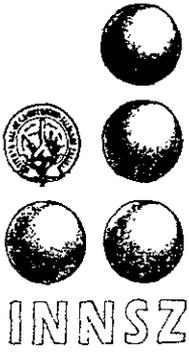


11227
24

INSTITUTO NACIONAL DE LA
NUTRICION, SALVADOR ZUBIRAN
INNSZ



VALORES DE FVC Y FEV₁ EN POBLACION SANA
QUE ACUDE A VALORACION DE SALUD EN UN
HOSPITAL PRIVADO DE LA CIUDAD DE MEXICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
E S P E C I A L I S T A E N
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A :
DR. ALEJANDRO GOMEZ GOMEZ

TUTOR: M. EN C. JUSTINO REGALADO PINEDA
CO-TUTOR: M. EN C. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA
CO-TUTOR: DR. JAVIER RAMIREZ ACOSTA

MEXICO, D.F.

286201

OCTUBRE 2000



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.

AGRADECIMIENTOS:

- Agradecemos a la Clínica de diagnóstico y Departamento de Fisiología Respiratoria del Hospital Angeles del Pedregal su apoyo.
- Agradecemos a C.S. Yazmín Ixta Cadena su tiempo para formar la base de datos.
- Personalmente quiero agradecer a todos los colaboradores de la Clínica de Sueño por su ayuda y al Dr. Justino Regalado por su tiempo y al Dr. Juan Carlos Vázquez por impulsarme a realizar este trabajo.

INDICE GENERAL

| | |
|----------------------|----|
| Resumen | 1 |
| Introducción | 2 |
| Justificación | 6 |
| Objetivos | 7 |
| Métodos | 7 |
| Análisis Estadístico | 9 |
| Resultados | 11 |
| Discusión | 16 |
| Conclusiones | 21 |

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características generales del grupo estudiado, promedio (DE).

Tabla 2. Criterios de exclusión.

Tabla 3. Coeficientes de regresión múltiple para FVC y FEV₁ de acuerdo a la ecuación interna.

Tabla 4. Coeficientes de Predicción de FVC en Hombres

Tabla 5. Coeficientes de Predicción de FVC en Mujeres

Tabla 6 Coeficientes de Predicción de FEV₁ en Hombres

Tabla 7 Coeficientes de Predicción de FEV₁ en Mujeres

Tabla 8. Promedios del valor por ciento del predicho para FVC y FEV₁ de acuerdo a cada una de las ecuaciones de regresión estudiadas

Tabla 9. FVC y FEV₁ estimados por cada una de las ecuaciones evaluadas.

Tabla 10. Percentil 5 del por ciento del predicho para la FVC y el FEV₁ en ambos sexos.

Tabla 11. Comparación de tallas, edades y número de sujetos en diferentes estudios.

Figura 1. Distribución de frecuencias de la edad en todo el grupo.

Figura 2. Distribución de frecuencias de la talla para todo el grupo.

Figura 3. Distribución de residuales para FVC en relación con edad, para ambos sexos.

Figura 4. Distribución de residuales para FEV₁ en relación con la edad, para ambos sexos.

Figura 5. Comparación entre diferentes ecuaciones de predicción para FVC y FEV₁ en relación con edad en mujeres. Coeficientes de Correlación Intraclase entre la ecuación interna y las ecuaciones externas.

Figura 6. Comparación entre diferentes ecuaciones de predicción para FVC y FEV₁ en relación con edad en hombres. Coeficientes de Correlación Intraclase entre la ecuación interna y las ecuaciones externas

Figura 7. Comparación entre diferentes ecuaciones de predicción para FVC y FEV₁ en relación con la talla en mujeres. Coeficientes de Correlación Intraclase entre la ecuación interna y las ecuaciones externas.

Figura 8 Comparación entre diferentes ecuaciones de predicción para FVC y FEV₁ en relación con la talla en hombres. Coeficientes de Correlación Intraclase entre la ecuación interna y las ecuaciones externas.

Figura 9. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en mujeres entre la ecuación interna y la ecuación de Crapo

Figura 10. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en hombres entre la ecuación interna y la ecuación de Crapo.

Figura 11. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en mujeres entre la ecuación interna y la ecuación de Knudson.

