habían presentado menos de 5 agudizaciones de la bronquitis, 4 habían tenido de 5 a 10 agudizaciones, y 6 tuvieron más de 10 agudizaciones. Seis pacientes refirieron que su madre había padecido BC o enfisema y en 2 pacientes el padre padeció alguna de éstas enfermedades.

Ninguna de las pacientes habían padecido Tuberculosis ni había convivido con pacientes con Tuberculosis. Al investigar sobre la frecuencia de bronquitis de duración mayor a una semana en los últimos 3 años, encontramos que quince pacientes habían tenido menos de 5 episodios, siete entre 5 y 10, y dos pacientes tuvieron más de 10, sin obtenerse la información del resto de las pacientes.

Quince pacientes tenían disnea de grandes esfuerzos, 22 de moderados y 6 de pequeños esfuerzos; ninguna tuvo disnea de mínimos esfuerzos.

Recolectamos una lista de 31 diferentes tipos de madera, vegetal o árbol que se utilizaban como combustible, tal como lo refirieron las pacientes. Habitualmente se usaban, según disponibilidad, más de 2 ó 3 tipos por cada paciente, por lo que no fue posible hacer una asociación de la gravedad de la enfermedad con el tipo de leña utilizada (tabla IV).

TABLA IV

TIPO DE COMBUSTIBLE O MADERA UTILIZADO PARA COCINAR

ENCINO (12)	ALCANFOR (1)
OCOTE (6)	HUIZACHE (1)
MEZQUITE (5)	YUNUYACA (1)
MAGUEY (4)	SHUQUE (1)
"RAMAS" (4)	ZONOTE (1)
PINGUICA (3)	CHACA (1)
ESPINO (2)	GARAMBULLO (1)
OLOTE (2)	EUCALIPTO (1)
BRASIL (2)	OYAMEL (1)
PIRUL (2)	PINO (1)
OLIVO (2)	CAZAHUATE (1)
CEDRO (2)	TEPEHUAJE (1)
CHAMIZO (1)	AIRE (1)
CHIJOL (1)	TONALCOZAHUATE (1)
CUBATA (1)	ZOMAGUE (1)

*Entre paréntesis están el número de pacientes que lo utilizan.

Además de los materiales biológicos vegetales, 6 pacientes utilizaban concomitantemente estiércol como combustible.

De los 29 pacientes, 20 vivían en medio rural o suburbano y 9 vivían en el D.F. (solo 3 de ellos habían nacido en el D.F.). Ninguno había terminado la escuela primaria y 17 eran analfabetas, con escolaridad promedio de 1.2±1.7 años. El promedio mensual de ingresos económicos fue de 272,105 pesos (familiar) y de 101,657 pesos/persona (con máximo de 250,000 pesos/persona). Esto representa aún menos del salario mínimo.

En cuanto a la ventilación de la cocina, 11 tenían solo hendiduras en las paredes, 8 tenían ventanas, 5 cocina exterior y 5 no tenía ningún tipo de ventilación; en ninguna cocina existía tiro. Del grupo total, 23 pacientes no cocinaban donde dormían y 6 sí lo hacían.

A la exploración física, el 75% de los pacientes tenía síndrome de rarefacción pulmonar, en 1 se encontraron estertores finos, en 4 estertores gruesos y solo 3 pacientes tuvieron sibilancias (MES, FGG, AMR). Ningún paciente tenía cianosis, uso de músculos accesorios o polipnea. El 65% de los pacientes tenía reforzamiento del 2o ruido pulmonar, pero ninguno edema, hepatomegalia o plétora yugular. Ningún paciente tenía hipocratismo digital obvio, pero en 1 paciente la circunferencia subungueal era mayor que la interfalángica proximal y en 3 el ángulo ungueal era $> 180^\circ$.

El cultivo de esputo fue positivo en 9 pacientes para bacilos gram negativos (*Haemophilus* sp. en 2, *Moraxella catharralis* en 2, *Pseudomonas* sp. en 2, *Enterobacter cloacae* en 1, *Aeromonas* en 1, y *Proteus* m. y *Klebsiella* p. en 1 mismo paciente. En otro enfermo se cultivó *Streptococo pneumoniae*. En 8 pacientes no hubo desarrollo de patógenos y en el resto (12) la muestra fue inadecuada.

En 23 pacientes se realizó ECG en reposo, 7 de ellos tenían criterios de crecimiento de aurícula derecha (30.5%), 3 (13%) tuvieron datos de crecimiento de aurícula y ventrículo derechos y de bloqueo de rama derecha del haz de His (IRD), y 2 (9%) datos de hipertrofia de ventrículo derecho y BRD, por lo que 12 de los 23 (52%) tenían algún dato electrocardiográfico de afección a cavidades derechas.

Los resultados de las determinaciones de alfa 1-antitripsina, Hemoglobina y Hematocrito se muestran en las tablas V y VI.

TABLA V

DETERMINACIONES DE ALFA-1 ANTITRIPSINA, HEMOGLOBINA Y HTO.

HUMO DE LEÑA				
NOMBRE	ANTITRIPSINA (UI/ml)	HB(g/dl)	HTO(%)	
MLAG	115	*16.7	50.0	
RCR	148	13.4	43.2	
MGG	120	13.8	44.8	
BHV	109	15.2	49.6	
ARR	**	*16.6	*52.5	
JLF	99	14.8	48.7	
RGG	89	14.4	45.3	
FHA	104	13.7	42.7	
AMR	99	15.7	49.2	
DRM	**	12.5	39.1	
MMA	137	*16.8	46.9	
BGD	125	14.9	44.3	
YAE	**	*17.7	*54.1	
UCC	148	13.9	39.6	
CRS	166	16.4	49.1	
RLB	109	*16.7	50.7	
ECN	**	15.3	49.2	
TMJ	120	14.7	43.3	
GTC	115	15.4	45.4	
HDR	154	*18.0	*58.1	
MCH	120	*19.5	*60.1	
FGG	145	13.5	36.3	
DHT	125	14.6	45.3	
FCB	135	15.8	47.4	
BHH	131	13.3	40.7	
MEA	115	14.3	41.2	
EAM	**	16.1	48.3	
MES	**	*17.9	55.0*	
Promedio±D.E.	124.1±20.6	15.3±1.6	47.0±5.5	

*=Valor por arriba de lo normal.

**=Determinación no realizada.

Los valores normales utilizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para alfa 1-antitripsina tanto para hombres como para mujeres van de 84 a 142 U.I/ml. Ningún paciente de los grupos de NAIHL o de tabaco tenía deficiencia de alfa-1 antitripsina, tal como se aprecia en las tablas V y VI.

Se tomó un límite máximo para hemoglobina de 16.5 g/dl para mujeres y de 19.0 g/dl para hombres, y para hematocrito de 50% para mujeres y de 56.5% para hombres de acuerdo a el promedio y 2 DE por arriba del mismo para una altura de 2220 metros en mexicanos según Ruiz-Arguelles (89), por lo que hubo poliglobulia en 5/28 pacientes con NAIHL (18%) y en 2 de 10 pacientes con BC por tabaco (20%) como se observa en la tabla VI.

TABLA VI

DETERMINACIONES DE ALFA-1 ANTITRIPSINA, HEMOGLOBINA Y HTO.

TABACO				
NOMBRE	ANTITRIPSINA (UI/ml)	HB(g/dl)	HTO(%)	
GAA	191	12.9	40.5	
LGR	154	*19.4	*58.6	
RMG	148	13.9	46.4	
GMM	109	15.4	48.7	
ETH	125	18.5	51.9	
AND	99	14.9	43.0	
JMT	**	17.3	55.5	
LBN	211	15.7	46.3	
EBH	**	*19.1	*50.7	
JRO	**	16.3	49.0	
Promedio±D.E.	148.1±41.2	16.0±2.2	48.8±6.1	
**=Valor por arriba de lo normal.				
***=Determinación no realizada.				

Las determinaciones gasométricas que incluyeron PaO_2 , PaCO_2 , pH, HCO_3 , y Exceso de Base se reportan en la tabla VII.

TABLA VII
RESULTADOS DE GASOMETRIA ARTERIAL

HUMO DE LEÑA					
NOMBRE	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)	pH	HCO_3 (meq/l)	E.B. (meq/l)
MLAG	49.0*	36.1	7.40	23.1	+0.3
RCR	53.0*	29.1	7.44	20.2	-1.1
JCC	61.7	28.0	7.38	17.3	-5.1
MGG	58.8	29.7	7.42	19.7	+2.1
BHV	67.7	30.5	7.45	23.0	+0.7
MMA	48.0*	30.8	7.42	20.1	-2.1
JLF	48.3*	32.0	7.38	19.8	-2.8
RGG	71.0	22.0	7.50	18.6	-
FHA	62.5	29.2	7.49	22.7	+1.7
AMR	50.7*	29.0	7.48	22.4	+2.4
BGD	59.0*	27.0	7.42	17.6	-3.8
CRS	46.8*	30.0	7.39	-	-
GTC	59.0	32.0	7.46	24.0	+2.0
TMJ	58.0	35.0	7.45	25.0	+2.9
UCC	71.0	24.8	7.40	15.9	-5.4
KLW	58.0	31.7	7.45	22.0	+1.0
MDR	36.8*	38.4	7.47	22.4	+1.4
MCM	52.0*	33.0	7.38	-	-
FGG	43.1*	33.0	7.45	22.0	-1.0
DHT	56.0	29.1	7.47	22.0	+0.1
FCB	47.2*	39.2	7.47	29.4	+6.8
MEA	53.1	28.7	7.53	24.8	+3.5
BMH	52.5*	34.5	7.49	26.9	+4.7
EAM	55.5*	32.7	7.40	17.0	-5.6
Promedio±DE	55.1±8.4	31.1±3.9	7.43±.04	21.8±3.5	+0.06±3.5

TABACO					
NOMBRE	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)	pH	HCO_3 (meq/l)	E.B. (meq/l)
GAA	56.4*	29.0	7.42	19.6	-2.1
EBH	53.0*	31.0	7.39	-	-
LBN	50.3*	27.2	7.39	16.5	-6.3
LGR	47.0*	35.0	7.43	23.6	+1.1
RMG	65.7*	25.3	7.35	14.0	-9.1
GMM	59.3*	26.9	7.49	21.3	+1.1
ETH	53.0*	33.3	7.49	25.9	+4.3
JMT	43.6*	23.8	7.45	17.0	-3.4
Promedio±DE	53.5±6.9	28.9±3.9	7.43±.05	19.7±4.2	-2.0±4.6

Los límites normales se tomaron de 26-36 mmHg para la P_{aCO_2} y de 7.37-7.43 para el PH (90). Para la PO_2 el límite inferior se estableció para cada paciente restando 1.64 DE al valor de PO_2 correspondiente para la edad, según la siguiente fórmula: $PO_2 = 85.31 - 0.34$ (edad en años) (91). De esta manera 13/24 (54%) pacientes tuvieron hipoxemia en el grupo de NAIHL y 8/8 (100%) en el grupo de tabaco. Solo 2 pacientes en el grupo de NAIHL tuvieron leve retención de CO_2 y ninguno en el grupo de tabaco. Ningún paciente del grupo de NAIHL presentó acidosis, y solo 1 del grupo de tabaco tenía una gasometría sugestiva de acidosis metabólica sin una causa aparente.

En las tablas VIII a X se muestran los promedios y desviaciones estándar de las pruebas de función respiratoria como porciento de lo normal esperado para la edad, el sexo y la talla de acuerdo a los valores de referencia de Quanjer y Schmidt (76,92).

El VEF_1 y la relación VEF_1/CVF eran bajos en el 55% de los pacientes, el PEF_{25-75} en 72% y el FEM en 48%. La Capacidad Pulmonar total estaba aumentada en el 72% de los pacientes (en ninguno disminuida); la Capacidad Funcional Residual y el Volumen Residual estaban aumentados en 72% de los pacientes. El 93% tuvo aumento de la resistencia de vías aéreas.

TABLA VIII

RESULTADOS DE PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA (% DEL NORMAL)

NOMBRE	CVF	VEF1	VEF1/CVF	FEF25-75	VMF
MLAG	67*	44*	54*	12*	25*
RCR	93	70*	61*	17*	54*
MGG	97	97	81	114	71
JLF	94	80	71	46*	45*
FHA	118	112	77	95	73
AMR	77*	44*	46*	08*	71
DRM	116	51*	16*	08*	22*
MES	85	67*	63*	15*	27*
UCC	147	100	56*	23*	49*
BGD	87	70*	69	29*	54*
HMA	78*	56*	60*	16*	33*
IAE	74*	60*	66	20*	56*
ECN	65*	36*	45*	08*	50*
CNS	94	60*	53*	17*	23*
RLB	137	119	71	59*	110
BHV	92	86	77	71	70
JCC	118	114	81	92	68
ARR	94	94	82	64	92
RGG	117	104	75	76	113
TMJ	71*	82	81	73	88
GTC	125	114	66	40*	70
MNP	102	100	74	49*	125
FGG	71*	77*	76	26*	74
MCM	78*	56*	58*	12*	57*
DHT	160	111	57*	32*	102
FCB	85	49*	47*	10*	50*
MEA	126	108	62*	34*	74
BMH	108	122	75	60	58*
EAM	117	102	72	46*	76
Promedio±DE	98±27	82±26	65±12	41±29	65±27

*valores anormalmente bajos.

El límite inferior para la relación VEF1/CVF se tomó de 65% respecto al valor de referencia normal correspondiente para edad, sexo y talla, según referencia 81 y los límites inferiores para CV y VEF1 fueron de 80%, para FEF25-75 de 60% y para la VMF 65% (88).

TABLA IX

RESULTADOS DE VOLUMENES PULMONARES (% DEL NORMAL)

NOMBRE	CPT	CFR	VR
MLAG	150+	191+	250+
RCR	152+	177+	214+
MGG	152+	145+	213+
JL.F	124+	175+	142+
FHA	126+	148+	124
AMR	169+	220+	273+
DRM	153+	189+	197+
MES	107	135+	150+
IAE	160+	176+	259+
ECN	166+	200+	282+
UCC	171+	199+	206+
BGD	130+	163+	207+
MMA	137+	184+	210+
CRS	93	109	109
RLB	142+	155+	182+
BHV	84	100	80
JCC	93	69*	98
ARR	81	50*	127
RGG	131+	149+	159+
TMJ	124+	135+	170+
GTC	97	106	70
MDR	111	118	140
FGG	122+	148+	178+
MCM	109	121	163+
DHT	144+	155+	149+
FCB	143+	195+	243+
MEA	127+	136+	153+
BMH	96	97	113
EAM	133+	149+	174+

Promedio±D.E.	+129±26	+147±40	+174±56

+valores anormalmente altos.

*valores anormalmente bajos.

Los límites normales fueron los siguientes: Para CPT de 80 a 120%, para CFR de 70 a 130% y para VR de 60 a 140% del valor normal predicho para la edad, sexo y talla (88).

En la tabla X se muestran los resultados como porciento de lo normal para resistencia y conductancia de las vías aéreas y se marcan los casos que estuvieron fuera de los rangos normales en la medición de los valores absolutos.

El valor promedio normal de $sRaw$ a partir del cual se obtuvieron los porcentajes de lo normal fue de $4.1/CFR$, y para $sGaw$ fue la inversa del mismo valor (76).

El límite de normalidad superior para la resistencia se tomó de $2.2 \text{ cmH}_2\text{O}/\text{l/s}$ tanto para hombres como para mujeres cuando la prueba se hace jadeando, como se realizó en este estudio, y para la $sGaw$ el límite inferior tomado fué de 0.104 para mujeres (76). Los valores de resistencia menores a lo normal o de conductancia mayores a lo normal no representan patología (o alteración fisiológica), por lo que no se consideraron.

El 82% de las pacientes con NAIHL tuvieron una $sGaw$ baja, y el 93% una resistencia alta.

Los valores detallados de resistencia y conductancia de las vías aéreas para el grupo de tabaco se encuentran en los anexos IX y X respectivamente. No se encontró diferencia entre los grupos de humo de leña y tabaco para la comparación de los valores basales como porcentaje de lo normal tanto en conductancia como en resistencia de las vías aéreas ($p > 0.7$ en ambos casos).

TABLA X

RESULTADOS DE RESISTENCIA Y CONDUCTANCIA DE VIAS AEREAS (% DEL NORMAL)

NOMBRE	CONDUCTANCIA	RESISTENCIA
MLAG	6*	455+
RCP	7*	282+
MGG	10*	281+
JLF	16	238+
FHA	15	189+
AMR	4*	510+
DDM	9*	237+
MES	5*	308+
IAE	8*	281+
ECN	8*	139+
UCC	7*	328+
BGD	15	163+
MMA	4*	683+
CRS	6*	723+
RLB	4*	181+
JCC	8	240+
ARR	5	565+
RGG	11*	323+
TMJ	3*	281+
GTC	12*	122+
MDR	9*	179+
FGG	4*	379+
MCM	3*	378+
DHT	5*	160+
FCB	1*	814+
MEA	8*	257+
BMH	8*	84
EAM	7*	126
Promedios D.E.	R. 1±4.5	318±189

*valores anormalmente bajos.
+valores anormalmente altos.

En resumen no hubo diferencia entre los grupos de humo de leña y tabaco para los promedios de VEF1, CVF, relación VEF1/CVF, FEF25-75, VMF, CPT, CFR y VR, así como tampoco para la conductancia y resistencia de las vías aéreas, tomados todos estos valores como por ciento del normal esperado para el sexo, la edad y la talla.

No se observó correlación significativa entre la intensidad de la exposición y alguno de los parámetros de obstrucción estudiados (VEF_1 , CVF, FEF_{25-75} , VHF, CFR, VR, sRAW y sGaw).

Al hacer las pruebas de correlación entre éstos mismos parámetros de obstrucción funcional y PO_2 , se encontró correlación positiva significativa entre los valores de VEF_1 y la PO_2 ($r=0.615$, $p=0.001$); el mismo tipo de correlación se obtuvo con la CV ($r=0.591$, $p=0.002$) y con el FEF_{25-75} ($r=0.492$, $p=0.015$), sin correlacionar significativamente las cifras de PO_2 con alguna de los otros parámetros de obstrucción mencionados.

Los resultados de los valores obtenidos al realizar la medición de la distensibilidad pulmonar se muestran en la tabla XI.

TABLA XI

RESULTADOS DE LA MEDICION DE LA DISTENSIBILIDAD PULMONAR (l/cm H₂O)

NOMBRE	DISTENSIBILIDAD
FGG	0.24
DHT	0.41*
FCB	0.36
MEA	0.26
GTC	0.18
MLAG	0.28
AMR	0.26
RCR	0.18
BGD	0.13+
RLB	0.32
FHA	0.57*
MDR	0.26
CRS	0.18
TMJ	0.16
X±DE	0.27±0.11

*Valor anormalmente alto.

+Valor anormalmente bajo.

El intervalo de normalidad de la distensibilidad pulmonar se tomó de 0.14 a 0.37 l/cmH₂O (76), por lo que se encontraron 2 casos con incremento de la distensibilidad y 1 caso son disminución de la misma, con valores normales en el resto.

Los resultados de la PC20 (concentración a la cual el VEF1 cae al 20% del valor obtenido al nebulizar el vehículo) se muestran en la tabla XII.

TABLA XII

VALORES DE PC20 OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE RETO BRONQUIAL CON HISTAMINA

NOMBRE	PC20 (mg/ml)
MDR	8.0
BMH	8.0
FGG	2.0*
GTC	4.0*
MCM	0.5*
MEA	1.0*
RLB	>32.0
RCR	0.25*
FCB	0.5*
AMR	1.0*
FHA	>32.0

Mediana=2. Intervalo: De 0.25 a 32 mg/ml.

