

H
2ej. 11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**DELEGACION N. 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**COMPARACION DE MANIFESTACIONES CLINICAS Y ESPIROMETRICAS
EN DOS GRUPOS DE PACIENTES PORTADORES DE EPOC CON
TABAQUISMO MAYOR Y MENOR DE 10 AÑOS DE EVOLUCION.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A:
DR. JORGE ARELLANO JIMENEZ**

ASESOR: DR. JOSE HALABE CHEREM



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

260100. 1998



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DELEGACION N.3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "Dr BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.**

**COMPARACION DE MANIFESTACIONES CLINICAS Y
ESPIROMETRICAS EN DOS GRUPOS DE PACIENTES
PORTADORES DE EPOC MAYOR Y MENOR DE 10 AÑOS DE
EVOLUCION.**

T E S I S

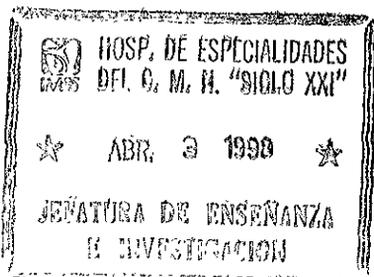
**PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA.**

**PRESENTA
Dr JORGE ARELLANO JIMENEZ
ASESOR: Dr JOSE HALABE CHEREM.**

Dr Niels H Wacher Rodarte
Jefe de División de Enseñanza e Investigación.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "Dr BERNARDO
SEPULVEDA G". CMN S XXI.

Dr Haiko Nellen Humel.
Jefe del servicio de Medicina Interna.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "Dr BERNARDO
SEPULVEDA G". CMN S XXI.

Dr José Halabe Cherem.
Asesor de Tesis
Jefe del servicio de Medicina.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "Dr BERNARDO
SEPULVEDA G". CMN S XXI.



**COMPARACION DE MANIFESTACIONES CLINICAS Y
ESPIROMETRICAS EN DOS GRUPOS DE PACIENTES
PORTADORES DE EPOC CON TABAQUISMO MAYOR Y
MENOR DE 10 AÑOS DE EVOLUCION.**

AUTORES

Arellano Jiménez Jorge, Halabe Cherem José, Corona Muñoz Javier.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Servicio de Medicina Interna, del Hospital de Especialidades, "Dr Bernardo Sepulveda G". Centro Médico Nacional Siglo XXI.

AGRADEZCO

A mis padres con todo mi amor y admiración

A la mujer de la cual siempre he tenido su apoyo.

A mi hija por su paciencia incondicional.

Al Dr José Halabe Cherem por la paciencia y enseñanza brindada a lo largo de estos años de especialidad.

Al Dr Heiko Nellen Humel por la enseñanza orientación y amistad durante la especialidad.

A todos los Médicos adscritos al servicio de Medicina Interna por el acumulo de conocimientos que compartieron durante estos años.

INDICE

INTRODUCCION	1-4pag.
HIPOTESIS	4.
OBJETIVO	4.
MATERIAL Y METODO	5-8.
METODO ESTADISTICO	9.
RESULTADOS	10-12.
ANALISIS DE RESULTADOS	13.
CONCLUSIONES	14.
BIBLIOGRAFIA	15-16.

INTRODUCCION

Se define como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) a una alteración ventilatoria obstructiva persistente, determinada por las pruebas de función pulmonar, cuyas variantes más frecuentes son la bronquitis Crónica, Enfisema Pulmonar y Asma Bronquial. (1)

El Asma Bronquial es una enfermedad caracterizada por el aumento de la capacidad de las vías respiratorias a diversos estímulos y que mejora de manera espontánea o como resultado del tratamiento específico (2)

La Bronquitis Crónica se caracteriza por tos expectoración durante por lo menos tres veces al año durante dos años consecutivos (3).

El Enfisema Pulmonar se caracteriza por el aumento patológico permanente de los espacios respiratorios más allá del bronquio terminal con destrucción de las paredes alveolares pero sin fibrosis manifiesta (4)

Desde el punto de vista clínico, es común la sobre posición de diversas entidades, todas ellas se ven influenciadas de manera adversa por el tabaquismo.

El consumo de cigarros es la causa principal de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y muerte en los Estados Unidos de América.