Figura 12. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en hombres entre la ecuación interna y la ecuación de Knudson.

Figura 13. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en mujeres entre la ecuación interna y la ecuación de Coultas.

Figura 14. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en hombres entre la ecuación interna y la ecuación de Coultas.

Figura 15. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en mujeres entre la ecuación interna y la ecuación de Quanjer.

Figura 16. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en hombres entre la ecuación interna y la ecuación de Quanjer.

Figura 17. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en mujeres entre la ecuación interna y la ecuación de México-Americanos

Figura 18. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en hombres entre la ecuación interna y la ecuación de México-Americanos.

Figura 19. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en mujeres entre la ecuación interna y la ecuación de Trabajadores mexicanos.

Figura 20. Comparación de la distribución de la mediana de FVC y FEV₁ como porcentaje del predicho en relación con la edad y la talla en hombres entre la ecuación interna y la ecuación de Trabajadores mexicanos.

RESUMEN.

ANTECEDENTES. Los parámetros espirométricos más utilizados en la práctica clínica para valorar salud o enfermedad son FVC y FEV₁. Los "límites de normalidad" para FVC y FEV₁ provienen de valores predichos obtenidos con ecuaciones de regresión lineal en sujetos sanos. Las ecuaciones de referencia utilizadas con mayor frecuencia en nuestro país provienen de modelos obtenidos en sujetos de raza blanca originarios de Europa o Norteamérica. La raza influye en la variabilidad de FVC y FEV₁ hasta en un 15%.

OBJETIVOS. Realizamos el presente estudio con la finalidad de comparar el desempeño de las diferentes ecuaciones de predicción espirométrica más utilizadas en México contra una ecuación interna generada en un grupo de personas sanas que acuden a una revisión rutinaria de salud en un hospital privado de la Ciudad de México.

SUJETOS Y MÉTODOS. Se generaron ecuaciones de predicción espirométrica mediante modelos de regresión lineal múltiple en 288 sujetos asistentes a la clínica de diagnóstico de un hospital Privado de la Ciudad de México de enero a diciembre de 1999. Todos los participantes completaron un cuestionario estandarizado sobre síntomas respiratorios (ATS), medición de peso y talla y una espirometría, realizada por personal capacitado y con equipo que cumple los lineamientos de la ATS. Se generaron valores de predicción para FVC y FEV₁ de acuerdo a una ecuación interna y utilizando las ecuaciones externas Crapo, Knudson, Coultas y Quanjer, Hankinson, así como una ecuación local obtenida en Trabajadores mexicanos. Se compararon los Coeficientes de Correlación Intraclase para los residuales entre la ecuación interna y cada una de las ecuaciones externas. Se calculó el valor del percentil 5 por cada una de las ecuaciones empleadas como criterio de "normalidad".

RESULTADOS. De un total de 1388 espirometrías realizadas en el periodo mencionado se excluyeron 1100 sujetos; 509 por tabaquismo pasado o presente, 105 por presentar síntomas respiratorios; 375 por corresponder a espirometrías de mala calidad (>5% variabilidad, aceptabilidad); 67 sujetos fueron excluidos por datos faltantes y 44 fueron excluidos para restringir la muestra edades entre 30 y 60 años. Se revisó cada una de las espirometrías y se seleccionaron 288 espirometrías que cumplieran criterios a y b de Enright, 195 hombres y 93 mujeres. Los valores de FVC y FEV₁ estimados por las ecuaciones de Hankinson, trabajadores mexicanos y Crapo mostraron la mejor correlación con la ecuación interna (Coeficientes de Correlación Intraclase (0.96-0.99)). Los valores predichos por las ecuaciones de Quanjer, Coultas y Knudson tienden a subestimar el valor de FVC y FEV₁ en la población estudiada lo que deriva en valores predichos mayores al 100% del teórico. El valor del percentil 5 para FEV₁ de acuerdo a la ecuación interna fue de 82% en ambos sexos. Nuevamente las ecuaciones de Hankinson, trabajadores mexicanos y Crapo mostraron valores de la PC5 similares a la ecuación interna mientras que el resto de las ecuaciones evaluadas marcaron el punto de corte de normalidad con valores del orden de 86 a 88% del predicho tanto para FEV₁.