* valor anormal que muestra hiperreactividad bronquial (79).

Se observa que la distribución de los resultados no es normal, por lo que se reporta la mediana e intervalo.

Se encontraron 4 de los 10 pacientes (40%) sin hipereactividad bronquial, y 3 con hipereactividad bronquial a concentraciones bajas de metacolina (0.25 y 0.5 mg/ml).

Los resultados de la difusión de CO simples y ajustados para el volumen alveolar de cada paciente se encuentran expresados como valores absolutos y como % del normal predicho en la tabla XIII.

TABLA XIII

VALORES ABSOLUTOS Y COMO % DEL NORMAL DE LA DIFUSION DE MONOXIDO DE CARBONO

NOMBRE	DICO (mml/min/kPa)	VALORES COMO % DEL NORMAL	DICO/VA (mmol/min/kPa/l)	VALORES COMO % DEL NORMAL
GTC	6.6	118	1.4	73*
MEA	6.3	108	1.7	89
FGG	4.9	92	1.7	89
DHT	7.7	118	1.3	65*
MLAG	5.5	96	2.3	115
AMR	4.8	81	1.2	60*
RCR	5.8	107	1.5	75*
BMH	4.8	98	1.8	94
MCM	2.2	37	0.6	29*
RLB	7.2	120	2.0	100
FHA	6.3	103	1.6	80
MDR	5.6	87	1.5	79*
CRS	7.8	125	2.5	125
EAM	9.4	151	2.3	115
X±DE	6.06±1.7	103±26	1.67±.49	85±25

*=Valores por debajo de lo normal.

Los valores por debajo de 80% se consideraron anormales y se clasificaron como anomalía leve aquellos entre 60 y 79%, moderada entre 40 y 59% y severa entre 20 y 39% (93).

Como se observa ninguna paciente tuvo DICO anormal, sin embargo al hacer la corrección por volumen alveolar (DICO/VA), como lo recomienda la ATS (77), 6 pacientes (43%) tuvieron difusión de monóxido de Carbono anormal, lo que indica que las pacientes cursaron con Volúmenes Alveolares altos.

En la tabla XIV se presenta un resumen de los resultados mas relevantes obtenidos mediante las pruebas funcionales respiratorias, por radiología, gasometría, electrocardiograma y en las pruebas de reto con Metacolina.

TABLA XIV

RESUMEN DE LOS DATOS DE MAYOR IMPORTANCIA OBTENIDOS EN EL ESTUDIO DESCRIPTIVO

NOMBRE	VEF ₁ /CVF (%)	CPT (%)	>PL/T	HTP [#] ECG	PC20 (mg/ml)	DlCO BAJA	PO ₂ (Torr)	RESPUESTA A [§] BRONCODILATADOR
MLAG	54	150+	NO	NO		NO	49*	49%
RCR	61	152+	SI	NO	0.2	NO	53*	25%
MGG	81	152+	-	NO			58	-
JLF	71	124+	SI	NO			48*	-5%
FHA	77	126+	SI	SI	>32	NO	62	-
AMR	46	169+	NO	NO	1	SI	51*	83%
DRM	36	153+	SI	-			-	31%
MES	63	107	NO	SI			-	15%
UCC	56	171+	NO	NO			71	25%
BGD	69	130+	SI	SI			59*	2%
MMA	60	137+	NO	SI			48*	64%
IAE	66	160+	NO	SI			-	43%
ECN	45	166+	SI	-			-	52%
CRS	53	93	SI	SI		NO	47*	30%
KLB	71	112+	NO	SI	>32	NO	59	-
BHV	77	84	-	NO			68	-
JCC	81	93	SI	-			62	-
ARR	82	91	NO	-			-	-
RGG	75	131+	NO	NO			71	-
TMJ	81	124+	NO	-			58	14%
GTC	66	97	SI	NO	4	NO	59	-
MDR	74	111	SI	NO	8	NO	37*	6%
FGG	76	122+	NO	SI	2	NO	43*	30%
MCM	56	109	NO	SI	0.5	SI	52*	31%
DHT	57	144+	SI	NO			56	-
FCB	47	143+	SI	SI	0.5	NO	47*	44%
MEA	62	127+	NO	SI			58	-
BMH	75	96	SI	NO	8	NO	53*	-
EAM	72	133+	-	-			55*	-
X±DE	82±26	129±26					55.1±8.4	32.2±22.7

+ = Valor por arriba de lo normal.

* = Valor anormalmente bajo.

= Hipertensión arterial pulmonar por electrocardiograma.

§ = Respuesta a broncodilatador medida como cambio porcentual del VEF₁ respecto al valor basal (VEF₁ post x 100/VEF₁ pre).

Como se aprecia en la tabla XIV, existe una gama diversa en cuanto a las alteraciones que presentaron los pacientes, de manera que tenemos en un extremo pacientes con un patrón funcional obstructivo, con incremento del volumen pulmonar y difusión de Monóxido de Carbono baja e hipoxemia (DHT, AMR), sugestivos de Enfisema, y en el otro extremo pacientes que tienen patrón funcional normal, sin incremento del volumen pulmonar y con difusión de Monóxido de Carbono normal (GTC, MDR, BMH) típico de una Bronquitis Crónica simple. Existe otro grupo que tiene patrón obstructivo, con respuesta muy importante al broncodilatador (>25%), e inclusive hipereactividad bronquial importante, y algunas con difusión normal, que sugiere que sean asmáticas (MLAG, DRM, MHA, ECN, IAE, FGG y FCB), sin embargo todas las pacientes tenían hipoxemia y/o datos radiológicos o electrocardiográficos compatibles con HAP. Por último se puede describir otro grupo, que fue la mayoría, que cursaba con un patrón funcional obstructivo, con aumento del volumen pulmonar, frecuentemente con datos de hipertensión arterial pulmonar radiológica ó electrocardiográficamente e hipoxemia, y que manifestaba una gama diversa de hipereactividad bronquial, respuesta a broncodilatador, valores de DICO y distensibilidad pulmonar. Estos datos en conjunto sugieren una obstrucción persistente, probablemente irreversible, del tipo de la bronquiolitis.

La respuesta funcional a la administración del broncodilatador de la mayoría de las pacientes, y como grupo, fue de reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo, considerando reversibilidad al cambio porcentual respecto al valor basal del VEF_1 mayor al 15% (94).

En el subgrupo de pacientes a las cuales se les realizó prueba de reto, DICO y medición de la distensibilidad pulmonar, se hicieron

pruebas de correlación de Pearson y Spearman entre los resultados de las mismas, la intensidad de la exposición, y el grado de alteración funcional (a través de VEF_1 , CPT, CFR y VR). Encontramos una alta correlación entre las cifras de VEF_1 (tanto en valores como porcentaje del normal, como en valores absolutos) y la PC20 ($r=0.846$, $p=0.002$). Excepto por éstas variables, no encontramos correlación entre las pruebas de reto, la DICO y la distensibilidad con el grado de alteración funcional, ni con la intensidad de la exposición.

Hicimos correlación entre los valores basales de CPT (como porcentaje de lo normal) y el grado de obstrucción medido a través de VEF_1 , VEF_1/CV y FEF_{25-75} (en valores como porcentaje de lo normal), y encontramos correlaciones significativas entre CPT y la relación VEF_1/CV ($r=-0.529$, $p=0.003$), entre CPT y FEF_{25-75} ($r=-0.391$, $p=0.036$), y entre CPT y VEF_1 ($r=-0.379$, $p=0.043$).

RESULTADOS DE ESTUDIO RADIOLOGICO

Al aplicar las 36 formas de evaluación radiológica (FER) a los 3 evaluadores (A, B y C) para los puntos que evaluaron el volumen pulmonar, el patrón reticulonodular y en panal de abeja, la presencia de cardiomegalia y la dilatación de la arteria pulmonar, se obtuvieron las siguientes concordancias intraobservador (Kappas):

TABLA XV

VALORES DE KAPPA PARA LA CONCORDANCIA INTRA-OBSERVADOR AL APLICAR LAS FER

	A	B	C
VOLUMEN PULMONAR	0.43	0.43	0.69
P. RETICULONODULAR	0.38	0	0.43
P. EN PANAL DE ABEJA	-0.11	1	1
CARDIOMEGALIA	0.43	0.80	0.60
A. PULMONAR DILATADA	0.10	0.64	0.64

ANOVA de Friedman=1.600
p=0.49

En todos los casos se consideró una concordancia como buena, cuando el valor de Kappa era igual o mayor de 0.4, y se consideró pobre o mala cuando estaba por debajo de 0.4 (86).

Tal como se observa en la tabla XV, la concordancia intraobservador fue buena a muy buena para los 3 evaluadores en el caso de el volumen pulmonar y de la cardiomegalia. No detectamos diferencia estadísticamente significativa de la concordancia intraobservador entre los evaluadores.

Los promedios, desviaciones estándar, medianas e intervalos de las Kappas de ésta evaluación fueron los siguientes:

	C	B	A
PROMEDIO	0.67	0.57	0.36
D. E.	0.20	0.38	0.42
MEDIANA	0.64	0.64	0.38
INTERVALO	0.43 a 1	0 a 1	0.11 a 1

Como se aprecia, el evaluador C fué el de mejor concordancia intraobservador y con la menor variabilidad.

Se encontró que aún cuando la concordancia intraobservador fue mejor en los radiólogos (B y C) que en el evaluador clínico (A), no difirió estadísticamente entre los 3 evaluadores ($p=0.49$).

Con el fin de evaluar la concordancia interobservador, se aplicaron también las 36 FER a los 3 evaluadores (A, B y C), y se obtuvieron las concordancias (Kappas) que se muestran en la tabla XVI.

TABLA XVI

VALORES DE KAPPA PARA LA CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR AL APLICAR LAS FER

	A*B	A*C	B*C
VOLUMEN PULMONAR	0.03	0.07	0.40
P. RETICULONODULAR	0.51	0.28	0.05
P. EN PANAL DE ABEJA	0.11	0	0
CARDIOMEGALIA	0.40	0.38	0.69
A. PULMONAR DILATADA	0.02	0.24	0.45

ANCOVA de Friedman=0.90
 $p=0.64$

Se observa nuevamente que la mejor concordancia interobservador para los 3 evaluadores fue en la valoración de cardiomegalia, sin que se encontraran diferencias significativas entre los observadores en las distintas evaluaciones. Las concordancias fueron buenas ($Kappa > 0.4$) solo en 5 de las 15 evaluaciones, por lo que en general no puede considerarse que la concordancia interobservador en las radiografías analizadas es mala, tal y como se muestra a continuación.

Los promedios, desviaciones estándar, medianas e intervalos de las Kappas de ésta evaluación fueron los siguientes:

	A*B	A*C	B*C
PROMEDIO	0.21	0.19	0.32
D. E.	0.23	0.16	0.29
MEDIANA	0.11	0.24	0.40
INTERVALO	0.02 a 0.51	0 a 0.38	0 a 0.68

Se puede apreciar que en conjunto las mejores concordancias se dieron entre los radiólogos (B*C), sin embargo hubo mucha variabilidad en las mismas, ya que fueron desde malas hasta buenas. No se encontró diferencia en las diversas concordancias interobservador ($p=0.64$).

Al hacer la evaluación de la concordancia de cada uno de los evaluadores con los datos objetivos de los mismos 36 pacientes (a través de la medición de el índice cardiorádico ICT, diámetro de la arteria pulmonar DAP e índice PL/T) para la presencia de cardiomegalia e hipertensión arterial pulmonar, se construyó una escala ordinal a partir de los datos dimensionales, que fuera equiparable a la evaluación subjetiva, y así para cardiomegalia se consideró ausente

cuando el ICT era <49.5%, dudoso entre 49.5 y 50.5%, y presente cuando era >50.5%; para hipertensión arterial pulmonar se consideró ausente cuando el DAP era 16.5 mm, dudoso entre 16.5 y 17.5 mm, y presente cuando era >17.5 mm; o bien cuando el índice PL/T era <37.5% se consideró ausente la hipertensión pulmonar, cuando era entre 37.5 y 38.5% dudosa, y si era >38.5% se consideró presente.

Los datos obtenidos a partir de las mediciones objetivas se consideraron el estándar de oro y contra éste se compararon los datos obtenidos mediante la FER de los 3 evaluadores.

De éste modo los resultados de concordancia medidos a través de la prueba de Kappa ponderada fueron los que se presentan en la tabla XVII.

TABLA XVII

VALORES DE KAPPA PARA LA CONCORDANCIA ENTRE LOS EVALUADORES Y LAS MEDICIONES OBJETIVAS (ESTÁNDAR DE ORO)

	C	n	A
CARDIOMEGALIA	0.46	0.77	0.46
DIAMETRO A. PULMONAR	0.23	-0.01	0.02
DIAMETRO PL/T	-0.18	0.06	0.02

ANOVA de Friedman=2.00
p=0.36

Como se observa, los 3 evaluadores sólo concordaron en la valoración de cardiomegalia, con pobre o nula concordancia con los datos de hipertensión arterial pulmonar. Las diferencias entre los evaluadores no fueron significativas.

Los promedios, desviaciones estándar, medianas e intervalos de las Kappas de ésta evaluación fueron los siguientes:

	C	B	A
PROMEDIO	0.14	0.27	0.15
D. E.	0.33	0.43	0.25
MEDIANA	0.23	0.07	0.03
INTERVALO	-0.18 a 0.46	-0.02 a 0.77	-0.01 a .04

Como se aprecia, el evaluador C fué el de mejor concordancia intraobservador y con la menor variabilidad, no obstante en conjunto la concordancia fue pobre o mala con las mediciones objetivas y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 3 evaluadores ($p=0.36$).

Al evaluar la concordancia de la sobredistensión pulmonar entre los evaluadores y la medición pletismográfica en los 36 pacientes, se encontraron Kappas de 0.01, 0.16 y 0.07 (para A, B y C respectivamente), por lo que ninguno de los evaluadores tuvo una buena concordancia con la medición objetiva de los volúmenes pulmonares.

Como se muestra en la tabla XVIII, al obtener el índice cardiotorácico, el diámetro de la arteria pulmonar y el índice PL/T de 28 pacientes con NAIHL, se encontró cardiomegalia (ICT>50%) en el 39% de los pacientes, el 75% tenían aumentado el diámetro de la arteria pulmonar (>16 mm), y 50% cursaron con aumento del índice PL/T (>38%), lo que habla de que por lo menos 14 (el 50%) de los pacientes tenían radiológicamente datos sugestivos de hipertensión arterial pulmonar.

En la tabla aparecen también los resultados de la prueba exacta de Fisher, demostrándose solamente diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de NAIHL y tabaco para el índice PL/T, el cual se encontró aumentado en una mayor proporción de pacientes con NAIHL, lo que habla de que probablemente es más frecuente la hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con NAIHL.

Comparados con el grupo de tabaco se encontró una mayor proporción de pacientes con cardiomegalia y con aumento del diámetro de la arteria pulmonar en el grupo con NAIHL, sin embargo ésta diferencia no alcanzó significancia estadística.

TABLA XVIII

NUMERO DE PACIENTES QUE CURSARON CON ANORMALIDADES EN LAS MEDICIONES RADIOLOGICAS EN LOS GRUPOS DE NAIHL Y TABACO

	NAIHL	TABACO	P.E. FISHER
CARDIOMEGALIA	8 (39%)	2 (18%)	0.692
AUMENTO DE A. PULMONAR	18 (75%)	6 (54%)	0.718
AUMENTO DEL INDICE PL/T	14 (50%)	1 (11%)	0.027*

*=Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de NAIHL y tabaco.

En la tabla XIX se presentan los resultados obtenidos mediante la FER al aplicarla al evaluador con mejor concordancia intraobservador (C) para los 28 pacientes con NAIHL y los 11 del grupo de tabaco.

TABLA XIX

ALTERACIONES REPORTADAS EN LAS RADIOGRAFIAS DE LOS GRUPOS DE NAIHL Y TABACO

	NAIHL	TABACO	P.E. FISHER
AUMENTO DE VOLUMEN PULMONAR	13 (46%)	4 (36%)	0.724
↑ DE TRAMA BRONCOVASCULAR	17 (61%)	9 (81%)	0.276
PATRON RETICULONODULAR	8 (29%)	1 (9%)	0.399
PATRON EN PANAL DE ABEJA	0 (0%)	0 (0%)	-
CRECIMIENTO DE AURICULA DERECHA	5 (18%)	0 (0%)	0.295

Se observó hubo una mayor proporción de casos con crecimiento de la aurícula derecha y con presencia de patrón reticulonodular (que representa alteración del intersticio pulmonar) en el grupo de NAIHL, sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística. No hubo patrón en panal de abeja (patrón observado en la fase final de la enfermedad intersticial pulmonar) en ninguno de los grupos. El resto de las alteraciones radiológicas fue similar en ambos grupos.

Al hacer el análisis de las radiografías de las 28 pacientes con NAIHL por el evaluador C de manera autónoma (independiente a la forma de evaluación radiológica), con términos propios, describiendo toda la patología intratorácica posible, se encontró que el 21% tenía cardiomegalia, el 46% sobredistensión pulmonar, el 54% datos de hipertensión arterial pulmonar, el 21% infiltrado intersticial, el 11% engrosamiento pleural y solo 1 paciente datos sugestivos de bronquiectasias.

PATOLOGIA.

De los 20 casos de autopsia con NAIHL fue posible obtener el expediente clínico en 15 y se obtuvo lo siguiente:

Los 15 casos eran todas mujeres con edades de 55 a 90 años (promedio de 67.6 ± 13.5 años). Tuvieron una PO_2 promedio de 40.1 ± 8.7 mmHg al ingreso (sin administración de Oxígeno), PCO_2 de 31.6 ± 14.1 mmHg, pH de 7.43 ± 0.05 y HCO_3 de 24.6 ± 9.8 meq/l. No se contó con datos funcionales en la mayoría de los expedientes, por lo que no se pudo hacer una evaluación de éstos parámetros.

Del grupo de casos con EPOC por tabaco, se contó con 13 expedientes clínicos, 9 de hombres y 4 de mujeres, con intervalo de edad de 45 a 90 años (promedio de 71.5 ± 13.4 años). Tuvieron en promedio una PO_2 de 52.8 ± 11.5 mmHg (algunos se encontraban recibiendo Oxígeno al momento de la toma de la muestra), PCO_2 de 31.9 ± 9 mmHg, pH de 7.41 ± 0.06 y HCO_3 de 21.1 ± 6.2 meq/l.

A continuación se resumen las causas de muerte para cada grupo:

	<u>LEÑA</u>	<u>TABACO</u>
INSUFICIENCIA CARDIACA	5	7
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	5	4
NEUMONIA	5	6
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	3	1
INFARTO AL MIOCARDIO	1	1
INFARTO CEREBRAL	1	0
ANEURISMA CEREBRAL ROTO	0	1

PATOLOGIA MACROSCOPICA

El estudio patológico reveló hallazgos similares en el grupo con tabaquismo y en el grupo con NAIHL (ver tabla XX). Al analizar los pesos de los pulmones, corazón y grosor del ventrículo derecho, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

El hallazgo más consistente fue el de enfisema que fue generalizado en 19 casos con en el grupo con NAIHL y 17 en el grupo de EPOC por tabaco, que no difirieron en su gravedad entre los grupos ($p=0.66$).