La Institución United States Center for Disease Control concluyo que el tabaquismo fue la causa de 83mil muertes por Enfermedad Pulmonar Obstructiva al año (5)

En 1986 se atribuyo al tabaquismo una proporción de 81.5% de los casos de EPOC, lo cual constituye una tasa de 57mil defunciones por año (6)

La mortalidad por EPOC se incrementa con la edad y es de 1.8veces mayor entre varones, comparado con mujeres y 2.8veces mayor entre personas de raza blanca que negra (7)

El grado de exposición al tabaco, a juzgar por el número de cigarrillos consumidos diario y por la duración del tabaquismo, influye de manera determinante sobre el riesgo de EPOC (8)

Las tasas de defunciones por EPOC ajustadas por la edad es cerca de 10 veces mayor entre los fumadores actuales que entre los individuos que nunca fumaron.

Histológicamente se ha publicado que el epitelio ciliado pseudoestratificado normal puede progresar hasta metaplasia escamosa, carcinoma in situ y por último carcinoma broncogénico invasor. La frecuencia e intensidad de estos cambios depende del número de cigarrillos fumados diariamente

Se ha observado cambios morfológicos en vías respiratorias más pequeñas, es decir unos diámetros menores de 2-3mm en los fumadores activos (8)

Niewoehner y Cols, compararon las muestras de necropsia de los bronquiolos respiratorios de varones fumadores y no fumadores menores de 40 años de edad que fallecieron por causas respiratorias encontrándose como hallazgos más notables, la presencia de moco intraluminal, edema intraepitelial y fibrosis peribronquiolar entre fumadores, además la bronquiolitis de 5 de 20 pacientes no fumadores.

Cosio y Cols (9) estudiaron los pulmones resecaados de 25 pacientes fumadores de edad madura a largo plazo y de 14 no fumadores de edad semejante. Fue más común la bronquiolitis de los fumadores que entre los que no lo eran.

Las vías respiratorias periféricas de estos fumadores antiguos manifestaron mayor metaplasia entre las células caliciformes e hipertrofia del músculo liso que los fumadores más jóvenes estudiados con anterioridad (10)

Estos investigadores postularon que la inflamación de las vías respiratorias periféricas puede progresar hasta anomalías epiteliales y del músculo liso más graves al incrementarse la exposición acumulativa al humo del cigarro.

De esta manera, diversos efectos sobre las estructura y función, ayuda a explicar los mecanismos propuestos por los cuales el tabaquismo produce Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

El modelo epidemiológico aceptado en la actualidad para el desarrollo del EPOC propone que después de un período prolongado de latencia se desarrolla la enfermedad como resultado de disminución acelerada de la función durante la edad adulta antes de que halla terminado el crecimiento pulmonar máximo durante la infancia y al principio de la edad adulta (11).

Sin embargo, este modelo se conserva especulativo porque los estudios longitudinales no han abarcado la evolución natural completa de la EPOC.

Tagen y Cols han demostrado que la fase normal de meseta de crecimiento entre los 20 y los 40 años, se puede acortar entre personas que fuman y por lo tanto reducir el periodo de latencia para la iniciación de la enfermedad.

Todos estos efectos se relacionan con el número de cigarrillos consumidos, sin embargo no se ha podido determinar aún la edad crítica a la cual el tabaquismo ejerce su máxima influencia sobre la patogenia de la EPOC.

La mayor parte de los estudios epidemiológicos con los que se han investigado los efectos del tabaquismo sobre la función pulmonar han recurrido a la FEVI y la Capacidad Vital forzada en el primer segundo para valorar la obstrucción del flujo del aire.

Ambas pruebas espirométricas son sensibles a los efectos del tabaquismo sobre las vías respiratorias y el parenquima pulmonar.

Los estudios con los que se han medido el consumo de cigarrillos y la espirometría, han demostrado que dicho consumo de es determinate de la FEVI en todos los grupos de edad (6) (8), más aún la extensión de la pérdida de la FEVI se relaciona directamente con la cantidad fumada y la duración total del tabaquismo.

Los resultados de los estudios longitudinales seleccionados confirman que el tabaquismo produce una disminución acelerada de la función ventilatoria.

Esta pérdida de la función pulmonar parece depender de la exposición acumulativa y es más en varones que en mujeres.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Demostrar que los pacientes fumadores con EPOC de más de 10 años presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años.

HIPOTESIS

Los pacientes fumadores de más de 10 años de evolución con EPOC presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas que en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años.

OBJETIVOS

Demostrar que los pacientes fumadores con EPOC de más de 10 años de evolución presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años

Los resultados de los estudios longitudinales seleccionados confirman que el tabaquismo produce una disminución acelerada de la función ventilatoria.