CONCLUSIONES. Es necesario crear ecuaciones de predicción espirométrica con una población local. Las ecuaciones externas que mejor se ajustan a la población estudiada son las de Hankinson, Trabajadores-mexicanos y Crapo.

INTRODUCCIÓN:

Las pruebas de función respiratoria (PFR) pueden ser utilizadas para la valoración de la mecánica respiratoria, el intercambio gaseoso, el control respiratorio y la valoración cardiopulmonar en condiciones especiales como el ejercicio y el sueño (1,2). Para la evaluación de la mecánica respiratoria se utilizan principalmente pruebas que miden los flujos, volúmenes pulmonares o capacidades (suma de dos o más volúmenes pulmonares). Para ello se utiliza la espirometría y la medición de volúmenes, habitualmente por pletismografía corporal o dilución de gases. Para medir el intercambio gaseoso se utilizan pruebas como la gasometría y la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)(1,2,3). Para el estudio de la respiración en condiciones especiales se utilizan pruebas de esfuerzo cardiopulmonar y la polisomnografía para el estudio de la respiración en ejercicio y durante el sueño, respectivamente.

Las PFR se han convertido en una parte integral de la valoración clínica pulmonar. Además, tienen diversas aplicaciones dependiendo del enfoque que le dé el médico (2, 4), su utilidad en el terreno de la práctica clínica rutinaria es múltiple y variada. A groso modo se reconocen 4 grandes grupos de indicación para PFR's (2).

- a) Diagnósticas. Al médico clínico le ayuda a explorar la repercusión sobre la función pulmonar de signos y síntomas así como de pruebas anormales de laboratorio; son útiles para medir el efecto de una enfermedad sobre la función pulmonar; en la evaluación de sujetos en riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias como personas fumadoras, personas con exposición ocupacional a sustancias dañinas; evaluación de riesgo operatorio; etc.
- b) Monitoreo. Las PFR's son una herramienta muy útil para evaluar la efectividad de intervenciones terapéuticas; proporcionar información sobre la evolución de las enfermedades que afectan a la función pulmonar; evaluar el estado de función pulmonar de personas con exposición a sustancias dañinas por motivos de trabajo; para detectar reacciones adversas a medicamentos con conocida toxicidad pulmonar.

- c) Evaluación de incapacidad. Las PFR's son útiles en el seguimiento de pacientes como parte de programas de rehabilitación médica, industrial o vocacional. Estimación de riesgo en programas de compañías aseguradoras o afianzadoras; evaluación de la función pulmonar por motivos legales (demandas de incapacidad por riesgo laboral).
- d) Salud Pública. Para el epidemiólogo o médico dedicado a la epidemiología las PFR's pueden servir para definir diferencias en función pulmonar atribuibles a diversas causas (edad, nutrición, raza) y desarrollar predictores de mortalidad o enfermedad.

Espirometría

La espirometría es la principal y mejor prueba de función respiratoria por ser la más simple, accesible y reproducible (3,5). La espirometría es una prueba cronometrada que mide el volumen de aire que se desplaza en los pulmones en una exhalación forzada iniciando con los pulmones totalmente llenos (Capacidad Pulmonar Total). Los resultados de la prueba correlacionan con morbilidad y expectativa de vida, son utilizados para la toma de decisiones en pacientes individuales, así como en la evaluación de la naturaleza del defecto, severidad y respuesta al tratamiento en enfermedades pulmonares. Los principales parámetros o variables más comúnmente medidos se comentan a continuación:

FVC: Capacidad vital forzada. Es el volumen máximo de aire que se espira de manera forzada posterior a una inspiración máxima. Se expresa en litros

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Es el volumen de aire que se espira en el primer segundo de una espiración forzada, posterior a una inspiración máxima. Se expresa en litros.

PEF: Flujo máximo o flujo pico. Es el flujo máximo de aire alcanzado durante una inspiración máxima. Se expresa en litros por segundo.