Siete casos del grupo de NAIHL tenían Bronquiectasias contra 9 casos en el grupo de tabaco, sin encontrar diferencias para el tipo de bronquiectasias entre los grupos ($p=0.26$). En todos los casos las bronquiectasias estaban localizadas a un solo lóbulo y en general eran escasas. La fibrosis se encontró en solo 3 casos con NAIHL (en dos difusa), y en 7 de los fumadores. En todos los casos fue peribronquiolar y/o septal, sin fibrosis intersticial en ningún caso. La antracosis se demostró en 18 casos del grupo con NAIHL y en 18 casos en el grupo de tabaco. En 3 casos de cada grupo se encontraron tapones de moco obstructivos. Tromboembolias pulmonares se hallaron en 6 casos principalmente en grandes y medianos vasos, y se encontraron infartos pulmonares en 5 casos en el grupo de NAIHL, mientras que en el grupo de tabaco se demostraron tromboembolias en 4 casos e infartos en 3 con similar localización ($p>0.6$ para la comparación intergrupo en ambas variables).

TABLA XX

CASOS* CON ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN EL ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

TOTAL = 40 CASOS		NAIHL		TABACO		p
ENFISEMA	LEVE	4		1		0.66+
	MODERADO	10	19	12	17	
	GRAVE	5		4		
FIBROSIS	LEVE	0		2		0.32+
	MODERADA	3	3	5	7	
	GRAVE	0		0		
ANTRACOSIS	LEVE	5		3		0.26+
	MODERADA	9	18	8	18	
	GRAVE	4		7		
BRONQUIECTASIAS	CILINDRICAS	4		8		0.34#
	QUISTICAS	3	7	1	9	
TROMBOEMBOLIAS PULMONARES		6/19 (31%)		4/19 (21%)		0.71%
INFARTOS PULMONARES		5/11 (45%)		3/12 (25%)		0.68%

*Algunos no completan 40 casos porque los faltantes fueron no evaluables.

+ = U₁ de Mann-Whitney. Comparación intergrupo.

= X² con corrección de Yates. Comparación intergrupo.

% = Prueba exacta de Fisher. Comparación intergrupo.

PATOLOGIA MICROSCOPICA

En las tablas XXI y XXII se muestran los resultados de la descripción microscópica para los grupos de NAIHL y tabaco.

Las laminillas analizadas fueron teñidas con Hematoxilina-Eosina. Se encontró solamente 1 caso con Bronquiolitis Obliterante en cada uno de los grupos. Con bronquiolitis leve había 6 casos en ambos grupos y

moderada solo 1 caso en el grupo de NAIHL y 2 en el de tabaco, con ningún caso de la forma grave en ninguno de los grupos ($p=0.67$).

De los 40 casos de ambos grupos, en 1 de cada grupo el material se consideró no evaluable. En los 19 casos evaluables de cada grupo se corroboró enfisema, siendo del tipo centrilobulillar en todos los casos; no hubo diferencia en la gravedad del mismo entre los grupos ($p=0.67$). Hiperplasia de células calciformes había en los 40 casos y metaplasia escamosa en 7 de cada grupo. El índice de Reid no pudo evaluarse por falta de laminillas apropiadas para su cálculo.

Aún cuando hubo tendencia a formas de inflamación más graves en el grupo de tabaco, no se alcanzó diferencia significativa ($p=0.056$). Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la presencia de hiperplasia de músculo liso ($p=0.35$), ó en la atrofia de cartilago ($p=0.12$). En ambos grupos la fibrosis fue septal y peribronquiolar, sin diferencia entre ellos ($p=0.85$).

Aún cuando hubo una tendencia a daño arterial pulmonar más grave en los casos de tabaco, no se demostró diferencia significativa entre los grupos ($p=0.08$). El daño vascular venoso no difirió entre los grupos ($p=0.54$), encontrándose todos los casos de ambos grupos daño del tipo de la fibrosis vascular.

El depósito de carbón peribronquiolar y perivascular fue similar también en ambos grupos ($p>0.6$).

En resumen, no se encontró diferencia entre los grupos de NAIHL y tabaco para ninguna de las variables estudiadas tanto macro como microscópicamente, ya fuera en el número de casos que las presentaban ó en la gravedad de las mismas.

TABLA XXI

CASOS* CON ALTERACIONES MICROSCOPICAS EN EL ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

TOTAL=40 CASOS		NAIHL		TABACO		P
ENFISEMA	LEVE	6		5		0.67+
	MODERADO	9	16	9	19	
	GRAVE	4		5		
FIBROSIS& SEPTAL Y PERIBRONQ.	LEVE	8		10		0.95+
	MODERADA	16	26	11	25	
	GRAVE	2		4		
HIPERPLASIA MUSCULO LISO	LEVE	9		8		0.35+
	MODERADA	7	16	10	19	
	GRAVE	0		1		
METAPLASIA ESCAMOSA		7/13 (54%)		7/13 (54%)		0.74#
ATROFIA DE CARTILAGO	LEVE	12		7		0.12+
	MODERADA	4	16	5	14	
	GRAVE	2		2		
INFLAMACION DE LA PARED BRONQUIAL.	LEVE	12		5		0.056+
	MODERADA	6	18	7	14	
	GRAVE	0		2		
BRONQUIO- LITIS	LEVE	6		6		0.67+
	MODERADA	1	7	2	8	
	GRAVE	0		0		

*Algunos no completan 40 casos porque los faltantes fueron no evaluables.

+ = U₂ de Mann-Whitney. Comparación intergrupo.

= X² con corrección de Yates. Comparación intergrupo.

& = En fibrosis se incluyen la septal y peribronquiolar, por lo que suman más de 20 por grupo.

TABLA XXII

CASOS* CON ALTERACIONES MICROSCOPICAS EN EL ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

TOTAL= 40 CASOS		NAIHL		TABACO		P
DEPOSITO DE CARBON FERIDRON- QUIOLAR	LEVE	5		4		
	MODERADO	9	19	9	19	0.67+
	GRAVE	5		6		
TAPONA- MIENTO MUCOSO DE BRON- QUIOLOS	LEVE	6		7		
	MODERADO	2	8	3	10	0.35+
	GRAVE	0		0		
DEPOSITO DE CARBON PERIVASCULAR		17/20 (85%)		15/20 (75%)		0.69±
DAÑO VASCULAR ARTERIAL (HEATH- EDWARDS)	I	5		2		
	II	7	20	6	19	0.08+
	III	8		9		
	IV	0		2		
DAÑO VASCULAR VENOSO	LEVE	4		1		
	MODERADO	2	6	2	3	0.54+
	GRAVE	0		0		

*Algunos no completan 40 casos porque los faltantes fueron no evaluables.

+ = U. de Mann-Whitney. Comparación intergrupo.

± = Prueba exacta de Fisher. Comparación intergrupo.

Se analizó la concordancia intraobservador para la evaluación microscópica repitiendo la lectura de las laminillas en 7 casos con NAIHL y se encontró concordancia perfecta para la existencia o no de hiperplasia, fibrosis, enfisema y depósito de carbón. Cuando se evaluó la concordancia en la gravedad de cada una de las entidades, se encontró que ésta fue pobre en todas las variables estudiadas, excepto para fibrosis ($Kappa=0.571$); así para los diferentes tipos de gravedad de enfisema la Kappa fue de 0, para el depósito de carbón fue de -0.272 , para la atrofia de cartilago de 0.287 , para hiperplasia de músculo de 0.391 y para inflamación bronquial la Kappa fue de 0.125 . Existió buena concordancia en la evaluación del daño vascular arterial ($Kappa=0.511$), y por falta de datos no se pudo evaluar el daño venoso.

De ésta manera se concluye que en términos generales la evaluación patológica es buena cuando se trata de definir la presencia o ausencia de los datos de Enfisema y/o BC, pero es mala cuando se trata de graduar el daño.

ESTUDIO DE RESPUESTA A BRONCODILADORI

En los anexos IV a X se muestran los datos encontrados cada uno de los pacientes. En 34 pacientes se realizaron pruebas de función respiratoria antes y después de broncodilatador, 17 correspondieron al grupo de humo de leña y 17 al grupo de tabaquismo; De todos los pacientes que ingresaron a este protocolo, las 17 pacientes con NAIHL correspondieron también al estudio descriptivo, y 10 del grupo de tabaco procedieron de la Clínica de Tabaquismo y sólo ingresaron al protocolo del estudio de broncodilatador. En la tabla XXIII se muestran las características generales de los pacientes y como se observa en la misma, no hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a peso y edad, pero sí en talla, y éste en relación a la diferencia de sexo entre los grupos, dado que en el de tabaquismo predominan los hombres y en el de humo de leña las mujeres. No se incluyó en el grupo de tabaquismo ninguna persona expuesta a humo de leña y en el grupo de humo de leña no se incluyeron fumadores.

En el anexo IV se muestran en forma detallada los datos de los pacientes para el grupo de tabaco y en la tabla II para el grupo de NAIHL que ingresó a éste protocolo. En todas las tablas que a continuación resumen los resultados (XXIII a XXXIV) se presentan los promedios \pm desviaciones estándar.

TABLA XIII

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

	HUMO DE LEÑA	TABACO
NUMERO	17	17
EDAD	67.4±7.5	67.1±10.4
PESO(Kg)	54.1±13.4	60.1±10.4
TALLA(m)*	1.47±0.05	1.64±0.07
EXPOSICION HORAS/AÑO PAQUETES/AÑO	219.4±178.6	36.7±28.9

*p<0.05 (nominal).

Los valores basales entre los grupos, como porciento del valor normal para el sexo, la edad, la talla y el peso, para VEF1, CVF, relación VEF1/CVF, FEF25-75 y VMF no difirieron significativamente, como se muestra en la tabla XXIV.

TABLA XXIV

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA BASALES COMO PORCIENTO DEL NORMAL

	VEF1*	CVF*	VEF1/CVF*	FEF25-75*	VMF*
HUMO DE LEÑA	65±18	84±23	60±12	24±18	53±26
TABACO	69±30	93±27	55±14	30±20	59±26

*p>0.05 nominal para todas las comparaciones intergrupo.

Se observó un incremento significativo en el VEF1 como por ciento del valor normal posterior a la administración del broncodilatador en ambos grupos, sin encontrarse diferencia significativa en la respuesta entre los grupos de tabaquismo y humo de leña (tabla XXV). Esta diferencia tampoco se encontró entre los grupos para el VEF1 cuando se calculó el incremento proporcional respecto al valor basal, ni para el incremento de los valores absolutos.

En el anexo V se muestran en forma detallada los valores de VEF1, para cada uno de los grupos.

TABLA XXV

VEF1 COMO PORCIENTO DEL NORMAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE BRONCODILATADOR

	VEF1basal	VEF130	VEF160*	CAMBIO+
HUMO DE LEÑA	65±18	80±18	83±17	18 (13.0 a 23.3)#
TABAQUISMO	69±30	74±31	74±33	15 (2.2 a 11.1)#

Anova de muestras repetidas multigrupo.

*p<0.0005 para ambos grupos.

+p>0.6 para la comparación intergrupo.

#=Intervalo de confianza al 95%.

Se encontró un incremento significativo de la CVF como por ciento del normal en ambos grupos (tabla XXVI), observándose en el ANOVA de muestras repetidas multigrupo tanto efecto del tratamiento como del grupo, sin embargo no hubo diferencias significativas entre los grupos al compararse el cambio antes y después del broncodilatador como incremento proporcional respecto al valor basal, ni como incremento absoluto.

Los valores de CVF para cada uno de los grupos se encuentran detallados en el anexo VI.

TABLA XXVI

CVF COMO PORCIENTO DEL NORMAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE BRONCODILATADOR

	CVFbasal	CVF30	CVF60*	CAMBIO+
HUMO DE LEÑA	84±23	102±21	105±20	21 (10.7 a 30.4)#
TABACO	93±27	101±26	101±27	8 (4.3 a 13.2)#

Anova de muestras repetidas multigrupo.

*p<0.0005 para ambos grupos.

+p=0.9 para la comparación intergrupo.

#=Intervalo de confianza al 95%.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

79

Se observó un incremento pequeño y no significativo en la relación VEF₁/CVF en el grupo de humo de leña, sin cambio alguno en el grupo por tabaquismo según se muestra en la tabla XXVII.

TABLA XXVII

RELACION VEF₁/CVF ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE
BRONCODILATADOR

	VEF ₁ /CVF basal	VEF ₁ /CVF 30	VEF ₁ /CVF 60*	CAMBIO+
HUMO DE LEÑA	60±12	63±11	64±8	4
TABAQUISMO	55±14	55±16	55±16	0

Anova de muestras repetidas multigrupo.

*p>0.1 para ambos grupos.

+P>0.09 para la comparación intergrupo.

El FEF25-75 mejoró significativamente como porcentaje del normal después de la administración del broncodilatador en ambos grupos, sin encontrarse diferencia entre los grupos para el cambio (tabla XXVIII), así como tampoco para el incremento absoluto, ni para el incremento proporcional respecto al valor basal.

Los valores detallados para el FEF25-75 para cada uno de los grupos se encuentran en el anexo VII.

TABLA XXVIII

FEF₂₅₋₇₅ COMO PORCIENTO DEL NORMAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE BRONCODILATADOR

	FEF25-75basal	FEF25-75/30'	FEF25-75/60'*	CAMBIO+
HUMO DE LEÑA	24±18	31±21	32±18	8 (3.3 a 12)‡
TABACC	30±20	35±22	35±24	5 (0.5 a 11.7)‡

Anova de muestras repetidas multigrupo.

*p=0.001 para ambos grupos.

+p>0.6 para la comparación intergrupo.

‡=Intervalo de confianza al 95%.

Para la velocidad máxima de flujo (VMF) como valores absolutos se demostró un incremento después de la administración del broncodilatador, con diferencia entre los grupos (efecto de grupo y tratamiento), mientras que como porcentaje de lo normal se observó un incremento significativo de los valores después de la administración del broncodilatador, sin demostrarse diferencia entre los grupos (efecto de tratamiento solamente), tal como se muestra en la tabla XXIX. No hubo diferencia entre los grupos para el incremento de los valores absolutos ni para el incremento porcentual respecto al valor basal.

TABLA XXIX

VMF COMO PORCIENTO DEL NORMAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE BRONCODILATADOR

	VMF basal	VMF 30'	VMF 60'*	CAMBIO+
HUMO DE LEÑA	53±26	62±23	61±22	9 (2.3 a 16.5)#
TABACO	59±26	69±28	70±30	11 (-1.9 a 23.9)#

Anova de muestras repetidas multigrupo.

*p=0.04 para ambos grupos.

+p>0.3 para la comparación intergrupo.

#=Intervalo de confianza al 95%.

Aún cuando los grupos difirieron en los valores basales absolutos de los volúmenes pulmonares, las diferencias desaparecieron al comparar los valores basales como porcentaje de lo normal para CPT y CFR, manteniéndose solamente para VR tal como se observa en la tabla XXX.

TABLA XXX

VOLUMENES PULMONARES BASALES COMO PORCIENTO DEL NORMAL

	CPT*	CFR*	VR+
HUMO DE LEÑA	137±24	164±34	200±50
TABACO	129±21	169±46	156±65

*p>0.3 para la comparación intergrupo.

+p=0.03 nominal para la comparación intergrupo.

En la tabla XXXI se muestra que después del broncodilatador la CFR disminuye de manera significativa tanto en el grupo de humo de leña, como en el de tabaquismo, sin diferencia de respuesta entre los grupos medida como decremento proporcional respecto al valor basal y como decremento de los valores absolutos. Los valores de la CFR por grupo se encuentran detallados en el anexo VIII.

TABLA XXXI

CFR COMO PORCIENTO DEL NORMAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE BRONCODILATADOR

	CFR basal	CFR 60'*	CAMBIO+
HUMO DE LENA	164±34	145±35	-19 (-8.5 a -30.6)‡
TABACO+	169±46	155±39	-14 (-6.4 a -23.3)‡

Anova de muestras repetidas multigrupo.

* $p < 0.0005$ para ambos grupos.

+ $p > 0.5$ para la comparación intergrupo.

‡=Intervalo de confianza al 95%.

Después de la administración del medicamento el VR bajó tanto en valores absolutos, como en el porciento del normal como se muestra en la tabla XXXII, sin encontrarse diferencia entre los grupos en ambos casos (efecto de tratamiento).

Tampoco hubo diferencia entre los grupos para el decremento de los valores absolutos ni para el incremento proporcional respecto al valor basal.

*.

TABLA XXX

VR COMO PORCIENTO DEL NORMAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE BRONCODILATADOR

	VR basal	VR 60'*	CAMBIO+
HUMO DE LEÑA	200±50	164±47	-36 (-17.8 a -52.7)#
TABACO+	100±65	115±59	-11 (14.8 a -35.5)#

Anova de muestras repetidas multigrupo.

*p<0.002 para ambos grupos.

+p=0.09 para la comparación intergrupo.

#=Intervalo de confianza al 95%.

La resistencia de las vías aéreas disminuye significativamente después de la administración del broncodilatador en ambos grupos, encontrándose efecto de grupo y de tratamiento al evaluar el cambio como decremento absoluto, sin diferencia entre los grupos al evaluarse como decremento proporcional respecto al basal y como porcentaje del normal (tabla XXXIII).

Los valores detallados de la resistencia de las vías aéreas por grupo se encuentran en el anexo IX.

TABLA XXXIII

Raw COMO PORCIENTO DEL NORMAL ANTES Y DESPUES DE BRONCODILATADOR

	Raw basal	Raw 60'*	CAMBIO+
HUMO DE LEÑA	375±200	200±73	-175 (-85.7 a 253.5)‡
TABACO+	342±159	252±119	-90 (-46.3 a -145.4)‡

Anova de muestras repetidas multigrupo.

*p<0.0005 para ambos grupos.

+p>0.8 para la comparación intergrupo.

‡=Intervalo de confianza al 95%.

En la conductancia específica de las vías aéreas hubo diferencia significativa hacia la mejoría en ambos grupos para los valores como porcentaje de lo normal sin diferencia entre los grupos después de la aplicación del broncodilatador tanto para los valores como porcentaje de lo normal, como para el cambio proporcional respecto al valor basal como se muestra en la tabla XXXIV, no obstante no se encontró diferencia significativa después del medicamento en ninguno de los grupos para los valores absolutos.

TABLA XXXIV

GAW COMO PORCIENTO DEL NORMAL ANTES Y DESPUES DE BRONCODILATADOR

	Gaw basal	Gaw 60'*	CAMBIO+
HUMO DE LEÑA	6.8±3.8	12±5.5	5 (2.4 a 8.1)#
TABACO+	6.3±5.6	10±6.9	4 (0.7 a 5.9)#

Anova de muestras repetidas multigrupo.

*p=0.008 para ambos grupos.

+p>0.6 para la comparación intergrupo.

#=Intervalo de confianza al 95%.

En la tabla XXXV se muestran los resultados de los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para los cambios máximos (incrementos o decrementos) de los valores absolutos [VA], del cambio porcentual respecto al valor basal absoluto [VA%] y del cambio porcentual respecto al valor basal predicho [VP%] para cada uno de los grupos de humo de leña (H) y tabaco (T) en los diferentes flujos y volúmenes pulmonares estudiados.

Los resultados de los IC 95% de los cambios como por ciento del normal (después - antes del medicamento) se describieron previamente.

Los cambios máximos fueron a los 60 minutos en todos los casos, excepto en la VMF para el grupo de NAIHL que para todos los índices de cambio reportados, el máximo incremento se observó a los 30 minutos.

Para VEF_1 el cambio fue significativo a los 30 minutos (promedio 113 ml, IC 95% 0.013 a 0.213), sin lograr significancia estadística a los 60 minutos debido a la variabilidad, sin embargo se puso en la tabla el resultado a los 60 minutos por haber sido la respuesta máxima.

Los indicadores más sensibles de cambio fueron las diferencias después - antes de los valores predichos, y después los porcentajes de los valores basales tanto en unidades absolutas, como en por ciento de lo normal (%VA y %VP), ya que son los que se aproximan más a los resultados obtenidos en el ANOVA de muestras repetidas multigrupo. Hay consistencia en todos los índices de cambio utilizados en alcanzar significancia mediante los IC 95% en VEF_1 , FEF_{25-75} (excepto para VA en el grupo de tabaco), CFR y Raw para ambos grupos, y en VMF para el grupo de humo de leña, lo que refuerza la mejoría significativa después del medicamento, independientemente de como se mida el cambio.