Esta pérdida de la función pulmonar parece depender de la exposición acumulativa y es más en varones que en mujeres.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Demostrar que los pacientes fumadores con EPOC de más de 10 años presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años.

HIPOTESIS

Los pacientes fumadores de más de 10 años de evolución con EPOC presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas que en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años.

OBJETIVOS

Demostrar que los pacientes fumadores con EPOC de más de 10 años de evolución presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años

Los resultados de los estudios longitudinales seleccionados confirman que el tabaquismo produce una disminución acelerada de la función ventilatoria.

Esta pérdida de la función pulmonar parece depender de la exposición acumulativa y es más en varones que en mujeres.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Demostrar que los pacientes fumadores con EPOC de más de 10 años presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años.

HIPOTESIS

Los pacientes fumadores de más de 10 años de evolución con EPOC presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas que en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años.

OBJETIVOS

Demostrar que los pacientes fumadores con EPOC de más de 10 años de evolución presentan mayores alteraciones clínicas y espirométricas en comparación a los fumadores con EPOC de menos de 10 años

MATERIAL Y METODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, comparativo, longitudinal y observacional.

UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio fue realizado con 49 expedientes clínicos de pacientes fumadores de más de 10 años de evolución con EPOC y de fumadores de menos de 10 años portadores de EPOC.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyen 49 expedientes clínicos de pacientes fumadores con EPOC que son derechohabientes del Centro Médico Nacional Siglo XXI

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Los criterios para la inclusión de los pacientes al presente estudio, fueron
2. Pacientes con el diagnóstico de EPOC por clínica y espirometría.
3. Género Indistinto
4. Fumadores crónicos de más de 10 años de evolución
5. Con habito tabáquico de menos de 10 años de evolución .

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con EPOC más otra patología subyacente no pleuropulmonar.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Expedientes incompletos en la información requerida.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Variable Independiente

a) Tabaquismo.

Variable Dependiente

a) Cualitativa: Manifestaciones Clínicas de (tos, disnea, y expectoración)

b) Cuantitativas: Parámetros Espirométricos

Capacidad Vital (CV)

Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF 1s)

Relación del (VEF 1 s/CV.)

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Tabaquismo: Es definido como la inhalación de humo de un cigarrillo al día por más de 10 años.

Capacidad Vital (CV): Es el volumen de gas exhalado por el pulmón cuando pasa de la Capacidad Pulmonar Total (CPT) al Volumen Residual (VR)

Valor Normal Hombres: 5 l

Valor Normal Mujeres : 3 l

Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF 1 s): Es el volumen de gas espirado forzado durante el primer segundo de la espiración.

Valor Normal Hombres: Mayor 3 l

Valor Normal Mujeres : Mayor 2 l

Relación Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo/Capacidad Vital forzada (VEF 1s/ CVF) : Es la relación que se utiliza para medir obstrucción pulmonar de vías aéreas de pequeño calibre. .

Valor normal: 0.75 a 0.80

RECURSOS

Para la realización del siguiente estudio, se contó con los siguientes recursos:

- **Humanos**

Integrado por el siguiente personal:

1. Médico Residente del Tercer año de la Especialidad en Medicina Interna.
2. Asesor Médico Especialista en Medicina Interna.
3. Asesor Metodológico.
4. Personal de archivo.

- **Materiales.**

Instalaciones y equipo del archivo clínico del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECOLECCION DE DATOS

Se realizó de manera retrospectiva al revisar y obtener los datos necesarios del archivo clínico perteneciente al Centro Médico Nacional Siglo XXI

MEDICION DE DATOS

La medición de los datos se realizo de acuerdo a lo siguiente:

- EPOC. Se realizo en base a las características clínicas y espirométricas.
- Edad.
- En relación al tiempo de duración del tabaquismo
 - a) Tabaquismo Mayor de 10 años
 - b) Tabaquismo Menor de 10 años.
- Pruebas de Función Respiratoria. Representado en forma numérica por el porcentaje del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1 s), Capacidad Vital (CV) y la Relación (VEF 1 s / CVF)

PRESENTACION DE DATOS

Los resultados obtenidos se representan en tablas como gráficas.