Las fuentes de variabilidad (ruido) de las pruebas de función respiratoria son múltiples y se considera que tienen un efecto mayor sobre el resultado de la prueba que lo que ocurre con otras pruebas de laboratorio clínico (2). Los principales

determinantes de la variabilidad a corto plazo en la medición de la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) son derivados de diferentes factores entre los que destacan: el tipo de paciente o sujeto a quien se realiza la prueba; el técnico que la realiza; variaciones circadianas de la función pulmonar; así como variaciones debidas al efecto de medicamentos, usualmente broncodilatadores, equipo utilizado para calibrar el espirómetro, (6, 7). Algunos factores son bien reconocidos por su impacto en la variación entre-sujetos de las PFR(4,6,8). Tales factores son el género que explica el 30% de la variabilidad de la prueba, donde los hombres presentan valores de función pulmonar 30% superiores a las mujeres. La talla es responsable de aproximadamente 20% de la variabilidad, donde los sujetos con mayor talla del tronco presentan valores mayores de función pulmonar; la edad contribuye con el 8% de variación, a mayor edad, menor nivel de función pulmonar. El origen étnico puede explicar hasta un 15% de las diferencias en función pulmonar observadas entre sujetos de diferente origen étnico, los factores técnicos explican hasta un 3% de la variabilidad, y finalmente cerca de un 30% de las variaciones en función pulmonar observada entre sujetos permanece inexplicada (6, 8).

Definición de normalidad

Las principales variables espirométricas (FVC y FEV_1) correlacionan directamente con el tamaño del tórax. La talla es el principal predictor de estas variables (9). De tal suerte, que se caracterizan por tener una distribución normal o gauseana, donde el promedio, la mediana y la moda son los mismos valores y dos desviaciones estándar (arriba y abajo del promedio) cubren el 95% de la población (1). Sin embargo, en esta distribución existe un 5% de la población que tiene valores extremos, altos o bajos, que no son necesariamente anormales, sino más bien poco frecuentes. En otras palabras al igual que se pueden encontrar individuos de talla baja o alta, existen individuos que tienen valores extremos de función pulmonar (1,5,8).

En los últimos años han surgido varias razones para aclarar el término de normalidad en PFR's. Primero, tratar de establecer diagnósticos tempranos (etapas

tempranas de enfermedades pulmonares) y segundo, valorar salud versus enfermedad (cuestiones previas a empleos, exámenes anuales, demandas, etc).

Para poder establecer anormalidad o disfunción pulmonar, elementos necesarios para muchos de los puntos anteriormente mencionados, se deben conocer los "límites de normalidad" de las PFR (1). Esto nos permite responder a la pregunta que el médico se hace ante cada prueba: *¿Los resultados de función pulmonar medidos en este paciente son normales o son un indicador de enfermedad y/o disfunción?* En el contexto clínico cuando se trata de una enfermedad avanzada ó cuando las PFR pueden ser interpretadas en conjunto con hallazgos clínicos y radiológicos no existe gran dificultad en dar una respuesta. Sin embargo, en casos menos obvios, es decir, cuando los valores son limítrofes o incluso normales, dar una respuesta de salud o enfermedad puede ser más difícil. Para esto es importante que el clínico conozca las limitaciones en la definición de parámetros normales de las PFR

Los valores normales de las PFR, también llamados de referencia o predichos, que se usan en la actualidad provienen de poblaciones externas previamente descritas (10-15).

El origen étnico de los sujetos se ha descrito como un importante predictor de la función pulmonar. Actualmente existe suficiente evidencia en la literatura con respecto al efecto racial o étnico de la función pulmonar en diferentes grupos de población como los sujetos de raza negra (16), India, poblaciones de las Islas del Pacífico (17), nativos de Norteamérica y Nueva Zelanda (18, 19), Orientales (20, 21) y latinos en los Estados Unidos de América (12, 22). Se ha observado que los sujetos de raza negra presentan valores de Capacidad Vital Forzada (FVC) hasta un 15% menor que los individuos de origen caucásico (9, 16,). Así mismo, los individuos de origen latino nacidos en Estados Unidos presentan niveles de función pulmonar menores que las personas de raza blanca del orden del 8% al 10% para FVC y el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV_1) (12, 22). Recientemente fueron publicadas ecuaciones de referencia para población Mexicano-Americana (14), las cuales parecen ajustar correctamente cuando se emplean en sujetos mexicanos (Pérez-Padilla Trabajadores), sin embargo por diversas razones