TABLA XXXV
PROMEDIOS E INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% DE LOS CAMBIOS MÁXIMOS EN
FLUJOS Y VOLUMENES PULMONARES AL ADMINISTRAR EL BRONCODILATADOR

		VA (unidades correspondientes)	VA% (%)	VP% (%)
VEF1	H	0.276 *0.192 a 0.360 l	32.2 * 20.5 a 43.8	32.3 * 20.8 a 43.8
	T	0.253 -0.030 a 0.536 l	14.8 * 1.4 a 28.3	10.6 * 1.1 a 17.1
CVF	H	0.358 *0.197 a 0.519 l	23.6 * 13.0 a 34.3	30.3 * 12.1 a 48.4
	T	0.392 *0.070 a 0.714 l	13.3 * 3.3 a 23.2	11.0 * 4.5 a 17.4
FEF25-75	H	0.212 *0.077 a 0.347 l	48.2 * 30.0 a 66.3	48.5 * 29.4 a 67.6
	T	0.276 -0.044 a 0.596 l	34.6 * 5.8 a 63.4	23.8 * 7.8 a 39.8
VMF	H	0.512 *0.072 a 0.952 l	31.7 * 6.2 a 57.4	31.5 * 6.5 a 56.5
	T	0.838 -0.061 a 1.725 l	25.9 * 4.9 a 46.9	25.8 * 4.9 a 46.7
CFR	H	-0.485 * -0.219 a -0.751 l	-11.6 * -3.7 a -19.5	-11.7 * -3.9 a -19.4
	T	-0.454 * -0.192 a -0.176 l	-7.9 * -3.9 a -12.0	-8.1 * -4.1 a -12.2
VR	H	-0.660 * -0.341 a -0.979 l	-7.5 * -7.2 a -27.7	-6.8 * -6.6 a -27.0
	T	-0.361 0.263 a -0.985 l	96.0 121.8 a 70.2	98.5 123.8 a 73.2
Gaw	H	0.084 -0.002 a 0.170 l	140.3 * 39.3 a 241.3	117.9 * 52.8 a 183.0
	T	-0.005 -0.076 a 0.065 l	55.7 * 13.3 a 98.0	96.6 * 43.4 a 147.9
Raw	H	-1.301 * -0.434 a -2.168 l	-27.2 * -15 a -39.4	-36.7 * -21.6 a -51.8
	T	-0.589 * -0.170 a -1.008 l	-17.8 * -2.7 a -32.9	-23.9 * -10.2 a -37.7

*Intervalos de confianza significativos por no abarcar al cero.

‡Las unidades de la Gaw están dadas en l/s/cmH₂O.

‡Las unidades de lo Raw están dadas en cmH₂O/l/s.

Para verificar si la mejoría postbroncodilatador persistía en los pacientes más obstruidos, se seleccionaron aquellos pacientes de ambos grupos que permanecieran con un VEF1 menor al 80% después de la administración del broncodilatador y se repitieron las pruebas de ANOVA para muestras repetidas multigrupo para las mismas variables pero solamente para la diferencia después - antes de la administración del broncodilatador en valores como por ciento del normal. Se encontraron 8 pacientes para el grupo de humo de leña y 8 pacientes para el grupo de tabaco por debajo del 80% para el VEF1 después de administrar el medicamento, y se demostró mejoría significativa para ambos grupos, sin diferencia entre los mismos, para el VEF1, la CVF, el FEF25-75, la VMF, la CFR, el VR y la resistencia específica de las vías aéreas y no se encontró mejoría significativa para la relación VEF1/CVF y para la conductancia específica de las vías aéreas.

No se encontró correlación entre el número de horas-año de exposición al humo de la leña y el grado de obstrucción, mientras que si la hubo, significativa y positiva, entre el número de paquetes-año consumido por los fumadores y el VEF1 basal en cifras absolutas ($r=0.407$, $p=0.019$).

Se encontró que para el grupo de humo de leña había correlación significativa y positiva entre el tiempo de exposición al humo (medido en horas-año y paquetes-año) y la respuesta al broncodilatador medida como cambio después - antes del medicamento en valores de VEF1 como por ciento de lo normal ($r=0.347$, $p=0.048$), mientras que para el grupo de tabaco se encontró una correlación significativa pero inversa entre estas mismas variables ($r=-0.381$, $p=0.031$). También se encontró correlación significativa y negativa para el grupo expuesto al humo de

leña entre el grado de obstrucción basal y la respuesta al broncodilatador medida como cambio después - antes del medicamento en el VEF1 en valores como por ciento del normal ($r=-0.712$, $p=0.001$).

No se encontró ninguna correlación entre la edad, el tiempo de exposición y el grado de obstrucción basal con los cambios postbroncodilatador medidos medidos como por ciento del normal (valor después - antes del medicamento como por ciento del normal) y como cambios porcentuales respecto al valor basal (valor después x 100/valor antes del medicamento - 100) para CFR, VR y resistencia específica de las vías aéreas tanto por el coeficiente de correlación de Pearson como por el de Spearman.

En resumen se encontraron diferencias significativas (hacia la mejoría) después de la administración del broncodilatador en los valores como por ciento del normal para VEF1, CVF, FEF25-75, VMF, CFR, VR, resistencia y conductancia específicas de las vías aéreas, sin diferencia entre los grupos de humo de leña y tabaco en éstas variables en la mayoría de los índices de cambio empleados. No se encontró diferencia significativa para la relación VEF1/CVF después del broncodilatador en ninguno de estos grupos.

No hubo diferencia entre los grupos para el incremento de los valores absolutos, ni para el incremento porcentual respecto al valor basal para ninguna de éstas variables.

Aún en los pacientes más obstruidos (VEF1 postbroncodilatador menor al 80%), hubo mejoría significativa para VEF1, CVF, FEF25-75, VMF, CFR, VR y resistencia específica de las vías aéreas en valores como por ciento de lo normal.

No se encontró correlación entre el grado de exposición al humo de tabaco y de leña con el grado de obstrucción medido por VEF1. Curiosamente se encontró que en el grupo de humo de leña la respuesta broncodilatadora (medida a través del VEF1) es mejor entre mayor exposición haya habido y menor obstrucción basal tenga el paciente, mientras que en el grupo de tabaco la respuesta al broncodilatador es menor entre más haya fumado el sujeto, sin encontrarse correlación en éste grupo con el grado de obstrucción. Tampoco hubo correlación en ninguno de los grupos entre la edad, el grado de exposición u obstrucción y la respuesta broncodilatadora medida a través de mejoría de VEF1, CFR, VR y resistencia de las vías aéreas por los diferentes índices de contraste utilizados.

DISCUSION

El presente trabajo nos proporciona información sobre las características clínicas, laboratoriales, anatomopatológicas, radiológicas y algunas epidemiológicas de las pacientes con BC, cuyo único o predominante factor de riesgo es la exposición prolongada al humo de la leña. Todas las pacientes fueron mujeres provenientes de medio socioeconómico bajo y la mayoría de origen rural y suburbano; en todas se descartó razonablemente otra enfermedad asociada con tos y expectoración crónicas, para dejar solo aquellas con hipersecreción bronquial crónica, el criterio primordial de inclusión. Tratamos de tener a la población mas representativa de la NAIHL a través de excluir todos aquellos pacientes con tos crónica sin BC, como los pacientes con asma bronquial y sinusitis crónica, así como aquellos que por infecciones broncopulmonares desarrollaron bronquiectasias. También se descartaron razonablemente otros factores predisponentes de enfermedad respiratoria, como exposición laboral riesgosa, tabaquismo activo y pasivo, deficiencia de la enzima alfa-1 antitripsina y tuberculosis pulmonar. Por otra parte no se incluyeron pacientes con obesidad grave, Hipertensión Arterial sistémica, Insuficiencia Cardíaca, así como tampoco pacientes con opacidades o lesiones localizadas en la Rx de Tórax, para evitar factores confusores en la descripción del patrón funcional de éstas enfermas.

Las comparaciones que realizamos con estudios de otros países son escasas ya que las descripciones de los casos descritos es limitada y frecuentemente existió contaminación de sus pacientes con fumadores y ex-fumadores. Esto es en buena parte debido a que el objetivo esencial de otros estudios fue epidemiológico y no clínico.

Desde el punto de vista epidemiológico, la procedencia y nivel socioeconómico de nuestras pacientes con NAIHL es similar a lo reportado en países asiáticos y africanos (34-41), en donde las mujeres con BC de lugares rurales ó de montañas, tienen una alta prevalencia de exposición al humo de la leña. El hecho que todas las pacientes con NAIHL hubieran sido mujeres es explicado porque en nuestro país la actividad de la cocina es predominantemente realizada por las mujeres, y es la circunstancia estrechamente asociada a la posibilidad de inhalar humo por periodos prolongados. La edad en la que se presentan las pacientes con NAIHL es avanzada y similar a la de los pacientes fumadores con EPOC que incluimos en el estudio. La exposición al humo de la leña de la mayoría de las pacientes data desde la pubertad, y es factible que al igual que el cigarrillo se requiera de el efecto del tiempo, para tener una dosis acumulada suficiente capaz de producir los cambios pulmonares que observamos en los individuos susceptibles. Lo anterior es apoyado por el estudio de Pandey, quien demuestra una relación directa en el tiempo de exposición al humo de la leña y la prevalencia de BC en Nepal (34). Clínicamente encontramos que la mayoría de nuestras pacientes con NAIHL tuvieron disnea leve o moderada y síndrome de rarefacción pulmonar, varias con estertores gruesos y solamente una tenía estertores finos inspiratorios. Aun cuando una descripción clínica limitada de éste tipo de pacientes se ha hecho solo por algunos autores, se reportan habitualmente disnea y datos clínicos de enfisema (28,35, 36, 41, 45) y estertores gruesos (35 y 36), coincidiendo con lo encontrado por nosotros; solo en un estudio se ha reportado predominio de estertores finos (59). Aunque en varios de éstos estudios se reportan también cianosis central y datos exploratorios de

insuficiencia respiratoria, nosotros no los observamos en nuestras pacientes, y esto puede deberse simplemente al estadio clínico en que ingresaron al estudio. En pocas palabras nuestras pacientes clínicamente tienen las características descritas en el EPOC, sin encontrarse datos sugerentes de Fibrosis Pulmonar.

Las alteraciones gasométricas en la mayoría de nuestras enfermas, se limitaron prácticamente a hipoxemia. Los valores normales que utilizamos son apropiados a la población mexicana de una altitud media (90,91), y los límites normales inferiores para la PO_2 se ajustaron para la edad de las pacientes, por lo que la sensibilidad de nuestro criterio de hipoxemia es buena. La hipoxemia se encontró aún en pacientes sin obstrucción moderada o grave de las vías aéreas, lo cual está acorde con lo encontrado en el INC en pacientes similares a las nuestras (59). Ellos reportaron que en controles históricos de la misma institución los pacientes fumadores con EPCC tenían una obstrucción espirométrica mayor que en sus pacientes con NAIHL mientras que la hipoxemia de los 2 grupos era similar.

Nuestras pacientes presentaron frecuentemente datos clínicos, electrocardiográficos y radiológicos sugerentes de HAP y esto está acorde con lo que se reporta en pacientes que tienen exposición al humo de la leña como factor de riesgo de HAP secundaria a neumatosis, tanto en la India (52-54), como en nuestro medio (58,59). La HAP en este tipo de pacientes es mucho más grave que la que se presenta en fumadores (59). Esto en fumadores (59). Esto pudiera estar hipoxemia, y probablemente de manera más importante, a obstrucción de la microvasculatura pulmonar. En ese estudio (59) se descartó mediante cateterismo cardíaco y gammagrama pulmonar, patología pulmonar ó cardíaca evidente que explicara el predominio de la HAP en el grupo

con NAIHL, aún cuando la hipoxemia fue similar a la del grupo de fumadores.

El estudio radiológico demostró una prevalencia significativamente mayor de datos sugerentes de HAP al medir el diámetro PL/T en el grupo de NAIHL en comparación con el grupo de tabaco, sin establecerse diferencias entre los grupos en el resto de las variables estudiadas. Aún cuando hubo una mayor proporción de casos con crecimiento de la aurícula derecha, ésto no alcanzó significancia estadística y se pudo deber a la baja potencia (30%) que teníamos para encontrar como significativa la diferencia observada, con el tamaño de la muestra empleado (95). La HAP medida radiológicamente a través del índice PL/T, que fue la que utilizamos, fue bastante sensible en el trabajo del cual derivó la medición del mismo (87), en el cual se encontró que todos los pacientes con HAP demostrada en cateterismo cardiaco tenían un índice PL/T mayor a 38%, mientras que los sujetos con presiones normales de la arteria pulmonar estaban todos por debajo de ésta cifra. Nuestros hallazgos radiológicos concuerdan con lo encontrado mediante cateterismo en el INC (59), quienes reportaron altas cifras de presión de la arteria pulmonar en las pacientes con NAIHL poco habituales en otras enfermedades pulmonares.

Radiológicamente encontramos mayor frecuencia del patrón reticulonodular (sugere de fibrosis pulmonar ó enfermedad de las vías aéreas pequeñas) en el grupo de NAIHL en comparación con el grupo de tabaco, sin embargo ésta diferencia no alcanzó significancia estadística. Esto probablemente se deba al tamaño pequeño de la muestra, ya que consistentemente se reporta éste hallazgo radiológico en mujeres expuestas al humo de la leña y patología pulmonar (28, 41,

45, 59), y nuestra potencia para encontrar significativa la diferencia observada entre los grupos, con el tamaño de muestra que teníamos era de 20% (95). En nuestro trabajo ninguna paciente tuvo patrón en panel de abeja, que se observa en la fase final de la enfermedad intersticial pulmonar (95). Encontramos una frecuencia similar de hiperinflación pulmonar, sugerente de EP, en ambos grupos, y ésta alteración radiológica se describe consistentemente en pacientes similares a las nuestras (28,41,45,59). La ventaja de nuestros hallazgos radiológicos en relación a los estudios descritos, es que nosotros tuvimos un grupo control comparativo y el radiólogo estaba cegado al hacer la evaluación, lo que nos evitó sesgos de revisión del diagnóstico y revisión de la prueba diagnóstica, que ocurren cuando no se hace la evaluación diagnóstica de manera ciega (96).

La concordancia interobservador se consideró en general mala en la evaluación de las Rx de tórax, lo que está acorde a lo reportado en otros estudios (97,98). y que puede reflejar además de las limitaciones inherentes al método, bien la experiencia en interpretación radiológica en el pasado reciente, o bien el sitio de formación profesional (97,98).

En el estudio funcional espirométrico y pletismográfico, reportamos los valores como porcentaje de lo ideal (o normal) para la edad, sexo y talla de cada paciente de acuerdo a tablas de autores extranjeros, debido a que en el país no se cuenta con valores de referencia adecuados (99), sin embargo los que se utilizaron en éste trabajo han demostrado ser los más apropiados para la población mexicana (79).

Los límites de normalidad que utilizamos son porcentajes fijos propuestos por Pennock (91) y tienen limitaciones de tipo estadístico,

sin embargo son los criterios que se han usado por varios años de manera generalizada y su principal ventaja ha sido el permitir un criterio estandarizado. Recientemente la ATS propuso como límites de normalidad los valores de los percentiles cinco superior e inferior de la población de referencia, y si la distribución es Gaussiana estimar estos percentiles a través de los intervalos de confianza (100). No obstante no pudimos emplear los percentiles por no contar con los datos completos de la población de referencia, ni los intervalos de confianza porque aún cuando teníamos la ecuación de regresión a partir de la cual se construyeron las tablas de valores normales (76), no teníamos el error estándar de la Y (variable dependiente predicha), a partir del cual se obtienen los intervalos, ni los datos suficientes para calcularla (101).

El inconveniente de usar porcentajes fijos como límites de normalidad es que sujetos ancianos y sujetos de baja estatura se pueden ser clasificados como anormales sin serlo (100,102), no obstante esto podría verse "equilibrado" por el hecho que en la altitud la obstrucción de las vías aéreas se infraestima debido a la reducción de la presión atmosférica y de la densidad del aire (103).

Nosotros observamos que algunas pacientes cursaban con un patrón funcional normal, sin datos sugerentes de HAP y sin hipoxemia, por lo que podrían considerarse con AC simple (o hipersecretoras bronquiales, sin obstrucción de las vías aéreas), sin embargo funcionalmente nuestras pacientes con NAIHL tuvieron como grupo, disminución de flujos espiratorios en la espirometría y aumento de los volúmenes pulmonares en la plitismografía, lo cual corresponde a un patrón funcional obstructivo típico (104). Lo anterior concuerda con lo que se ha reportado en la mayoría de los estudios realizados en

pacientes similares a las nuestras, en que se encuentra obstrucción de vías aéreas en la espirometría (34,45,58,59). No tuvimos ninguna paciente con disminución de la CPT. Pocos estudios han evaluado los volúmenes pulmonares en éste tipo de pacientes, y se han encontrado aumentados en unos pacientes, y normales ó disminuidos en otros (41,45,59). Sin embargo en todos ellos la medición se hizo a través del método de dilución con Helio, lo cual puede ser la causa de éstos hallazgos, ya que con éste método se infraestima el volumen pulmonar en pacientes con obstrucción de las vías aéreas (105). Por otro lado se puede sobreestimar el volumen pulmonar total al hacer la medición a través de pletismografía en pacientes con obstrucción severa de las vías aéreas (106), sin embargo no creemos que éste sea el caso en nuestro estudio, ya que tuvimos solamente 4 pacientes (14%) con obstrucción severa, tomada ésta como VEF_1 menor al 50% (100,107,108), y aún así la mayoría de las pacientes (72%) tuvieron volúmenes incrementados, y el promedio del grupo fue anormalmente alto para CPT.

Otra posibilidad de que nosotros encontráramos volúmenes pulmonares anormalmente altos, es que los valores de referencia no fueran adecuados para la población mexicana, al menos la de origen rural de bajos recursos. Esta posibilidad no podemos descartarla por completo. Mas aún, obtener valores de referencia en este tipo de población no nos ayudaría en el presente trabajo, ya que la mayor parte de la población rural cocina con leña y está expuesta a sus efectos, por lo que no nos serviría de control para los efectos adversos del humo. Lo que podemos decir es que los valores normales utilizados son apropiados para una población semejante aunque en general mas joven.

Tratando de ajustar a nuestras pacientes con NAIHL a algunas de las enfermedades que pueden producir un patrón funcional obstructivo -tomando en cuenta que pueden coexistir-, tomaremos lo propuesto por Bates (109):

1) Hipersecreción bronquial crónica.- Algunas de nuestras pacientes correspondieron a ésta patología, ya que cursaban además de la hipersecreción mucosa bronquial, sin un patrón funcional obstructivo (disminución de los flujos espiratorios y aumento de los volúmenes pulmonares); sin embargo la hipoxemia y los datos sugerentes de HAP se presentaron frecuentemente en nuestras pacientes y en éste patrón de Bates se describen en las etapas finales del mismo, y no ocurre disminución de la DLCO, a menos que exista enfisema asociado.