METODO ESTADISTICO

Los resultados obtenidos se sometieron a prueba no paramétrica para comparación de dos grupos independientes (U de ManWhitney) con nivel de significancia $\alpha = 0.001$ así como también a prueba de Chi cuadrada para comparación de proporciones o prueba exacta de Fisher con el mismo nivel de significancia

MEDICION DE DATOS

La medición de los datos se realizo de acuerdo a lo siguiente:

- EPOC. Se realizo en base a las características clínicas y espirométricas.
- Edad.
- En relación al tiempo de duración del tabaquismo
 - a) Tabaquismo Mayor de 10 años
 - b) Tabaquismo Menor de 10 años.
- Pruebas de Función Respiratoria. Representado en forma numérica por el porcentaje del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1 s), Capacidad Vital (CV) y la Relación (VEF 1 s / CVF)

PRESENTACION DE DATOS

Los resultados obtenidos se representan en tablas como gráficas.

METODO ESTADISTICO

Los resultados obtenidos se sometieron a prueba no paramétrica para comparación de dos grupos independientes (U de ManWhitney) con nivel de significancia alfa = 0.001 así como también a prueba de Chi cuadrada para comparación de proporciones o prueba exacta de Fisher con el mismo nivel de significancia

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la población en estudio, fueron los siguientes:

- Existió una relación Mujer/Hombre de 1/0.8.
(27 Mujeres/22 Hombres).

COMPARACION DE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON TOS EN PORTADORES DE EPOC CON TABAQUISMO MAYOR Y MENOR DE 10 AÑOS.

TABAQUISMO	TOS	
	Tos Aislada	Tos en Accesos
Mayor de 10 ^a	16	2
Menor de 10 ^a	5	1
Total	21	3 N=24

Sin diferencia significativa

Los pacientes Con EPOC y Tabaquismo mayor de 10 años tuvieron tos aislada con mayor frecuencia, sin embargo esta no fue significativa en comparación al grupo de pacientes con EPOC y menos de 10 años de tabaquismo.

COMPARACION DE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON DISNEA PORTADORES DE EPOC CON TABAQUISMO MAYOR Y MENOR DE 10 AÑOS DE EVOLUCION

TABAQUISMO	DISNEA	
	Medianos Esfuerzos	Pequeños Esfuerzos
Mayor de 10 ^a	17	2
Menor de 10 ^a	2	4
Total	19	6 N=25

P < 0.05

La disnea tuvo diferencia significativa entre los grupos de pacientes con EPOC y tabaquismo mayor y menor de 10 años de evolución.

COMPARACION DE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON EXPECTORACIÓN PORTADORES DE EPOC CON TABAQUISMO MAYOR Y MENOR DE 10 AÑOS DE EVOLUCION.

TABQUISMO	EXPECTORACION	
	NO	ESCASA
Mayor de 10 ^a	7	14
Menor de 10 ^a	3	5

***P* < 0.05**

La expectoración se presentó con mayor frecuencia en pacientes EPOC y tabaquismo mayor de 10 años (sin embargo predominó en ambos grupos como expectoración escasa) teniendo una diferencia significativa.

COMPARACION DE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON LA CAPACIDAD VITAL (CV) EN PORTADORES DE EPOC CON TABAQUISMO MAYOR Y MENOR DE 10 AÑOS.

	MAYOR DE 10 AÑOS	MENOR DE 10 AÑOS
Promedio	71.85%	103.55%
Desviación Estandard	15.37%	30.82%
Mediana	72.7%	103.55%
Intervalo Intercuartílico	25.34%	19.83%

Diferencia significativa ***p* < 0.01**

La comparación entre los grupos con relación a la Capacidad Vital (CV) existió diferencia estadística significativa. Siendo mayor para los pacientes con EPOC y tabaquismo mayor de 10 años

COMPARACION DE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON EL (VEF 1 S) EN LOS PORTADORES DE EPOC CON TABAQUISMO MAYOR Y MENOR DE 10 AÑOS.

	MAYOR DE 10 AÑOS	MENOR DE 10 AÑOS
Promedio	67.77%	92.49%
DE	22.30%	11.38%
Mediana	72.79%	97.05%
Intervalo Inter cuartilico	32.71%	14.20%

Diferencia significativa

p < 0.01

La comparación de los grupos con relación al (VEF1 s) existió diferencia significativa siendo mayor el grupo de los pacientes con EPOC y tabaquismo mayor de 10 años.

COMPARACION DE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON LA RELACION (VEF 1 S/CVF) EN LOS PORTADORES DE EPOC CON TABAQUISMO MAYOR Y MENOR DE 10 AÑOS.

	MAYOR DE 10 AÑOS	MENOR DE 10 AÑOS
Promedio	68.16%	73.43%
DE	24.40%	20.78%
Media	67.83%	73.83%
Intervalo Inter cuartilico	38.97%	27.16%

Diferencia no significativa

La comparación de los grupos con relación (VEF1s/CVF) no existió diferencia significativa.