(tabaquismo, estrato socioeconómico bajo) persiste la duda sobre la confiabilidad de dicha comparación. En el estudio de Pérez-Padilla y colaboradores se observó que los valores de FVC y FEV1 se encuentran por arriba de los obtenidos en estudios como Quanjer y Coultas, lo que conlleva a una sobreestimación de los porcentos del predicho en nuestra población si se llegan a utilizar dichas ecuaciones. Así mismo se observó que las ecuaciones de Hankinson y Crapo son las que se comportan de manera más semejante a la población de trabajadores mexicanos. Las limitantes de dicho estudio es que fueron obtenidas en un estrato socioeconómico exclusivamente bajo, con diferentes tipos de exposiciones ya que abarcaban muchos tipos de ocupaciones y que no se desecharon las personas con historia de tabaquismo.(15).

Al existir una adecuada correlación entre los valores de la espirometría con la talla y la edad, los valores de referencias se pueden inferir mediante modelos de regresión lineal múltiple (1, 23). Las ecuaciones hasta ahora utilizadas en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar de México han sido generadas en otros países (10-14). Hasta el momento se han realizado pocos estudios en población mexicana tratando de comparar los valores predichos obtenidos con dichas ecuaciones y los valores obtenidos por espirometría para poblaciones diferentes (trabajadores que demandan incapacidad laboral, jóvenes, mujeres expuestas a humo de leña) (14,24)pero no se ha realizado un estudio con un número de muestra suficiente, con sujetos sanos y de diferentes edades.

JUSTIFICACIÓN

La espirometría es la prueba de función pulmonar más frecuentemente utilizada en la valoración clínica de la función pulmonar. Su principal utilidad es la detección de algún tipo de patrón anormal de la función pulmonar como es el caso de la obstrucción al flujo aéreo como sucede en algunas enfermedades como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Para evaluar la normalidad o anormalidad de los resultados, estos se comparan con valores predichos obtenidos de una población de referencia. En la actualidad, se emplean valores de referencia para diferentes parámetros espirométricos generados en poblaciones externas, la

mayoría de origen caucásico cuyos patrones de función pulmonar pueden ser diferentes de los observados en la población mestiza mexicana.

La adquisición de un patrón externo como criterio de normalidad puede llevarnos a interpretaciones erróneas de los resultados de la espirometría. Si la población en estudio posee niveles de función pulmonar por arriba de los observados en la población de referencia una buena parte de los sujetos estudiados presentará valores superiores a los predichos ($>100\%$ del predicho) debido a que la función pulmonar es subestimada por la ecuación externa. En este caso estaríamos asumiendo como normales a sujetos con niveles anormalmente bajos de función. Por otra parte, la población en estudio puede presentar niveles de función pulmonar por debajo de los observados en la población de referencia con lo que una proporción de los sujetos comparados contra dicha ecuación presentarán niveles bajos de función pulmonar ($<$ al 80% del predicho). En este caso se sobreestima el valor esperado de la función pulmonar y se asume que algunos sujetos con niveles por debajo del 80% del predicho son anormales, cuando es probable que solo se trate de individuos con función pulmonar baja (5% extremo en una distribución normal). En ambos casos el riesgo de una mala clasificación de los pacientes se podría evitar si se les comparara con la población a la cual pertenecen.

OBJETIVOS

1. Generar ecuaciones de predicción para FVC y FEV₁ en una población mexicana adulta que acude a una revisión médica de rutina en un Hospital Privado de la Ciudad de México.
2. Comparar los valores predichos usando ecuaciones de referencia externa con los valores obtenidos en una población local.

MÉTODOS

Se analizaron las espirometrías realizadas a sujetos que acudieron a una valoración médica de rutina, en un hospital privado de la ciudad de México durante

mayoría de origen caucásico cuyos patrones de función pulmonar pueden ser diferentes de los observados en la población mestiza mexicana.