2) Enfisema Pulmonar.- Aunque su diagnóstico es patológico, funcionalmente se manifiesta por un patrón obstructivo, con incremento de los volúmenes pulmonares, tal como ocurrió en nuestras pacientes, sin embargo se esperaba también disminución de la elasticidad pulmonar (o incremento en la distensibilidad pulmonar) y disminución de la DLCO, sin hipoxemia o hipoxemia leve, lo cual se ocurrió en solo algunas de las pacientes. La HAP que puede observarse en las etapas finales (cuando el patrón funcional obstructivo es muy avanzado) está en relación con la hipoxemia, y nuestras pacientes cursaron con datos sugerentes de HAP aún cuando no habían datos de obstrucción severa, lo cual concuerda con lo reportado por Sandoval y colaboradores (59), quienes al comparar las PFR y mediciones hemodinámicas por cateterismo de un grupo de fumadores con EPOC y un grupo de mujeres similar al nuestro encontraron mayor HAP en el grupo con NAIHL aún cuando la obstrucción en las PFR era menor. Aclaremos que en general un paciente tiene componentes de estos síndromes, que se pueden considerar como

formas puras o extremas de presentación y que en la realidad son poco frecuentes.

Se ha encontrado una buena correlación entre el grado de enfisema a nivel anatomopatológico y alteraciones funcionales: así, se ha visto correlación negativa significativa entre el EP y la DLCO, el FEF₂₅₋₇₅ y la presión de retracción elástica pulmonar, y correlación positiva significativa entre el EP y la CPT (110).

Nosotros encontramos correlación negativa significativa entre CPT y VEF₁, la relación VEF₁/CV y el FEF₂₅₋₇₅, lo cual sugiere la presencia de EP. En nuestro estudio se midió la distensibilidad pulmonar y no la presión de retracción elástica pulmonar en la curva de presión-volumen pulmonar, lo cual tiene sus limitaciones, ya que es difícil tener valores de referencia apropiados por ser un procedimiento invasivo, además se observa una gran dispersión en sus valores (76). Por otro lado su relevancia clínica aún no ha sido definida (104), y en su lugar se propone el uso de K por algunos autores, ya que en especímenes quirúrgicos se ha demostrado su utilidad como predictor de EP (110).

Encontramos la DLCO normal en la mayoría de nuestras pacientes, lo que estaría en desacuerdo con el patrón funcional de enfisema, sin embargo esto puede deberse:

A) A que los valores de referencia no se ajusten a la población mexicana. B) A que nuestros límites inferiores de normalidad no son apropiados. C) A que el daño funcional de los enfermos estudiados es limitado e insuficiente para reducir la DLCO. Quizá esta última posibilidad es la más viable, ya que no existen estudios que evalúen y demuestren variaciones étnicas en la capacidad de difusión (77).

3) Cambios en vías aéreas pequeñas.- Existen diferentes entidades clínicopatológicas que afectan los bronquiolos y se han agrupado bajo el nombre de bronquiolitis. En las bronquiolitis característicamente hay grave obstrucción de los flujos, con VEF_1 y FEF_{25-75} frecuentemente menores al 25% del predicho normal. La DICO ajustada para volumen alveolar puede ser normal y la presencia de hipoxemia moderada se observa en las etapas finales. Entre las bronquiolitis de causa desconocida se encuentran la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, la bronquiolitis respiratoria y la panbronquiolitis difusa, que difieren importantemente de lo encontrado en nuestras pacientes, clínica y funcionalmente, ya que en ellas se encuentra frecuentemente un patrón restrictivo, disnea importante y evolución rápida a la gravedad (111). La bronquiolitis obliterante también puede estar asociada a otras entidades clínicas, habitualmente reumatológicas (112), no existentes en nuestras pacientes con NAIHL. La bronquiolitis obliterante (sin neumonía organizativa) que se puede presentar después de exposición a aguda a humos tóxicos es muy diferente a la evolución de nuestras pacientes, ya que tiene un cuadro inicial grave y los sobrevivientes tienen un pronóstico fatal a corto o mediano plazo (112). Otro tipo de bronquiolitis, también llamada enfermedad de vías aéreas pequeñas, se presenta con tos y expectoración crónicas, disminución de los flujos aéreos, predominantemente los de vías aéreas pequeñas, con DICO normal o baja e hipoxemia y Cor Pulmonale frecuentemente, con un patrón radiológico reticulonodular (113), todo lo cual se semeja mucho a lo encontrado en nuestras pacientes, sin embargo característicamente en éste tipo de bronquiolitis los volúmenes pulmonares son normales, a diferencia de lo que ocurrió en nuestras pacientes, en quienes estuvieron

aumentados. Por lo anterior se podría postular que algunas de nuestras pacientes cursaban con ésta entidad de mancha única, y probablemente muchas cursaban concomitantemente con ésta afección de vías aéreas pequeñas y EP al mismo tiempo.

4) Hipereactividad de las vías aéreas.- Con el asma como el prototipo de la limitación reversible al flujo aéreo. En el asma se encuentra un patrón funcional obstructivo, sin embargo a diferencia de los casos anteriores, no existe disminución de la DLCO, la hipoxemia se observa en los casos moderados o severos y la HAP no forma parte del cuadro clínico habitual. Varias de nuestras pacientes tuvieron un patrón funcional obstructivo, DLCO normal y criterios de reversibilidad de la obstrucción al administrar el broncodilatador, lo cual puede hacer pensar que fueran asmáticas. Sin embargo excepto por 2 pacientes, el resto tenían datos sugerentes de HAP que no es frecuente en asmáticos puros. Por otro lado el cuadro clínico de los pacientes no era el visto habitualmente en asmáticos con ataques de disnea y sibilancias y períodos de mejoría. Mas bien estamos ante un grupo de pacientes que en general tenían una alteración estable aunque podían tener exacerbaciones. En la edad avanzada, como la de nuestras pacientes, el asma habitual es la intrínseca que remedia muchas de las manifestaciones encontradas, aunque la característica clínica asmática es fácilmente identificable, y además el control es difícil y frecuentemente requiere de esteroides.

Los asmáticos con síntomas debidos al asma en general tienen una PC20 baja entre 0.06 y 2 mg/ml de Histamina o metacolina (en los normales es por arriba de 8 mg/ml), con una respuesta de tipo unimodal (114). En la mayoría de nuestras pacientes la PC20 no fue mayor a los

8 mg/ml durante la prueba de reto con Metacolina, lo cual las clasifica como grupo como hipereactoras bronquiales, no obstante es conocido que los pacientes con EPOC también cursan con hipereactividad bronquial, y el grado de la misma está en relación a la gravedad de la enfermedad (115), de manera que en la actualidad se han tratado de establecer diferencias entre EPOC y asma mediante la forma de las curvas de respuesta al fármaco empleado (Histamina o Metacolina) y mediante pruebas con hiperventilación isocápnic con aire helado (116-118), más que en la presencia o no de hipereactividad bronquial. En forma similar a lo que Mullen y cols. reportan en pacientes con EPOC (115), encontramos correlación entre el grado de obstrucción funcional medido a través del VEF_1 y la PC_{20} , lo cual puede reflejar la relación que guarda la hipereactividad bronquial con la inflamación y el calibre de las vías aéreas (115).

Aunque persisten muchas dudas en las relaciones entre la hipereactividad bronquial y la EPOC (119), se ha postulado por un lado que la hipereactividad bronquial puede producir un mayor deterioro de las PFR en los fumadores, lo cual podría tratar de aplicarse a nuestras pacientes (119). Es posible que las pacientes expuestas al humo de la leña que ingresaron a nuestro estudio, son las que tenían una mayor susceptibilidad dada por ésta hipereactividad bronquial. Por otro lado también se postula que la hipereactividad bronquial podría ser un reflejo de la sensibilidad ocasionada por la inhalación de humo a diversos agentes inhalados (119), sin embargo no encontramos correlación entre los valores de la PC_{20} y la intensidad de la exposición al humo de la leña en nuestras pacientes, no obstante la intensidad de la exposición medida por interrogatorio, como nosotros lo hicimos, tiene varias limitantes como se comentará más adelante.

Está pues por aclararse el papel que guarda la hiperreactividad bronquial en la génesis del daño pulmonar por el humo del cigarrillo y más aún por el de leña, aunque hay asociaciones incuestionables.

Se considera que una limitación severa al flujo aéreo con DICO normal puede indicar reversibilidad que se puede demostrar mediante la respuesta a la administración de un broncodilatador nebulizado. Un cambio hacia la mejoría entre un 15 a 25% respecto al valor basal, se considera reversibilidad leve de la obstrucción, entre 25 y 50% moderada, y mayor al 50% reversibilidad marcada (120). Esta reversibilidad se ha considerado necesaria para el diagnóstico de Asma, sin embargo puede observarse reversibilidad en otras entidades que cursan con obstrucción al flujo aéreo como en BC o Enfisema. En éstas patologías se observa habitualmente un menor grado de reversibilidad que el Asma (94,121). La reversibilidad se ha utilizado para separar el Asma del EPOC (117), aunque hay mucha superposición en ambas poblaciones y de hecho ambas patologías pueden coexistir (122,123); de hecho la correlación entre respuesta a broncodilatador y broncoconstricción es imperfecta (100).

En resumen, aunque algunas de nuestras pacientes con NAIHL se pueden definir como con BC no obstructiva (simple), y pocas con bronquitis asmática (109), la mayoría tuvo un patrón funcional obstructivo, con incremento de volúmenes pulmonares, flujos espiratorios bajos, hipoxemia y datos electrocardiográficos y/o radiológicos sugerentes de Hipertensión Arterial Pulmonar. Se encontró casi la mitad de los casos con disminución de la difusión de Monóxido de Carbono, y como grupo la distensibilidad pulmonar fue normal. Aún cuando la NAIHL en nuestras pacientes comparte muchas características funcionales con el EPOC

causado por tabaco, parece diferenciarse principalmente en una mayor prevalencia de HAP, y en las pruebas de distensibilidad y DICO. Por eso creemos que en una gran proporción de nuestras pacientes cursaba aislada o concomitantemente a la BC obstructiva o al EP, con una enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas pequeñas similar a la descrita por Macklem (113). Esta puede dar el patrón reticulonodular (sin el patrón en panal de abeja de la enfermedad intersticial avanzada) que apareció frecuentemente en nuestras enfermas. Es probable que la hipoxemia y la mayor frecuencia de datos sugerentes de HAP que observamos en éstas pacientes puedan estar relacionadas con alteraciones V/Q, ya que las mismas se han atribuido a obstrucción de las vías aéreas pequeñas en pacientes con BC, aun cuando las PFR no se encuentran muy alteradas (124).

Aunque con limitaciones, una de las ventajas de dar una prueba con broncodilatador es predecir el efecto terapéutico del mismo (120,125), y tener una guía racional para su administración (104). Los pacientes que ingresaron al protocolo del broncodilatador tuvieron una respuesta significativa al broncodilatador y mayor a la observada en sujetos sanos (70,126). La respuesta que obtuvimos en el grupo de pacientes con BC por tabaco es bastante similar a la reportada por Anthonisen en el mismo tipo de pacientes (127), y no hubo diferencia en nuestro estudio entre el grupo de tabaco y el de NAIHL en la respuesta medida en los 4 diferentes índices que utilizamos. La forma de medir la respuesta a un broncodilatador aún no está bien definida (100), ya que existen varios índices de respuesta, sin embargo nosotros decidimos utilizar los 3 índices que se recomiendan por la ATS (100), e incluir la diferencia (después menos antes) de los

valores predichos. Encontramos similitud en la respuesta independientemente del índice utilizado, y además que en nuestro estudio el índice que más fielmente reflejó los resultados de las pruebas estadísticas de ANOVA y t de "student", fue el cambio después menos antes del broncodilatador de los valores predichos. La correlación positiva que encontramos entre el grado de exposición de las pacientes con NAIHL y la respuesta al broncodilatador solamente se observó en uno de los índices de cambio y no fue importante, por lo que puede ser un hallazgo debido al azar. La correlación negativa encontrada en ellas entre el grado de obstrucción basal y la respuesta al broncodilatador también se observó en solo uno de los índices empleados y fue bastante significativa, lo cual probablemente refleja que las pacientes más obstruidas tienen una obstrucción "fija" secundaria a EP (131), a diferencia de lo que ocurre en pacientes respondedores al broncodilatador, en quienes la respuesta puede ser explicada en parte por el grosor de la pared bronquial (132).

En resumen encontramos en los pacientes con NAIHL una broncodilatación clínica y estadísticamente significativa, y similar a la de pacientes fumadores con EPOC, por lo que postulamos el uso de broncodilatadores como una opción terapéutica en éstos enfermos.

A diferencia de Pandey (34) que encontró asociación negativa entre el número de horas de exposición a la estufa por día y los valores de VEF_1 , en nuestro estudio no demostramos correlación entre la intensidad de la exposición al humo de la leña medida como horas-año y los valores de VEF_1 , y esto se puede deber a varios factores:

A) Nuestro poder para encontrar una correlación negativa significativa entre VEF_1 y tiempo de exposición al humo de la leña fue de 76% de

acuerdo a la fórmula obtenida de Zar para determinar poder en correlaciones (128), que es menor a la óptima.

B) La exposición al humo de leña medida por interrogatorio no refleja necesariamente la exposición real, la cual se puede determinar más confiadamente mediante monitores personales portátiles (129).

C) La composición exacta del humo (gases y partículas sólidas) y por tanto su nocividad, depende del tipo de material quemado, la temperatura, la humedad y la cantidad de oxígeno presente (130), y la concentración de los contaminantes depende del tipo de estufa utilizada, de la ventilación de la habitación,, la velocidad y dirección del viento, y de la altura del techo de la habitación donde se cocina entre otros factores (129). Carecemos de la mayoría de estos datos para esclarecer mejor la relación entre tipo de exposición y riesgo a la salud.

Por lo tanto, para determinar de manera precisa la existencia de correlación entre intensidad de la exposición al humo de la leña y alteraciones funcionales respiratorias, se tendría que incrementar el tamaño de la muestra y controlar por los factores mencionados.

El estudio anatomopatológico se realizó en otra población debido a las limitaciones éticas de realizar biopsia pulmonar a nuestras enfermas, sin embargo nos sirvió como un grupo útil para evaluar las alteraciones histológicas que pueden ocurrir en las fases avanzadas de la NAIHL. Tiene todas las limitaciones propias de un estudio retrolectivo, por lo que los resultados deben juzgarse tomando en cuenta éste aspecto. Por las razones previas y porque los casos de autopsia no contaban con PFR en la mayoría de las ocasiones, no

podemos extrapolar de manera exacta lo encontrado en casos de autopsia con lo observado en nuestras pacientes.

En el estudio patológico los hallazgos fueron muy similares en los grupos de NAHL y tabaco, encontrándose enfisema en casi todos los casos, que fue invariablemente del tipo centrilobulillar, que es el que se presenta en forma característica asociado a la inhalación de humo de cigarrillo (80,104). Esto apoyaría el papel del humo de la leña en la etiopatogénesis del EP de éstas pacientes. El daño vascular arterial fue frecuente, sin embargo llama la atención que en el estudio anatomopatológico no hubo diferencia ni en la presencia, ni en la gravedad del daño entre los grupos de tabaco y leña, por lo que basados en éste estudio, no podríamos sustentar que el daño vascular participe en forma importante en la hipertensión arterial pulmonar que se reporta en pacientes expuestas a humo de leña en algunos trabajos (52-54, 59). Los datos de BC, EP y la antracosis que observamos en los casos de autopsia, se han descrito tanto en animales de experimentación expuestos a humo de leña (28), como en autopsias (53), broncoscopias y biopsias transbronquiales (59) realizadas en pacientes similares a las nuestras.

La fibrosis se encontró solo a nivel septal y peribronquiolar, y se presentó en grados similares en ambos grupos. No se encontró ningún caso de fibrosis intersticial, lo que no concuerda con lo reportado en algunos estudios con animales de experimentación (26) y aún en pacientes (28, 43, 53, 59) expuestos al humo de la leña, en que se reporta fibrosis pulmonar intersticial, y ésto pudiera ser debido a varias causas: A) A que nosotros incluimos solo a pacientes con BC lo cual puede producir un sesgo de selección; no incluimos a pacientes con diagnóstico primario de alveolitis fibrosante debido a la

dificultad de establecer la diferencia entre idiopática y atribuible a la exposición al humo de leña, dado que, aunque algunos reportes asocian la fibrosis a la inhalación de humo (44), no se encuentra reconocida ampliamente como causa de la misma. B) A que en el presente estudio el patólogo estuvo cegado al factor de riesgo del EPOC, a diferencia de los estudios en donde se ha reportado fibrosis pulmonar en las pacientes expuestas al humo de la leña (28,59), en que no existió ceguera para el factor de riesgo, creando así la posibilidad de los sesgos de revisión del diagnóstico o de la prueba en esos estudios (96). C) A que los contaminantes emitidos durante la combustión dependen del tipo de madera utilizado (129,130), y por tanto los riesgos de desarrollar un daño patológico específico se encuentran relacionados a los mismos, así como a la susceptibilidad biológica del individuo expuesto, factores socioeconómicos y ambientales, que repercuten en la nutrición y adquisición de otros agresores pulmonares como infecciones, parásitos, tabaquismo pasivo, e inhalación de otras sustancias.

Por los hallazgos reportados por nosotros, no podemos equiparar la patología de nuestras pacientes con la de la neumoconiosis de los trabajadores del carbón (133), tal y como lo hicieron Sandoval y cols. (59), ya que especialmente la fibrosis pulmonar intersticial fue un dato faltante en nuestros casos de autopsia.

En el resto de los parámetros analizados en el material de autopsia, incluyendo las causas de muerte, tampoco encontramos diferencias entre fumadores y pacientes con exposición al humo de la leña, lo cual plantea la posibilidad que la NAIHL llega a ser lo suficientemente grave como para matar a éste tipo de enfermas.

Si en un momento dado se quisieran extrapolar los hallazgos del estudio anatomopatológico, con los clínicos y funcionales del estudio descriptivo, se debe tomar en cuenta que a excepción del EP, las alteraciones "in vivo" no siempre correlacionan con los hallazgos patológicos (80, 119, 121).

Lo que nosotros describimos es aplicable a pacientes vistos en un tercer nivel de atención a la salud, por lo que probablemente se trata de una parte del espectro de la enfermedad. Sin embargo nos pone en evidencia el tipo y magnitud del daño que existe en éstos enfermos, que parece ser en algunos aspectos similar al que ocurre en fumadores. Para aclarar lo que ocurre en la población expuesta se requiere de un estudio epidemiológico de campo, en diferentes lugares del país, que difieran en altitud, condiciones climáticas, y ambientales en general.

CONCLUSIONES

- 1- El cuestionario utilizado en nuestro estudio, es confiable para la recolección de datos tanto en pacientes con NAHIL, como con EPOC por tabaquismo (principalmente en el tipo y tiempo de exposición a sustancias inhaladas de riesgo para neumopatía).
- 2- Nuestras pacientes con NAHIL fueron todas mujeres, mayores de 50 años de edad, predominantemente de medio socioeconómico bajo y de áreas suburbanas o rurales.
- 3- El comportamiento clínico, radiológico, anatomopatológico y funcional (espirométrico y pletismográfico) de nuestras pacientes con NAHIL, es similar en muchos aspectos al observado en los pacientes con EPOC por tabaco.
- 4- Los datos radiológicos sugestivos de Hipertensión arterial pulmonar fueron más frecuentes en los pacientes con NAHIL que en los pacientes con EPOC por tabaco.
- 5- La respuesta al Salbutamol nebulizado en las pacientes con NAHIL es significativa y comparable a la de los pacientes con Bronquitis Crónica por tabaquismo.