DISCUSION

El tabaquismo tiene efectos dañinos importantes tanto sobre la estructura como sobre la función del pulmón, es un factor de riesgo único de mayor importancia para el desarrollo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Aún hay incertidumbre en cuánto los mecanismos por los cuales los fumadores desarrollan EPOC, se especula, sin embargo, que las causas son un desequilibrio entre las fuerzas proteolíticas y antiproteolíticas del pulmón, incremento en la reactividad de las vías aéreas.

Los estudios basados en la población han probado niveles más bajos de FEV1 S, pérdida acelerada de la función ventilatoria e incremento de los síntomas y de las infecciones de las vías aéreas entre fumadores, en comparación con los no fumadores.

Los datos de estudio prospectivo como retrospectivos, han demostrado de manera sostenida, incremento en la mortalidad a causa del EPOC, Neumonía, etc., entre los fumadores, en comparación con personas que no fuman.

En el presente estudio hubo diferencias significativas en los grupos de fumadores de más de 10 años de habito, en relación no sólo a las manifestaciones clínicas (tos expectoración, disnea), también con relación a los valores promedio de Capacidad Vital (CV), VEF1S, y la relación (VEF 1s/VCF). Estos resultados están de acuerdo a los datos Bibliográficos publicados internacionales

CONCLUSIONES

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, es un padecimiento el cuál está caracterizado por la obstrucción crónica al flujo del aire, ocasionada principalmente por el Asma Bronquial, Enfisema Pulmonar y Bronquitis Crónica

Actualmente, se sabe que es un padecimiento que afecta predominantemente al sexo masculino, hecho que se observó en nuestro estudio. Así mismo sucedió con la sintomatología (Tos, expectoración, disnea) y los datos espirométricos tales como Capacidad Vital, VEF1s y la relación CVF1s/ CVP donde no hubo diferencia significativa.

Se demostró un incremento en la sitomatología y alteraciones espirométricas, en los pacientes con hábito tabaquico mayor de 10 años, encontrándose una diferencia significativa, tanto para la disnea como también para la expectoración <0.05 , lo cual también se corroboró en los parámetros espirométricos, con una diferencia significativa, tanto para el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y en la capacidad vital $p<0.01$, lo cual está en relación con la existencia del daño de la vía aérea por tabaquismo.

Los hallazgos anteriores, demuestran una correlación clínica funcional, en virtud de que los pacientes con tabaquismo mayor de 10 años, mostraron la presencia de disnea en grados variables y la disminución de los parámetros funcionales con obstrucción moderada a grave de las vías aéreas, por el abuso del tabaco.

BIBLIOGRAFIA

1. O'connor Gt, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:225-252.
2. American college of Chest Physicians-American Thoracic Society: Pulmonary terms and symbols. S report of ACCP-ATS Joint Committee on pulmonary Nomenclature. *CHEST* 1975; 67: 583 593.
3. Michael CF,MD *Clinicas médicas de Norteamérica, Interamericana*, 1991 343.
4. American thoracic Society: Standars for the diagnosis and care of patientes with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma *Am Rev Resp Dis* 1987 136;225-244.
5. Idem. *op cit.*, 1989 8411-8489.
6. Us Departament of health and Human services: THE HEALTH Benefits of smoking Cessation. Us Departament of Healt and Human services public Health Services, Center for Disease Control, Center on smoking and Health. DHHS publication No (CDC) 1990 90-8016.
7. National Center of healt Statistics: Vital Statistics of the United States,1986, Vol11-Mortality,pt a. Hyattsville,MD,US,Departament of health and Human services,Public Health Service,DHHS Publication No (PHS) 88-1122,1988,p.105.
8. Us Departament of Health and Human Services:The Healt Consequencesof Smoking:Chronic Obstructive Lung Disease. A Report of the Surgeon General DHHS Publication No (PHS) 84-50205,1984.

9. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE: morphometric effects of cigarette smoking on the small airways. *Am Rev. Respir Dis* 1980 ;122:265-271.
10. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB: Pathologic Changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Eng J Med* 1974 ;291:755-758.
11. Speizer FE, Tager IB: Epidemiology of Chronic mucus hypersecretion and obstruction disease. *Epidemiol Rev* 1979;1: 124-142.
12. George AJ, Allison AH: Pathologic Changes in the peripheral airways of young pollution smokers. *Am Rev. Respir Dis* 1977;2:1967-1985.