La adquisición de un patrón externo como criterio de normalidad puede llevarnos a interpretaciones erróneas de los resultados de la espirometría. Si la población en estudio posee niveles de función pulmonar por arriba de los observados en la población de referencia una buena parte de los sujetos estudiados presentará valores superiores a los predichos ($>100\%$ del predicho) debido a que la función pulmonar es subestimada por la ecuación externa. En este caso estaríamos asumiendo como normales a sujetos con niveles anormalmente bajos de función. Por otra parte, la población en estudio puede presentar niveles de función pulmonar por debajo de los observados en la población de referencia con lo que una proporción de los sujetos comparados contra dicha ecuación presentarán niveles bajos de función pulmonar ($<$ al 80% del predicho) En este caso se sobreestima el valor esperado de la función pulmonar y se asume que algunos sujetos con niveles por debajo del 80% del predicho son anormales, cuando es probable que solo se trate de individuos con función pulmonar baja (5% extremo en una distribución normal). En ambos casos el riesgo de una mala clasificación de los pacientes se podría evitar si se les comparara con la población a la cual pertenecen

OBJETIVOS

1. Generar ecuaciones de predicción para FVC y FEV₁ en una población mexicana adulta que acude a una revisión médica de rutina en un Hospital Privado de la Ciudad de México.
2. Comparar los valores predichos usando ecuaciones de referencia externa con los valores obtenidos en una población local.

MÉTODOS

Se analizaron las espirometrías realizadas a sujetos que acudieron a una valoración médica de rutina, en un hospital privado de la ciudad de México durante

los meses de marzo a diciembre de 1999. Este es un servicio médico impartido por empresas privadas a su personal ejecutivo. Solo se incluyeron sujetos sin historia de tabaquismo, sin síntomas o enfermedades respiratorias agudas o crónicas. Se excluyeron a todos los sujetos con otras enfermedades crónicas concomitantes o que no realizaran una espirometría adecuada de acuerdo a los lineamientos sugeridos por la Sociedad Americana del Tórax (5)

Todos los participantes completaron una espirometría, así como un cuestionario estandarizado (25,26) que explora historia de tabaquismo (índice tabáquico), síntomas respiratorios (tos, sibilancias y disnea), enfermedades respiratorias agudas (infección respiratoria de cualquier tipo 4 semanas previas al estudio), o enfermedades crónicas limitantes.

Técnica de espirometría

La espirometría fue realizada en el laboratorio de función pulmonar con temperatura ambiente controlada usando un espirómetro computarizado con medición de flujos por medio de un neumotacógrafo (Medical Graphics Corporation System 1070 Series 2E/1085, St. Paul MN, USA). Este equipo cumple con los lineamientos de desempeño sugeridos por la Sociedad Americana del Tórax (5). El procedimiento fue realizado siguiendo los lineamientos recomendados (5) y el personal técnico que realizó la prueba fue capacitado previamente siguiendo los lineamientos del Instituto Norteamericano de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH).

Los puntos básicos del protocolo seguido en el Laboratorio de Función Pulmonar para la realización de las espirometrías se describen a continuación (5):

1. Calibración diaria con una jeringa de tres litros previo a la sesión. La calibración del equipo también incluye la revisión de fugas en el sistema de mangueras y en el equipo, así como la evaluación de la linealidad del neumotacógrafo a diferentes flujos.
2. Medición de la talla en centímetros en posición de pie y sin zapatos, además de determinación de peso corporal.

los meses de marzo a diciembre de 1999. Este es un servicio médico impartido por empresas privadas a su personal ejecutivo. Solo se incluyeron sujetos sin historia de tabaquismo, sin síntomas o enfermedades respiratorias agudas o crónicas. Se excluyeron a todos los sujetos con otras enfermedades crónicas concomitantes o que no realizaran una espirometría adecuada de acuerdo a los lineamientos sugeridos por la Sociedad Americana del Tórax (5)

Todos los participantes completaron una espirometría, así como un cuestionario estandarizado (25,26) que explora historia de tabaquismo (índice tabáquico), síntomas respiratorios (tos, sibilancias y disnea), enfermedades respiratorias agudas (infección respiratoria de cualquier tipo 4 semanas previas al estudio), o enfermedades crónicas limitantes.