REFERENCIAS

- 1- Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinics in Chest Medicine. Vol. 11, No. 3, Sep. 1990.
- 2- Pedreira FA, Guandolo VL, Feroli FF. Involuntary smoking and incidence of respiratory illness during the first year of life. Pediatrics 1985; 75:594-7.
- 3- Yue C, Wanxian L, Shunzhang Y. Influence of passive smoking on admissions for respiratory illness in early childhood. Br Med J. 1986; 293:303-6.
- 4- Hirayama T. Non smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer. Br Med J 1981; 282:183-5.
- 5- Miller GH. Cancer, passive smoking and nonemployed and employed wives. West J Med 1984; 140:632-5.
- 6- Sanet JM, Marbury MC, Spengler JD. Health effects and sources of indoor air pollution. Part I. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1486-1508.
- 7- Ambriz GJ, Romero-Paredes RH. Ahorro de energía: Retos y oportunidades. Area de Ingeniería en recursos energéticos. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Resumen de trabajo presentado en la primera Reunión Internacional sobre Energía y Medio Ambiente en el Sector Residencial en la Facultad de Ingeniería. UNAM. Diciembre de 1991.
- 8- Cervantes J, et. al. End use oriented energy strategies for México. Global Workshop on End-use oriented energy strategies. Sao Paulo, Brasil. 1984.
- 9- Masera A, de Buen O, Friedmann R. Consumo residencial de energía en México: Estructura, impactos ambientales y potencial ahorro. Energy and resources group. Universidad de California, Berkeley, CA. Resumen de trabajo presentado en la primera Reunión Internacional sobre Energía y Medio Ambiente en el Sector Residencial en la Facultad de Ingeniería. UNAM. Diciembre de 1991.
- 10- Palacios GE. Demanda de energía rural. Secretaría de Energía, Minas e Industria Paraestatal. Subsecretaría de Energía. Subdirección de Fuentes Alternas de Energía. Octubre de 1991. Trabajo presentado en la primera Reunión Internacional sobre Energía y Medio Ambiente en el Sector Residencial en la Facultad de Ingeniería. UNAM. Diciembre de 1991.
- 11- Navia AJ. Grupo Interdisciplinario de Tecnología Rural Apropriada. Estufas Mejoradas: Programa de difusión en Cherán Atzicuirin. Resumen de trabajo presentado en la primera Reunión Internacional sobre Energía y Medio Ambiente en el Sector Residencial en la Facultad de Ingeniería. UNAM. Diciembre de 1991.
- 12- Mendoza Y, Macías P. Oferta de combustibles y política de precios. Secretaría de Energía, Minas e Industria Paraestatal. Resumen de trabajo presentado en la primera Reunión Internacional sobre Energía y Medio Ambiente en el Sector Residencial en la Facultad de Ingeniería. UNAM. Diciembre de 1991.
- 13- Udall KM, Stevens T, Gibbons HJ. Wood use. U.S. competitiveness and technology. Volume 2. Technical report. U.S. Office of Technology assesment, Washington D.C. Nov. 1984.
- 14- De Koning H. W., Smith K. R., & Last J. M. Biomass fuel combustion and health. Bulletin of the World Health Organization, 63(1):11-26, 1985.

- 15- Cooper AJ. Environmental impact of residential wood combustion emissions and its implications. *Journal of the air pollution control association*, 30(8):855-61, 1980.
- 16- Moschandreas J, Demetrios, Zabransky Joseph, Jr., and Rector Harry E. The effects of Woodburning on the indoor residential air quality. *Environment International*, 4:463-468, 1980.
- 17- Sexton K, Spengler DJ, and Treitman DR. Effects of residential wood combustion on indoor air quality: A case study in Waterbury, Vermont. *Atmospheric Environment* 18(7):1371-1383, 1984.
- 18- Traynor GW, Apte MG, Carruthers AR, Dillworth, JF, Greenwood DP, and Gundel AL. Indoor air pollution due to emissions from wood-burning stoves. Lawrence Berkeley Laboratory. University of California. Apr. 1985.
- 19- Cleary JG, Blackburn BR. Air pollution in native huts in the highlands of New Guinea. *Arch. Environ. Health*. 1968; 17:785-94.
- 20- Dary O, Pineda O, Belizán J. Carbon Monoxide contamination in dwellings in poor rural areas of Guatemala. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* 1981; 26:24-30.
- 21- Aggarwal AL, et. al. Assessment of exposure to benzopyrene in air for various population groups in Ahmedabad. *Atmospheric Environment*. 1982; 4:867-70.
- 22- Smith RK, Aggarwal AL, and Dave MR. Air pollution and rural biomass fuels in developing countries: A pilot village study in India and implications for research and policy. *Atmospheric Environment* 17(11):2343-2362, 1983.
- 23- Kramlich WE, Pearson AM, Tauber FW. *Processed Meats*. Avi Publishing, Co., Westport CT. 1973.
- 24- Potthast K, Eichner R, Fischer K. Humo Líquido. Su aplicación para el tratamiento superficial de productos cárnicos. *Fleischwirtsch, español*. 1986; 1:27-33.
- 25- Alfheim I, and Ramdhal T. Contribution of wood combustion to indoor air pollution as measured by mutagenicity in Salmonella and polycyclic aromatic hydrocarbon concentration. *Environmental Mutagenesis* 6:121-30 1984.
- 26- Hytonen S, Alfheim I, and Sorsa M. Effect of emissions from residential wood stoves on SCE induction in CHO cells. *Mutation Research*, 118:69-75, 1983.
- 27- Fick B, Robert, Jr., Paul S. Ealine, Merrill W. William, Reynolds Y. Herbert, and Loke OS Jacob. Alterations in the antibacterial properties of Rabbit Pulmonary Macrophages exposed to wood smoke. *Am Rev Respir Dis*. 129:78-81, 1984.
- 28- Restrepo J., Reyes P., De Ochoa P., Patiño E. Neumococicosis por inhalación del humo de leña. *Acta Medica Colombiana* 8:191-204, 1983.
- 29- Haponik EF, Munster AM. Diagnosis, impact and classification of inhalation injury. In: Haponik EF and Munster AM. *Respiratory Injury. Smoke inhalation and burns*. McGraw-Hill, Inc. 1990:17-46.
- 30- Thorning DR, et. al. Pulmonary responses to smoke inhalation: Morphologic changes in rabbits exposed to pine wood smoke. *Hum. Pathol.* 1982; 13:355-64.
- 31- Nieman GF, et. al. Wood smoke inhalation increases pulmonary microvascular permeability. *Surgery*. 1989; 105:481-7.
- 32- Wong KL, Stock MF, Malek DE, and Alarie Y. Evaluation of the pulmonary effects of wood smoke in Guinea Pigs by repeated CO2 challenges. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 75:69-80, 1984.
- 33- Detels R, et. al. The UCLA population studies of COR: X. A cohort study of changes in respiratory function associated with chronic

- exposure to SO_x, NO_x, and Hydrocarbons. *Am. J. Public Health.* 1991;81:350-59.
- 34- Pandey MR, Regmi HN, Neupane RP, Gautam A, Bhandari DP. Domestic smoke pollution and respiratory function in rural Nepal. *Tohri J Exp Clin Med* 1985; 10:471-81.
 - 35- Master KM. Air pollution in New Guinea. Cause of chronic pulmonary disease among stone-age natives in the highlands. *JAMA* 1974; 228:1635-5.
 - 36- Anderson HR. Respiratory abnormalities, smoking habits and ventilatory capacity in a highland community in Papua New Guinea: prevalence and effect on mortality. *INT J Epidemiol* 1979; 8:127-35.
 - 37- Woolcock J. Ann, Blackburn C.R.B., Freeman M.H., Zylstra W, and Spring R.S. Studies of Chronic (Nontuberculous) Lung Disease in New Guinea Populations. *Am Rev Resp Dis.* 102:575-590,1970.
 - 38- Jones HL. COPD in women in developing countries. *Chest.* 1974;65(8):704.
 - 39- Pandey MR. Prevalence of Chronic Bronchitis in a rural community of the hill region of Nepal. *Thorax.* 1984;39:331-36.
 - 40- Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the hill region of Nepal. *Thorax* 1984 ; 39:337-339.
 - 41- Anderson HR. Chronic lung disease in the Papua New Guinea highlands. *Thorax.* 1979;34:647-53.
 - 42- Lowry S, Bynum WF. Housing and Health. 1st ed. British Medical Journal. Great Britain:Latimer Trend & Company Ltd, Plymouth. 1991:14-21.
 - 43- Ramage JE, Roggli VL, Bell DV, Piantadosi CA. Interstitial lung disease and domestic wood burning. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;137:1229-32.
 - 44- Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptoenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Mr. Med. J.* 1990;301:1015-7.
 - 45- Dhar SN, Pathania AGS. bronchitis due to biomass fuel burning in north India: "Gujjar Lung", an extreme effect. *Seminars in Respiratory Medicine.* 1991;12(2):69-74.
 - 46- Pierson WE, Koenig JQ, Bardana EJ. Potential adverse health effects of wood smoke. *West J. Med.* 1989;151:339-42.
 - 47- Kossove D. Smoke filled rooms and lower respiratory disease in infants. *A Afr Med J* 1982; 61:622-4.
 - 48- Honicky RE, Akpon CA, Osborne JS. Infant respiratory illness and indoor air pollution from a woodburning stove. *Pediatrics* 1983; 71:126-8.
 - 49- Honicky RE, Akpon CA, Osborne JS. Symptoms of respiratory illness in young children and the use of wood-burning stoves for indoor heating *Pediatrics* 1985; 75:587-593.
 - 50- Anderson HR. Respiratory abnormalities in Papua New Guinea children: the effects of locality and domestic wood smoke pollution. *Int J Epidemiol* 1978; 7:63-72.
 - 51- Tuthill RW. Woodstoves, formaldehyde, and respiratory disease. *Am J Epidemiol* 1984; 120:952-5.
 - 52- Pandey MR, Basnyat B, Neupane RP. Chronic bronchitis and cor pulmonale in Nepal. A scientific epidemiological study. *Mrigendra Medical Trust, Kathmandu, Nepal.* 1988.
 - 53- Padmavati S, Pathak SN. Chronic cor pulmonale in Delhi. *Circulation.* 1959; 20:343-52.

- 54- Padmavati S, Joshi B. Incidence and etiology of chronic cor pulmonale in Delhi: a necropsy study. Diseases of the chest. 1964; 46:457-63.
- 55- Woolcock AJ, Blackburn CRB. Chronic lung disease in the territory of Papua and New Guinea-an epidemiological study. Aust. Ann. Med. 1967;16:11-19.
- 56- Rubio MH. Informe de labores 1920-1921. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud.
- 57- Melchum L., Garcia L, Sansores R., Pérez-Padilla R. Factores de riesgo asociados a la bronquitis crónica y a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *rev Neurol Cir Torax (Mex)* 1983.
- 58- Sansores R, Selman M, Barquin MC, Pérez Padilla P, Rubio MH. Firewood smoke as a possible cause of chronic bronchitis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1990;3(2):125-27.
- 59- Sandoval J, Salas J, Martínez-Guerra ML, et. al. Pulmonary arterial hypertension and cor pulmonale associated with chronic, domestic, woodsmoke inhalation. *Chest*. 1992. En prensa.
- 60- Santhire A, Briton JR, Cookson B, et. al. High-dose inhaled Albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:850-55.
- 61- Maquire C, Emirgil C. Bronchodilator and side effects of different modes of administration of Metaproterenol: Inhaled, oral, and in combination. *Am J Med Sci* 1986; 291(3):163-74.
- 62- Berger R, Smith D. Acute Postbronchodilator changes in Pulmonary function parameters in patients with chronic airways obstruction. *Chest* 1988; 93(3):541-53.
- 63- Marangio E, Pesci A, et. al. Clinical Physiological data on de bronchodilator effect of Duvent versus Salbutamol in Chronic Obstructive Lung Disease. *Respiration* 1986; 50(2):165-68.
- 64- Tashkin D, Ashutosh K, et. al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator Ipratropium Bromide with Metaproterenol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med* 1986; 81(5A):81-88.
- 65- Marin J, Serrera E, Vergara P, et al. Bronchodilator effect of the association Ipratropium Bromide plus Fenoterol (Low doses) versus Terbutaline and Salbutamol in Bronchitic patients. *Respiration* 1986; 50(2):276-79.
- 66- Ferris B. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis (Suppl)* 118:1-120, 1978.
- 67- NIH consensus Development Panel on the Health Implications of Obesity: Health Implications of Obesity. *Ann Intern Med* 1984;151:103.
- 68- Ples IA. Response to bronchodilators. In: Zarins LP, Clausen JL. Pulmonary Function testing guidelines and controversies. *Cross and Stratton, Inc.* 1984:215-225.
- 69- Watanabe S, Renzetti AD, et. al. Airway Response to a Bronchodilator Aerosol. Normal Human Subjects. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:530-37.
- 70- Sourk LR, Nugent KM. Bronchodilator Testing: Confidence Intervals Derived from Placebo Inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:153-57.
- 71- Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to Isoproterenol in a General Population Sample. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:855-61.
- 72- Skinner C, Palmer KH. Changes in specific airways conductance and FEV1 after a bronchodilator in normal subjects and patients with airway obstruction. *Thorax* 1974;29:574-77.

- 73- Fairshter RD and Wilson AF. Response to inhaled metaproterenol and Isoproterenol in asthmatic and normal subjects. Chest 1980;78:1:44-50.
- 74- Sobol B, Emirgil C, et. al. The response to isoproterenol in normal subjects and subjects with asthma. Am Rev Respir Dis 1973;109:290-92.
- 75- Stolley P, Strom B. Sample Size Calculations for Clinical Pharmacology studies. Ann Intern Med 1983;99:24A-51.
- 76- Tammeling GJ, Quanjer PHH, Oxhoj H, et. al. European Community for Coal and Steel. Standardization of Lung Function Tests. Bull. Europ. Physiopath. Resp. 1983, 19 (suppl. 5), 1-94.
- 77- American Thoracic Society. Single breath monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Am. Rev. Respir. Dis. 1987;136:1255-1257.
- 78- Ramsdell JW. Preparation and handling of Metacholine Chloride testing solutions. Am. Rev. Respir. Dis. 1983;127:350-51.
- 79- Pérez-Padilla JR. Manual de Procedimientos del laboratorio de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- 80- Thurlbeck WM. Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinics in Chest Medicine. 1990;11(3):389-403.
- 81- American Thoracic Society Standardization of spirometry-1997 update. Am. Rev. Respir. Dis. 1997;136:1285-1298.
- 82- Arritmias cardíacas. Introducción a su diagnóstico y tratamiento. Mario Shapiro. Jesús Martínez. 3a. Edición. 1989. Ed. Méndez Oteo.
- 83- Electrocardiografía Práctica. Lesión, trazado e interpretación. Dale Dubin. 3a. Edición. 1976. Ed. Interamericana.
- 84- Manual Clínico de Electrocardiografía. Mark E. Silverman, Willis Hurst y Robert Myebug. 1a Edición. 1985. Ed. Mc Graw-Hill.
- 85- Fraser, Paré, Faré, Fraser. Glossary. Roentgenologic signs in the diagnosis of chest disease. In: Fraser, Paré, Faré, Fraser. Diagnosis of diseases of the chest. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA. 1988:459-63.
- 86- Klemper MS, Feinstein AR. The biostatistics of concordance. Clin. Pharmacol. Ther. 1981;29(1):111-23.
- 87- Lupi E, Dumont C, Tejada MV, Horwitz S, and Gallana F. A radiologic index of Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 1975;68:28-31.
- 88- Pennock BE, Cottrell JJ, Rogers RM. Pulmonary function testing. What is "normal"? Arch. Intern. Med. 1983;143:2123-27.
- 89- Ruiz-Argüelles GJ, Sánchez-Medall L, Loria A, Piedras J, Córdova MS. Red cell indices in normal adults residing at altitudes from sea level to 2670 meters. Am. J. Hematol. 1980;8:265-71.
- 90- Pérez Martínez SG, Pérez-Padilla JR. Valores gasométricos en sujetos sanos reportados en la población mexicana: Revisión y análisis. Rev. Invest. Clin. 1992. en prensa.
- 91- Mendoza A, Vargas MHB, Pérez-Padilla JR. Valores de gasometría arterial en habitantes sanos de una población a 1489 metros de altitud. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. 1990;3(3):177-79.
- 92- Schmidt CD, Dickman ML, Gardner RM, Brough FK. Spirometric standards for healthy elderly men and women. Am Rev Respir Dis 1973;108:933-39.
- 93- Ayer LH. Carbon monoxide diffusing capacity. In: Wilson AF. Pulmonary function testing indications and interpretations. Grune and Stratton. Orlando FL. 1985:137-152.

- 94- Miller A. Patterns of Impairment. In Miller A. Pulmonary Function tests. A guide for the student and house officer. Grune and Stratton, Inc. Orlando, FL. 1987. 151-182.
- 95- Zar JH. Power and sample size in comparing two proportions. In: Zar JH. Biostatistical Analysis. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, N.J. 1984:397-400.
- 96- Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. N. Engl. J. Med. 1978;299:926-30.
- 97- Busch DC, Landis JR, Higgins IT, Gilson JC, Jones RN. An application of Kappa-type analyses to interobserver variation in classifying chest radiographs for pneumoconiosis. Statistics in Medicine. 1984;3:73-83.
- 98- Cochrane AL, Garland LH. Observer error in the interpretation of chest films. An international investigation. Lancet. 1952;263:505-509.
- 99- Morán O, Pérez-Padilla JR. Control de Calidad y estandarización en laboratorios de fisiología pulmonar de la ciudad de México. Tesis de Medicina Interna. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. Octubre de 1991.
- 100- American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. Am. Rev. Respir. Dis. 1991;144:1202-18.
- 101- Altman DG, Gardner MJ. Calculating confidence intervals for regression and correlation. In: Altman DG, Gardner MJ (eds). Statistics with confidence. Confidence intervals and statistics guidelines. British Medical Journal. Tavistock square, London. 1989:34-49.
- 102- Pérez-Padilla JR. Pruebas de funcionamiento respiratorio: Limitaciones y falacias. Conceptos generales, "normalidad", valores de referencia, variación intra-individual y utilidad diagnóstica. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. 1989;2(1):56-59.
- 103- Kryger M, Al-Jalich F, Reeves JT, Grover RF. Diagnosis of airflow obstruction at high altitude. Am Rev. Respir. Dis. 1978;117:1035-58.
- 104- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1987;36(1):225-45.
- 105- Zarins LP. Closed circuit helium dilution method of lung volume measurement. In: Zarins LP, Clausen JL. Pulmonary Function testing guidelines and controversies. Grune and Stratton, Inc. 1984:129-142.
- 106- Zarins LP, Clausen JL. Body plethysmography. In: Zarins LP, Clausen JL. Pulmonary Function testing guidelines and controversies. Grune and Stratton, Inc. 1984:142-156.
- 107- Morris JF. Spirometry in the evaluation of pulmonary function. West J. Med. 1976;125:110-118.
- 108- Sharpe IK, Tomashofsky JF. The physician's role in the evaluation of disability due to pulmonary disease.
- 109- Bates D. Syndromes of chronic airflow obstruction. In: Bates D. Respiratory function in disease. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA. 1989:172-187.
- 110- Paré PD, Brooks LA, Bates J, et. al. Exponential analysis of the lung pressure volume curve as a predictor of pulmonary Emphysema. Am. Rev. Respir. Dis. 1982;126:54-61.