Técnica de espirometría

La espirometría fue realizada en el laboratorio de función pulmonar con temperatura ambiente controlada usando un espirómetro computarizado con medición de flujos por medio de un neumotacógrafo (Medical Graphics Corporation System 1070 Series 2E/1085, St. Paul MN, USA). Este equipo cumple con los lineamientos de desempeño sugeridos por la Sociedad Americana del Tórax (5). El procedimiento fue realizado siguiendo los lineamientos recomendados (5) y el personal técnico que realizó la prueba fue capacitado previamente siguiendo los lineamientos del Instituto Norteamericano de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH).

Los puntos básicos del protocolo seguido en el Laboratorio de Función Pulmonar para la realización de las espirometrías se describen a continuación (5):

1. Calibración diaria con una jeringa de tres litros previo a la sesión. La calibración del equipo también incluye la revisión de fugas en el sistema de mangueras y en el equipo, así como la evaluación de la linealidad del neumotacógrafo a diferentes flujos.
2. Medición de la talla en centímetros en posición de pie y sin zapatos, además de determinación de peso corporal.

3. Aplicación de un cuestionario estandarizado. Como preparación para la prueba se explicó el objetivo de la prueba y se demostró la maniobra a realizar a los sujetos participantes.
4. Se colocó al individuo en posición sentado y se colocaron pinzas nasales para evitar salida de aire por la nariz que es registrado por el equipo.
5. El sujeto realizó la prueba obteniendo al menos tres esfuerzos aceptables. En caso de no obtener esfuerzos aceptables la prueba se repitió hasta obtener un máximo de ocho esfuerzos. Se tomaron los siguientes criterios de aceptabilidad
 - Curvas volumen tiempo y flujo volumen libres de artefactos (tos, fuga, terminación temprana, pobre esfuerzo al inicio, esfuerzos variables y cierre de glotis).
 - Flujo pico adecuado en la curva flujo-volumen alcanzando velocidad máxima de flujo antes de 2 mseg.
 - Duración mínima de la espiración de 6 segundos o meseta de por lo menos 2 seg.
6. Una vez obtenidos 3 esfuerzos aceptables se revisó la prueba de acuerdo a los criterios reproducibilidad sugeridos por la ATS (5), es decir, tres esfuerzos reproducibles, con meseta de al menos 2 segundos en curva volumen-tiempo.
7. Todos los volúmenes fueron corregidos para condiciones corporales (BTPS) automáticamente por el equipo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se generaron valores de referencia para FVC y FEV₁ mediante Modelos de regresión lineal múltiple (MLRM) ajustando por edad y talla. Se generaron ecuaciones para cada parámetro espirométrico separando a la población por género. Para el cálculo de las ecuaciones se utilizó un programa estadístico para computadora, SPSS para Windows versión 9.0 (27).

Adicionalmente, evaluamos el impacto del peso corporal e índice de masa corporal expresados de manera continua sobre la FVC y el FEV₁, respectivamente.

3. Aplicación de un cuestionario estandarizado. Como preparación para la prueba se explicó el objetivo de la prueba y se demostró la maniobra a realizar a los sujetos participantes.
4. Se colocó al individuo en posición sentado y se colocaron pinzas nasales para evitar salida de aire por la nariz que es registrado por el equipo.
5. El sujeto realizó la prueba obteniendo al menos tres esfuerzos aceptables. En caso de no obtener esfuerzos aceptables la prueba se repitió hasta obtener un máximo de ocho esfuerzos. Se tomaron los siguientes criterios de aceptabilidad
 - Curvas volumen tiempo y flujo volumen libres de artefactos (tos, fuga, terminación temprana, pobre esfuerzo al inicio, esfuerzos variables y cierre de glotis).
 - Flujo pico adecuado en la curva flujo-volumen alcanzando velocidad máxima de flujo antes de 2 mseg.
 - Duración mínima de la espiración de 6 segundos o meseta de por lo menos 2 seg.
6. Una vez obtenidos 3 esfuerzos aceptables se revisó la prueba de acuerdo a los criterios reproducibilidad sugeridos por la ATS (5), es decir, tres esfuerzos reproducibles, con meseta de al menos 2 segundos en curva volumen-tiempo.
7. Todos los volúmenes fueron corregidos para condiciones corporales (BTPS) automáticamente por el equipo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se generaron valores de referencia para FVC y FEV₁ mediante Modelos de regresión lineal múltiple (MLRM) ajustando por edad y talla. Se generaron ecuaciones para cada parámetro espirométrico separando a la población por género. Para el cálculo de las ecuaciones se utilizó un programa estadístico para computadora, SPSS para Windows versión 9.0 (27).