- 111- Stauffer JL. Pulmonary Diseases. In: Shroeder SA, Krupp MA, Tierney LM, McPhee SJ. Current medical diagnosis and treatment 1991. Appleton and Lange. Norwalk, Connecticut. 1991:149-221.
- 112- King TE. Bronchiolitis Obliterans. Review. Lung 1989;167:69-93.
- 113- Macklem PT, Thurlbeck WM, Fraser RG. Chronic Obstructive Disease of small airways. Ann. Intern. Med. 1971;74:167-77.
- 114- Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. Measurement of responsiveness to inhaled histamine using FEV₁: comparison of PC20 and threshold. Thorax 1983;38:523-26.
- 115- Mullen JB, Wiggs BR, Wright JL, Hogg JC, Paré PD. Nonspecific airway reactivity in cigarette smokers. Relationship to airway pathology and baseline lung function. Am Rev Respir Dis 1986;133:120-25.
- 116- Sterk PJ, Bel EH. The shape of the dose-response curve to inhaled bronchoconstrictor agents in Asthma and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am Rev. Respir. Dis. 1991;143:1433-1437.
- 117- Woolcock AJ, Anderson SD, Peat JK, et. al. Characteristic of Bronchial hyperresponsiveness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1991;143:1438-43.
- 118- O'Byrne PM, Ramsdale EH, Hargreave F. Isocapnic hyperventilation for measuring airway hyperresponsiveness in Asthma and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1991;143:1444-45.
- 119- O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. State of the Art. Am. Rev. Respir. Dis. 1989;140:225-252.
- 120- Fairshter RD. Response to bronchodilators. In: Wilson AF. Pulmonary Function Testing. Indications and Interpretations. Grune and Stratton, Inc. Orlando, FL. 1985:45-56.
- 121- Miller A. Bronchodilator and provocative tests. In: Miller A. Pulmonary Function tests. A guide for the student and house officer. Grune and Stratton, Inc. Orlando, FL. 1987. 183-197.
- 122- Gros MJ. COPD: a disease of reversible airflow obstruction. A. Rev. Respir. Dis. 1986;133:725-6.
- 123- Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate Asthma from Chronic Bronchitis: a statistical approach. Eur Respir J. 1989;2:497-505.
- 124- Anthonisen NR, Bass H, Oriol A, et. al. Regional lung function in patients with chronic bronchitis. Clin. Sci. 1968;35:495-511.
- 125- Ries AL. Response to bronchodilators. In: Clausen JL, Zarins LP (eds). Pulmonary function testing. Guidelines and controversies. Grune and Stratton, Inc. London. 1984:215-25.
- 126- Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to bronchodilator. Epidemiological considerations. Am Rev Respir Dis 1988;138:317-20.
- 127- Anthonisen NR, Wright EC and the IPPB trial group. Bronchodilator response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am Rev Respir Dis. 1986;133:814-19.
- 128- Zar JH. Simple Linear correlation. In: Zar JH. Biostatistical Analysis. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, N.J. 1984:306-27.
- 129- Smith K (ed). Biofuels, air pollution, and health. A global review. Plenum Press, New York. 1987.

- 130- Crapo RO. Causes of respiratory injury. In: Haponik EH, Munster AM (eds). Respiratory Injury. Smoke inhalation and burns. McGraw-Hill, Inc. 1990:47-60.
- 131- Naqai A, West WW, Thurlbeck WM. The national institutes of health intermittent positive-pressure breathing trial: Pathology studies. II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory air-flow obstruction. Am. Rev. Respir. Dis. 1985;132:946-53.
- 132- Paré PD, Wigas DR, James A, Hogg JC, Boskon C. The comparative mechanics and morphology of airways in Asthma and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1991;143:1189-93.
- 133- Kleinerman J, Green F, Harley RA, et. al. Pathology standards for Coal Workers' Pneumoconiosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 1979;103:375-85.

ANEXO I

HOJA DE PREGUNTAS HUMO DE LEÑA

NOMBRE _____ SEXO _____ EDAD _____ FECHA _____
 PESO _____ TALLA _____ FECHA DE NACIMIENTO _____
 LUGAR DE NACIMIENTO _____ DONDE VIVE _____
 AÑOS VIVIENDO _____ AÑOS COMPLETOS EN LA ESCUELA _____
 INGRESO MENSUAL PROMEDIO EN PESOS Y % DEL SALARIO MINIMO _____
 PERSONAS DEPENDIENTES DE ESE INGRESO _____ PESOS/PERSONA _____
 PERSONA QUE DIO LA INFORMACION (NIÑOS) _____
 NUMERO DE REGISTRO _____ CLASIFICACION SE _____
 VEF1 (ml) _____ % _____ CVF _____ % _____ VEF1/CVF _____
 ENTREVISTADOR _____

- 1- Edad del niño menor viviendo en la misma casa
- 2- Cuantas personas duermen en el mismo cuarto
- 3- Cuantas personas duermen en la misma cama
- 4- Alguna de las personas que duermen en el mismo cuarto
fuma regularmente
- 5- Cuantas recamaras hay en la casa (sin contar baños)
- 6- Cuantas personas viven en la misma casa
- 7- Animales viviendo en la misma casa
 - a- perro
 - b- gato
 - c- palomas
 - d- pajaros
 - e- otros (especificar)

TOS

- 8a- ESTA USTED TOSIENDO TODO EL DIA?
(se cuenta la tos con el primer cigarrillo o al salir de casa, incluir gerraapeo para limpiar la garganta o la nariz)
Si la respuesta es SI, brincarse a la pregunta 8e

- b1- TOSE UD. TANTO COMO 4 a 6 VECES AL DIA?
- b2- TOSE UD. ASI 4 o MAS DIAS DE LA SEMANA?
- c- TOSE A PRIMERA HORA EN LA MANANA O AL DESPERTARSE?
- d- TOSE ALGUNA VEZ EN EL RESTO DEL DIA O DE LA NOCHE?
Solo alguna de la a-d es si
- e- TOSE ASI LA MAYOR PARTE DE LOS DIAS POR 3 MESES
CONSECUTIVOS DURANTE EL AÑO.
- f- POR CUANTOS AÑOS HA TENIDO ESTA TOS (número de años)

FLEMAS

- 9a- SACA UD. FLEMA O GARGAJOS DE SUS PULMONES TODO EL DIA
(Se cuenta flema que se traga, flema con el primer cigarrillo o al salir de la casa, contar flema de la nariz)
si la respuesta es si, brincarse a la 9e.
- b- SACA FLEMAS AL MENOS 2 VECES AL DIA, 4 O MAS DIAS DE LA SEMANA?
- c- SACA FLEMAS AL LEVANTARSE O AL DESPERTARSE EN LA MANANA?
- d- SACA FLEMAS EN EL RESTO DEL DIA O EN LA NOCHE?
- e- SACA FLEMAS ASI LA MAYOR PARTE DE LOS DIAS POR 3 MESES
CONSECUTIVOS DURANTE EL AÑO?
- f- POR CUANTOS AÑOS HA TENIDO ESTOS PROBLEMAS CON FLEMAS

14a Ha fumado marihuana regularmente (>400 cigarrillos)

- b- A que edad comenzo a fumar marihuana regularmente
- c- si ha dejado por completo de fumar, a que edad lo hizo
- d- Todavía fuma
- e- En promedio, en todo el tiempo que na fumado cuantos se ha fumado por semana

COMBUSTIBLE PARA COCINAR Y CONDICIONES DE LA VENTILACION

15a Que se utiliza actualmente en su casa para cocinar
 Carbón Leña gas electricidad
 petroleo otros (especificar)
 15b desde cuando _____

CARBON VEGETAL

16a- Ha cocinado con carbón por más de 6 meses en su vida

b- Por cuanto tiempo en total cocino con carbón (años)

b1- de que edad a que edad

c- Ventilación en la cocina

c1 cocina exterior

c2 Ventanas

c3 Tiro

c4 Paredes con hendiduras

c5 Otra

d- Aspecto de la cocina al cocinar

d1 Humo visible la mayor parte del dia

d2 Humo al cocinar

d3 Humo al encender el fuego

d4 Tizne

d5 Sin tizne

d6 sin humo

e- Cocinaba en el mismo cuarto que dormian

f- MOLESTIAS DEL ENTREVISTADO AL COCINAR

f1 irritacion, ardor o lagrimas en los ojos

f2 Moqueo de la nariz

f3 Estornudos

f4 Silbidos en el pecho

f5 Tos

g- Horas al dia expuesto al humo

g1 <2, g2 2-4 g3 >4-6 g4 >6-8 g5 >8

LEÑA

17a Ha cocinado con leña por más de 6 meses en su vida

b- Por cuanto tiempo en total cocino con leña (años)

b1- de que edad a que edad

c- Que utiliza como leña, que quema

d Ventilación en la cocina

d1 cocina exterior

d2 Ventanas

d3 Tiro

d4 Paredes con hendiduras

d5 Otra

e- Aspecto de la cocina al cocinar

e1 Humo visible la mayor parte del dia

e2 Humo al cocinar

e3 Humo al encender el fuego

e4 Tizne

e5 Sin tizne

e6 sin humo

f- cocinaba en el mismo cuarto que dormian

g- MOLESTIAS DEL ENTREVISTADO AL COCINAR
 g1 Irritación, ardor o lagrimeo en los ojos

g2 Moqueo de la nariz
 g3 Estornudos
 g4 Silbidos en el pecho
 g5 Tos

h- Horas al día expuesto al humo de leña
 h1 <2, h2 2-4 h3 >4-6 h4 >6-8 h5 >8

GAS

18a Ha cocinado con gas por más de 6 meses en su vida

b- Por cuanto tiempo en total cocino con gas (años)

b1- de que edad a que edad

c-Ventilación en la cocina

c1 cocina exterior
 c2 Ventanas
 c3 Tiro
 c4 Paredes con hendiduras
 c5 Otra

d- Cocinaba en el mismo cuarto que dormían

e- MOLESTIAS DEL ENTREVISTADO AL COCINAR

e1 Irritación, ardor o lagrimeo en los ojos

e2 Moqueo de la nariz

e3 Estornudos

e4 Silbidos en el pecho

e5 Tos

f- Horas al día expuesto a la estufa prendida

f1 <2, f2 2-4 f3 >4-6 f4 >6-8 f5 >8

PETROLEO

19a Ha cocinado con petroleo por más de 6 meses en su vida

b- Por cuanto tiempo en total cocino con petroleo (años)

b1- de que edad a que edad

c-Ventilación en la cocina

c1 cocina exterior
 c2 Ventanas
 c3 Tiro
 c4 Paredes con hendiduras
 c5 Otra

d- Aspecto de la cocina al cocinar

d1 Humo visible la mayor parte del día

d2 Humo al cocinar

d3 Humo al encender el fuego

d4 Tizne

d5 Sin tizne d6 sin humo

e- Cocinaba en el mismo cuarto que dormían

f- MOLESTIAS DEL ENTREVISTADO AL COCINAR

f1 Irritación, ardor o lagrimeo en los ojos

f2 Moqueo de la nariz

f3 Estornudos

f4 Silbidos en el pecho

f5 Tos

g- Horas al día expuesto a una hornilla prendida

g1 <2, g2 2-4 g3 >4-6 g4 >6-8 g5 >8

PREGUNTAS PARA LOS CASOS DE BC Y EPOC (NO PARA CONTROLES)

20a- HA SACADO FLEMAS CON SANGRE O TOSIDO CON SANGRE?
EPISODIOS DE TOS Y FLEMAS

- b- Ha tenido episodios con (aumento de) tos y flemas que duren por 3 o más semanas cada año? (si tiene tos o flemas habituales la pregunta es aumento)
- c- Por cuantos años ha tenido un episodio de esos al menos en un año

SIBILANCIAS

21a- Ha oído o tenido alguna vez silbidos o chiflidos en el pecho?
Alguna vez le ha silbado o chiflado el pecho al respirar?

- a1- Cor un catarro o gripa?
- a2- A veces aún sin catarro o gripa
- a3- La mayoría de los días o de las noches
 - b- Por cuantos años ha tenido silbidos en el pecho
 - b1- de que edad a que edad
 - c- Tuvo alguna vez silbidos en el pecho acompañados de dificultad para respirar o falta de aire?
 - d- A que edad tuvo por primera vez silbidos en el pecho con dificultad para respirar?
 - c- Ha tenido usted en dos o más ocasiones silbidos en el pecho y dificultad para respirar?
 - f- Ha necesitado medicinas o tratamiento para esos episodios de silbidos y falta de aire?

DISNEA, FALTA DE AIRE, DIFICULTAD PARA RESPIRAR

22a Si hay impedimento para caminar por motivos que no sean pulmonares o cardiacos, describa la condición y pase a la pregunta 23.

*En la hoja de respuestas anote el subinciso apropiado de b, SOLO SI LA RESPUESTA ES POSITIVA.

- b1 Le falta el aire, o siente dificultad para respirar, si camina aprisa en lo parejo?
- b2 si camina una subida ligera?
- b3 Tiene que caminar más lento que personas de su misma edad debido a falta de aire o dificultad para respirar?
- b4 Tiene que detenerse de vez en cuando a calmar la respiración caminando en lo plano a su propio paso?
- b5 Se tiene que detener a calmar la respiración después de caminar 50 metros (1 cuadra), o pocos minutos, en lo parejo?
- b6 Tiene falta de aire al vestirse, peinarse o bañarse, o la falta de aire le impide salir de su casa?

ENFERMEDADES DEL TORAX, BRONQUITIS (CHEST COLDS)

- 23a Si tiene una gripa, se acompaña más de la mitad de las veces de bronquitis (tos y flemas?)
 - b En los últimos tres años ha tenido alguna enfermedad de los bronquios o de los pulmones que le haya evitado trabajar y haya tenido que quedarse en casa o en cama?
 - c En los últimos 3 años, cuantos ataques de bronquitis con (aumento de las) flemas tuvo, que le durarán una semana o más?

ENFERMEDADES ANTERIORES

- 24a Tuvo algun problema de los pulmones o de los bronquios antes de los 16 años?
- b Ha tenido alguna vez alguno de los siguientes problemas?
- b1- Bronquitis
- b2 Fue confirmado por un doctor
- b3 Que edad tenia cuando le paso por primera vez
- b4 Cuantos ataques de bronquitis ha tenido en su vida
a-<5 b- 5-10 c>10
- b5 tuvo bronquitis frecuentes antes de los 10 años
- c c1 Neumonia, pulmonia o bronconeumonia
- c2 Confirmando por un medico
- c3 Que edad tenia cuando le paso por primera vez
- d d1 catarros alergicos
- d2 Confirmando por un medico
- d3 Que edad tenia cuando le paso por primera vez
- e e1 Tuberculosis
- e2 Confirmando por un medico
- e3 Que edad tenia cuando le paso por primera vez
- f1 Ha tenido usted asma bronquial
- f2 la tiene todavia
- f3 fue confirmada por un medico
- f4 a que edad comenzo
- f5 Si ya no la tiene, a que edad desaparecio
- g1 Ha tenido usted alguna otra enfermedad de los pulmones
- g2 especificar
- h1 Ha sido operado del torax o de los pulmones
- h2 especificar
- i1 Ha tenido golpes o accidentes en el torax
- i2 especificar

HISTORIA FAMILIAR

- 25 Alguno de sus padres (naturales) tuvo alguna de las siguientes enfermedades pulmonares (dicho por un medico)

DATOS DE ENFERMEDAD NASAL, ALERGIA NASAL, SINUSITIS Y REFLUJO GASTROESOFAGICO.

- 26 a- Tiene usted escurrimiento de moco o flema hacia la garganta? (Moco o flema que siente que escurre de su nariz a su garganta y que tiene que tragar?).
- b Cual es el color habitual de ese moco o flema? 1- verde 2- amarillo
3- blanco 4- transparente 5- no lo he visto.
- 27a- Padece con frecuencia de comezón en la nariz ó tiene que rascarse
o tallarse la nariz con frecuencia?
- b- Ha llegado a tener comezón en la garganta?
- c- Ha llegado a tener episodios de estornudos repetidos sin tener gripa
o resfriado?

- 28 a- Se le tapa la nariz con frecuencia? (MAS DE UNA VEZ POR SEMANA)
b- Tiene que respirar por la boca despierto o dormido por tener la nariz tapada?
- 29 a- Tiene usted agruras frecuentemente (Llega a sentir que sube algo agrio o ácido de su estómago para arriba?).
b- Ha llegado a sentir que lo agrio o ácido le llega hasta la garganta?
c- Ha despertado en la noche porque lo agrio o ácido le llega hasta la garganta?
d- Ha llegado a despertar en la noche porque lo agrio o ácido ha subido hasta la garganta y lo ha hecho toser?
e- Tiene que usar antiácidos, bicarbonato o algún otro medicamento para las agruras frecuentemente?

		PADRE			MADRE		
		SI	NO	NO SE	SI	NO	NO SE
25A	bronquitis cró	---	---	---	---	---	---
b	Entisema pulmonar	---	---	---	---	---	---
c	Asma bronquial	---	---	---	---	---	---
d	Cancer de pulmón	---	---	---	---	---	---
f	tuberculosis	---	---	---	---	---	---
e	Otras enfermedades	---	---	---	---	---	---
i	causa de muerte	---	---	---	---	---	---
j	Tuberculosis en algún familiar	SI	---	---	NO	---	---
26	a si	no	28	a si	no		
b	---	---	b si	no			
27	a si	no	29	a si	no		
b	si	no	b si	no			
c	si	no	c si	no			
			d si	no			
			e si	no			

EXPLORACION FISICA

FRECUENCIA RESPIRATORIA _____ FRECUENCIA CARDIACA _____

CIAANOSIS _____ SI NO

APNEA VOLUNTARIA _____ SEGUNDOS (Del fin de inap. al inicio de la sgte.)

USO DE MUSCULOS ACCESORIOS DE LA RESPIRACION SI NO

ESTADO, EPITELIO O ASPECTO "EMPEDRADO" FARINGEO SI NO

DOLOR A LA PRESION DE SENOS PARANASALES SI NO

CUALES _____

DESCENSO TRAQUEAL INSPIRATORIO SI NO

ESPIRACION CON LOS LABIOS FRUNCIDOS SI NO

INSPIRACION AUDIBLE SI NO

ESPIRACION AUDIBLE SI NO

STRIBILANCIAS AUDIBLES A DISTANCIA SI NO

RUIDOS RESPIRATORIOS NORMALES DISMINUIDOS AUMENTADOS

ESTERTORES FINOS TELEINSPIRATORIOS SI NO

ESTERTORES GROSOS SI NO

SIBILANCIAS SI NO

SEGUNDO RUIDO PULMONAR NORMAL REFORZADO

IMPULSO SISTOLICO PARAESTERNAL SI NO

IMPULSO SISTOLICO EPIGASTRICO SI NO

PLETORA YUGULAR SI NO

EDEMA DE MIEMBROS INFERIORES SI NO

HIPOCRATISMO DIGITAL OBVIO SI NO

CIRCUNFERENCIA SUBUNGUEAL+1FP SI NO

ANGULO UNGUEAL > 180 GRADOS SI NO

LABORATORIO

VEF1 _____ ML _____ %NORMAL CVF _____ ML _____ %NORMAL

CPT _____ ML _____ %NORMAL VR _____ ML _____ %NORMAL

PO2 REPOSO _____ PCO2 REPOSO _____ PH _____

HEMOGLOBINA _____ HEMATOCRITO _____

DATOS ECG DE HVD, HAD, DVD, DAD _____ SI NO

ANEXO II

FORMA PARA LA EVALUACION DEL ESTUDIO PATOLOGICO

AUTOPSIA NUMERO _____ SEXO _____ EDAD _____ FECHA _____
 PESO _____ TALLA _____ NUMERO DE REGISTRO _____

DESCRIPCION MACROSCOPICA

PESO DEL PULMON DERECHO _____	DEL IZQUIERDO _____		
PESO DEL CORAZON _____			
GROSOR DEL VENTRICULO DERECHO _____			
GROSOR DEL SEPTUM _____			
ENFISEMA	ausente	leve	moderado grave
localizacion _____			
FIBROSIS	ausente	leve	moderado grave
localizacion _____			
ANTRACOSIS			
SUBPLEURAL	ausente	leve	moderado grave
GANGLIOS HILIARES	ausente	leve	moderado grave
GANGLIOS MEDIASTINALES	ausente	leve	moderado grave
TEJIDO PULMONAR	ausente	leve	moderado grave
BRONQUIECTASIAS			
localizacion _____	ausente	cilindricas quisticas	
TAPONES DE MOCO	ausente	no obstruc	obstructivas
localizacion _____			
TROMBOEMBOLIAS PULMONARES			
localizacion _____	ausente	presentes	
INFARTOS PULMONARES	ausentes	presentes	
localizacion _____			

DESCRIPCION MICROSCOPICA

HIPERPLASIA DE CELULAS CALICIFORMES (BRONQUIOS)	ausente	leve	moderado	grave
METAPLASIA ESCAMOSA (BRONQUIOS)	ausente	leve	moderado	grave
INFLAMACION DE LA PARED BRONQUIAL localizado a PRINCIPALES SEGMENTARIOS BRONQUIOLOS	ausente	leve	moderado	grave
BRONQUIOLITIS	ausente	leve	moderado	grave
TAPONAMIENTO MUCOSO DE BRONQUIOLOS	ausente	leve	moderado	grave
FIBROSIS				
PERIBRONQUIOLAR	ausente	leve	moderado	grave
BRONQUIOLOS RESP	ausente	leve	moderado	grave
COND. ALVEOLARES	ausente	leve	moderado	grave
SEPTAL	ausente	leve	moderado	grave
HIPERPLASIA O HIPERTROFIA DEL MUSCULO LISO				
	ausente	leve	moderado	grave
ATROFIA DE CARTILAGO				
	ausente	leve	moderado	grave
ENFISEMA				
CENTRIBULILAR	ausente	leve	moderado	grave
PANLOBULILAR	ausente	leve	moderado	grave
DAÑO VASCULAR ARTERIAL (HEATH-EDWARDS) _____				
DAÑO VASCULAR VENOSO (HIPERPLASIA FIBROSIS) _____				
DEPOSITO DE CARBON				
PERIBRONQUIOLAR	ausente	leve	moderado	grave
PERIVASCULAR	ausente	leve	moderado	grave

ANEXO III**FORMA PARA LA EVALUACION RADIOLOGICA**

PACIENTE REGISTRO _____ FECHA _____ FECHA DE LA PLACA _____
 EVALUADOR _____

- 1- CALIDAD TECNICA a) buena b) blanda c) sobre-expuesta d) inútil
- 2- VOLUMEN PULMONAR a) normal b) aumentado c) disminuido
- 3- TRAMA BRONCOVASCULAR a) normal b) aumentada c) disminuida
 (oligohemia)
- 4- PATRON RETICULONODULAR a) ausente b) dudoso c) presente
- 5- PATRON EN PANAL DE ABEJA a) ausente b) dudoso c) presente
- 6- CARDIOMEGALIA a) ausente b) dudosa c) presente
- 7- ARTERIA O CONO PULMONAR DILATADO a) ausente b) dudosa c) presente
- 8- AURICULA DERECHA CRECIDA a) ausente b) dudoso c) presente
- 9- INDICE CARDIOTORACICO _____
- 10-DIAMETRO DE A. PULMONAR DERECHA _____
- 11-INDICE PL/T _____

ANEXO IV
CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

-HUMO DE LEÑA-

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	EXPOSICION HORAS/DIA	EXPOSICION AÑOS	EXPOSICION ACUMULADA
MLAG	64	64	1.43	2	6	12
RCR	70	39	1.42	2	55	110
JCC	62	54	1.48	6	9	54
BMH	85	40	1.44	6	68	408
BHV	59	45	1.44	2	59	118
ARR	55	55	1.48	3	50	150
MGG	64	48	1.50	1.5	37	55
JLF	79	52	1.42	3	35	105
RGG	62	42	1.47	2	4	8
FHA	62	42	1.47	10	50	500
AMR	70	55	1.48	3	51	153
DRM	70	40	1.47	2	62	124
MES	70	66	1.57	6	45	270
IAE	68	68	1.48	4.5	51	229
ECN	65	38	1.43	6	35	210
UCC	60	41	1.42	4	50	200
BGD	50	52	1.54	5	38	190
MMA	68	65	1.52	6	47	282
CRS	54	42	1.42	11.5	36	414
RLB	66	64	1.46	10	25	250
TMT	73	64	1.50	6	8	48
GTC	81	45	1.45	2	51	102
MDR	76	76	1.57	10	40	400
FGG	77	37	1.45	11	70	770
DHT	69	60	1.54	1.5	54	81
MCM	65	75	1.45	6	31	186
FCB	66	48	1.47	2.5	57	142
MEA	75	58	1.49	10	25	250
EAM	59	75	1.45	4.5	27	121
xiD.E.	67±2	54±12	1.47±0.05	5±3	40±18	205±165
Mediana/				5/	45/	150/
Intervalo				1.5 a 11.5	4 a 70	7 a 770

ANEXO IVCARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES-TABACO-

<u>NOMBRE</u>	<u>EDAD</u>	<u>PESO</u>	<u>TALLA</u>	<u>PAQ/AÑO</u>
AND	70	46	1.55	26
GMM	62	66	1.70	46
LBN	72	46	1.68	49
ANT	46	69	1.70	-
ETH	66	57	1.58	16
JMT	68	54	1.58	50
LGR	78	72	1.66	29
GAA	86	47	1.61	46
GEH	76	55	1.56	30
HEA	67	64	1.78	108
EAG	65	51	1.54	22
RMG	45	52	1.58	58
IMS	60	70	1.64	5
VMJ	81	62	1.63	5
JRO	66	64	1.77	-
EBH	71	77	1.69	20
ATR	51	79	1.66	13
FGV	56	58	1.61	15
X±D.E.	67±10	60±10	1.64±0.07	33.6±26

ANEXO V

- V E F₁ -
- HUMO DE LENA -

NOMBRE	NUMERO ABSOLUTO			% DE LO NORMAL		
	BASAL	30'	60'	BASAL	30'	60'
MLAG	0.550	0.920	0.970	11	43	66
RCR	0.900	1.080	1.130	70	85	89
JLF	1.230	1.200	1.180	80	79	78
AMR	0.660	1.040	1.210	44	69	81
DRM	0.770	1.020	1.030	51	68	67
MES	1.260	1.400	1.450	67	75	77
IAE	0.930	1.380	1.330	60	89	86
ECN	0.530	0.690	0.810	36	47	55
BGD	1.750	1.770	1.790	70	79	80
MMA	0.960	1.550	1.580	56	91	93
CRS	1.000	1.200	1.300	60	75	77
TMJ	1.400	1.600	1.600	82	94	94
FGG	0.920	1.100	1.200	77	90	96
MCM	0.840	0.960	1.000	56	64	69
FCB	0.760	1.100	1.100	49	69	72
MDR	1.600	1.600	1.700	100	100	106
UCR	1.520	1.89	1.900	100	125	125
X±D.E.	1.040± 0.359	1.265± 0.329	1.316± 0.307	65±18	80±18	83±17

-TABACO-

NOMBRE	NUMERO ABSOLUTO			% DEL NORMAL		
	BASAL	30'	60'	BASAL	30'	60'
AND	2.080	2.210	2.300	101	107	111
GMM	3.300	3.330	3.330	108	109	111
LBN	0.680	0.720	0.690	27	29	28
ETH	2.190	2.860	4.390	92	118	124
JMT	0.770	1.100	1.080	92	118	124
LGR	1.160	1.330	1.360	52	59	60
GAA	2.130	2.020	2.070	117	110	113
GEH	0.840	0.920	1.000	44	46	50
HEA	1.880	1.980	2.050	58	61	63
EAG	1.780	1.920	1.990	94	101	105
RMG	2.910	3.130	-	97	104	-
IMS	0.800	0.760	0.800	28	27	28
VMJ	2.000	2.100	2.100	82	87	87
JRO	0.880	0.840	0.880	27	26	27
EDH	1.800	2.000	2.100	69	77	81
ATR	2.400	2.300	2.600	77	73	81
FGV	1.900	2.000	1.900	67	71	68
X±D.E.	1.735± 0.777	1.854± 0.818	1.915± 0.984	69±30	74±31	74±33

--valor faltante

ANEXO VI
- CAPACIDAD VITAL FORZADA -
-HUMO DE LEÑA-

NOMBRE	NUMERO ABSOLUTO			% DEL NORMAL		
	BASAL	30'	60'	BASAL	30'	60'
MLAG	1.200	1.720	1.710	67	96	95
RCR	1.470	1.650	1.660	93	104	105
JLF	1.740	1.670	1.600	94	90	86
AMR	1.420	2.150	2.160	77	116	117
DRM	2.150	1.830	1.910	116	99	113
MES	2.010	2.360	2.470	85	99	104
IAE	1.400	2.060	2.020	74	108	106
ECN	1.180	1.550	1.560	65	86	86
BGD	2.280	2.460	2.480	87	94	94
MMA	1.620	2.580	2.640	78	124	127
CRS	1.900	2.000	2.100	94	101	107
THJ	1.700	2.000	2.100	71	83	88
FGG	1.200	1.400	1.600	71	82	94
MCM	1.400	1.600	1.700	78	88	93
FCB	1.600	2.000	2.000	85	107	105
MDR	2.200	2.100	2.200	102	95	102
UCC	2.710	3.150	3.160	147	171	172
X±D.E.	1.716± 0.436	2.016± 0.440	2.075± 0.437	84±23	102±21	105±20

-TAEACO-

NOMBRE	NUMERO ABSOLUTO			% DEL NORMAL		
	BASAL	30'	60'	BASAL	30'	60'
AND	3.410	3.500	3.450	133	137	135
GMM	4.970	4.540	4.610	119	115	116
LBN	2.200	2.860	2.820	63	81	82
ETH	3.660	4.510	6.020	120	136	142
JMT	2.630	2.920	3.000	88	98	100
LGR	2.670	3.100	3.050	82	90	90
GAA	3.020	3.020	2.890	106	106	102
GEH	2.000	2.300	2.300	69	79	79
HEA	4.420	4.860	4.860	106	117	117
EAG	2.650	2.640	2.710	115	115	118
RMG	4.230	4.540	4.000	119	128	124
IMS	1.100	1.050	1.000	30	30	29
VMJ	3.500	3.500	3.700	102	102	108
JRO	2.000	2.800	2.800	48	57	67
EBH	3.300	4.000	3.900	93	112	111
ATR	3.700	3.700	3.800	94	94	98
FGV	3.200	3.700	3.700	92	105	107
X±D.E.	3.097± 0.979	3.385± 0.966	3.452± 1.125	93±27	101±26	101±27

ANEXO VII

- F E F25-75 -

-HUMO DE LEÑA-

NOMBRE	NUMERO ABSOLUTO				% DEL NORMAL		
	BASAL	30'	60'	°	BASAL	30'	60'
MLAG	0.300	0.300	0.300	*	12	12	12
RCR	0.400	0.600	0.600	*	17	25	25
JLF	0.700	0.600	0.800	*	46	40	53
AMR	0.200	0.300	0.400	*	8	13	17
DRM	0.200	0.500	0.400	*	8	21	17
HES	0.700	0.600	0.600	*	35	30	30
IAE	0.500	0.800	0.800	*	20	32	32
ECN	0.200	0.200	0.300	*	8	8	12
BGD	0.900	1.300	1.300	*	29	41	41
MMA	0.400	0.600	0.700	*	16	24	28
CRS	0.550	0.910	0.920	*	17	28	28
TMJ	2.200	2.600	1.800	*	73	86	61
FGG	0.720	1.100	1.100	*	26	38	37
MCM	0.360	0.450	0.570	*	12	15	18
FCB	0.300	0.400	0.550	*	10	13	18
MDR	1.500	2.300	2.400	*	49	74	77
UCC	0.600	0.800	0.900	*	23	30	34
X±D.E.	0.631± 0.518	0.839± 0.669	0.844± 0.552		24±18	31±21	32±18

-TABACO-

NOMBRE	NUMERO ABSOLUTO				% DEL NORMAL		
	BASAL	30'	60'	°	BASAL	30'	60'
AND	1.000	1.300	1.400	*	48	62	67
GMM	1.200	2.300	2.200	*	58	76	79
LBN	0.300	0.300	0.300	*	10	10	10
ETR	1.100	1.400	1.300	*	29	48	113
JMT	0.300	0.400	0.400	*	11	14	14
LGR	0.300	0.400	0.400	*	11	15	15
GAA	1.600	1.300	1.500	*	71	58	67
GEH	0.300	0.500	0.500	*	11	19	19
HEA	0.600	0.700	0.700	*	18	21	21
EAG	0.800	1.100	1.300	*	31	42	50
RMG	2.200	2.300	--	*	57	60	--
IMS	0.760	0.710	0.650	*	19	18	16
VMJ	1.300	1.500	2.350	*	38	46	26
JRO	0.240	0.300	0.340	*	06	07	08
EBH	0.770	0.690	0.910	*	20	18	24
ATR	2.000	1.400	2.200	*	45	32	49
FGV	0.960	1.100	1.000	*	24	27	26
X±D.E.	0.225± 0.597	1.041± 0.630	1.022± 0.839		30±20	35±22	35±24

ANEXO VIII

- CAPACIDAD FUNCIONAL RESIDUAL -

-HUMO DE LEÑA-

NOMBRE	NUMERO ABSOLUTO		T	% DEL NORMAL	
	BASAL	60'		BASAL	60'
MLAG	4.370	3.730	°	191	163
PCR	4.000	3.700	°	177	163
JLF	3.000	3.920	°	135	177
AMR	5.240	4.800	°	220	200
DRM	4.520	4.340	°	189	181
MES	4.370	3.450	°	135	107
IAE	4.200	3.330	°	176	140
ECN	4.520	3.940	°	200	175
BGD	4.080	3.240	°	163	130
MMA	4.550	3.880	°	184	157
CRS	2.400	2.600	°	109	115
TMJ	3.300	2.200	°	135	91
FGG	3.400	3.600	°	148	156
MCM	2.800	2.000	°	121	85
FCB	4.600	3.800	°	195	151
MDR	3.100	2.500	°	118	98
UCC	4.490	3.670	°	199	163
			0		
X±D.E.	3.938± 0.786	3.451± 0.748		164±34	145±35

-TABACO-

NOMBRE	NUMERO ABSOLUTO		T	% DEL NORMAL	
	BASAL	60'		BASAL	60'
AND	3.960	3.530	°	134	137
GMM	5.100	5.180	°	147	150
LBN	7.470	7.910	°	215	228
ETH	4.800	4.080	°	150	127
JMT	7.820	6.650	°	242	225
LGR	7.650	6.180	°	273	221
GAA	1.070	4.790	°	188	178
GEH	5.200	5.300	°	159	161
HEA	6.930	6.250	°	188	169
EAG	3.240	2.900	°	129	115
RMG	4.240	4.240	°	140	140
IMS	6.600	5.800	°	199	176
VMJ	4.400	3.800	°	128	111
JRO	5.900	5.600	°	163	153
EBH	4.800	4.100	°	138	117
ATR	2.800	2.900	°	86	89
FGV	5.800	5.300	°	183	166
			0		
X±D.E.	5.399± 1.504	4.971± 1.370		169±46	155±39

ANEXO IX

- RESISTENCIA DE LAS VIAS AEREAS -

-HUMO DE LERA-

NOMBRE	VALOR ABSOLUTO		0	% DEL NORMAL	
	Raw BASAL	Raw60'		Raw BASAL	Raw60'
MLAG	3.920	2.470	°	455	216
RCR	2.890	1.980	°	282	186
JLF	3.130	2.650	°	238	285
AMR	2.520	0.855	°	510	88
DRM	1.900	1.630	°	237	166
MES	3.150	3.240	°	308	253
IAE	2.860	1.680	°	281	141
ECH	2.750	3.210	°	139	162
BGD	1.840	1.880	°	163	160
MMA	4.930	2.510	°	683	228
CRS	11.000	4.400	°	723	301
tstsa TMJ	3.200	2.400	°	281	152
FGG	4.200	2.000	°	379	190
MCM	5.000	4.300	°	378	102
FCB	7.100	3.800	°	814	361
MDR	2.100	1.600	°	179	137
UCC	3.390	3.160	°	328	262
X±D.E.	3.876± 2.260	2.575± 0.994		375±200	200±73

-TABACO-

NOMBRE	VALOR ABSOLUTO		0	% DEL NORMAL	
	Raw BASAL	Raw60'		Raw BASAL	Raw60'
AND	1.202	1.668	°	125	168
GMM	1.611	0.886	°	215	108
LSM	0.982	0.719	°	200	138
ETH	3.519	1.631	°	395	169
JMT	3.033	2.768	°	551	477
LGR	2.410	2.984	°	450	428
GAA	3.463	2.821	°	393	366
GEH	4.100	2.200	°	590	317
HEA	1.350	1.324	°	228	202
EAG	3.502	1.841	°	287	130
RMG	1.334	1.521	°	170	178
IMS	3.500	2.600	°	598	393
VMJ	1.800	2.400	°	220	263
JRO	3.200	2.500	°	500	378
EBH	3.200	2.200	°	421	241
ATR	2.000	1.400	°	151	106
FGV	2.200	1.700	°	322	228
X±D.E.	2.494± 1.003	1.951± 0.677		342±158	252±119

ANEXO X

- CONDUCTANCIA DE LAS VIAS AEREAS -

-HUMO DE LEÑA-

NOMBRE	VALOR ABSOLUTO		0	% DEL NORMAL	
	GAW BASAL	GAW60'		GAW BASAL	GAW60'
MLAG	0.059	0.115	*	6	12
RCR	0.064	0.133	*	7	14
JLF	0.115	0.094	*	15	9
AMK	0.049	0.275	*	4	23
DRM	0.103	0.160	*	9	15
MES	0.083	0.097	*	6	12
IAE	0.087	0.175	*	8	21
ECN	0.089	0.785	*	8	8
BGD	0.153	0.152	*	15	19
MMA	0.038	0.110	*	4	12
CRS	0.021	0.050	*	6	8
TMJ	0.027	0.046	*	3	9
FGG	0.030	0.043	*	4	5
MCM	0.018	0.042	*	3	8
FCB	0.016	0.038	*	1	4
MDR	0.069	0.110	*	9	18
UCC	0.074	0.094	*	7	10
X±D.E.	0.065± 0.038	0.148± 0.175	0	6.8±3.8	12±5.5

-TABACO-

NOMBRE	VALOR ABSOLUTO		0	% DEL NORMAL	
	GAW BASAL	GAW60'		GAW BASAL	GAW60'
AND	0.206	0.150	*	21	17
GMM	0.114	0.233	*	9	18
LBN	0.123	0.138	*	7	7
ETH	0.053	0.145	*	3	14
JMT	0.045	0.052	*	2	3
LGR	0.055	0.057	*	3	4
GAA	0.069	0.113	*	6	10
GEH	0.011	0.040	*	0.9	3
HEA	0.107	0.110	*	6	7
EAG	0.086	0.191	*	11	27
RMG	0.153	0.136	*	15	13
IMS	0.019	0.025	*	1	2
VMY	0.051	0.089	*	5	10
JRO	0.021	0.034	*	1	3
EBH	0.018	0.046	*	2	5
ATR	0.076	0.110	*	11	16
FGV	0.046	0.065	*	3	5
X±D.E.	0.108± 0.146	0.102± 0.059	0	6.3±5.6	9.6±6.9

AGRADECIMIENTOS

Hago patente mi agradecimiento para los colaboradores de este proyecto: Dra. Margarita Salazar Flores, Jefa de la División de Educación Médica Continua, INER. Dr. Flocelo Vázquez Alfaro, Médico adscrito al departamento de Radiología, INER. En especial a mi asesor, el Dr. José Rogelio Pérez-Padilla, por su disponibilidad y ayuda durante la maestría.