Adicionalmente, evaluamos el impacto del peso corporal e índice de masa corporal expresados de manera continua sobre la FVC y el FEV₁, respectivamente.

La relación entre FVC y FEV₁ con las variables independientes se exploró de manera lineal y no lineal de acuerdo a modelos de potencias (18); es decir, que incluyeran talla o edad elevados a diferentes potencias (cuadrado, cubo cuarta, etc) además de las originales, con la finalidad de explorar si el término de potencia describía mejor la relación entre la variable dependiente y las covariables.

Se comparó el valor estimado para FVC y FEV₁ de acuerdo a las ecuaciones internas con los valores predichos por otras ecuaciones de uso amplio o común en el mundo (10-15). Se seleccionaron las ecuaciones desarrolladas por Crapo y Knudson (10,11), desarrolladas en individuos de origen caucásico en los Estados Unidos de América, las ecuaciones de Coultas (12) generadas en población de origen latino americano de Nuevo México y las ecuaciones de Quanjer (13), generadas en población blanca europea, las cuales son las que se utilizan en el laboratorio de Función Pulmonar del INER. De la misma manera se compararon los valores de FVC y FEV₁ estimados utilizando la ecuación de Hankinson desarrollada en base a población México-Americana de los Estados Unidos (14). Por último, se compararon los resultados de las ecuaciones generadas por Pérez-Padilla y colaboradores en un grupo de trabajadores enviados al Laboratorio de Función Pulmonar del INER como parte de un convenio entre el INER y la Secretaría del Trabajo (15)

Inicialmente se calcularon coeficientes de correlación y determinación. Posteriormente se calculó el valor predicho para la FVC y FEV₁, así como el porcentaje del predicho para cada sujeto. Con la finalidad de evaluar gráficamente el desempeño de las diferentes ecuaciones utilizadas, se calcularon los valores predichos para FVC y FEV₁ manteniendo constante el valor de la edad o la talla, substituyendo los valores con el promedio para edad y talla observados en la población estudiada. Posteriormente se calcularon los residuales por cada una de las ecuaciones estudiadas. Además de la comparación gráfica, se exploraron las diferencias entre los residuales de cada ecuación mediante el cálculo de coeficientes de correlación intraclase (29).

Con la finalidad de observar algún tipo de tendencia en cuanto a la predicción de valores espirométricos para FVC y FEV₁, se graficó el valor de la mediana del

valor como por ciento del predicho y su relación con la edad y la talla para cada una de las ecuaciones evaluadas.

Para comparar el criterio de normalidad se escogió la percentila 5 del por ciento del predicho de acuerdo a la ecuación interna y las diferentes ecuaciones externas (1)

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 1388 espirometrías de un número igual de participantes entre 19 a 70 años de edad. De este grupo sólo 607 fueron útiles para el estudio. Se excluyeron 67 (4.8 %) pacientes por toma de datos inadecuada, 105 (7.4%) por presencia de síntomas respiratorios, 509 (36 %) por tener antecedentes de tabaquismo y 100 (7.2 %) por problemas técnicos al realizar la espirometría (no cumplieron criterios de reproducibilidad y aceptabilidad de la ATS). En 607 (43%) sujetos se obtuvieron datos de espirometría para ser analizados. Como estrategia adicional de control de calidad se aplicaron los criterios de Enright (30) conservando solamente las espirometrías con calificación a ó b (a = variabilidad del PEF_r <5% y variabilidad FEV₁ <5% ó 100ml, duración de la espiración forzada >10s y variabilidad FVC <3%; b = variabilidad PEF_r >5%<10%, variabilidad del FEV₁ <5% o 100 ml, duración de la espiración forzada >6seg ≤10seg y variabilidad de FVC>3%, <5%). Quedaron 332 (24%) sujetos con el mismo rango de edad.

En un análisis exploratorio se evaluó la distribución y normalidad de las diferentes variables estudiadas. Se generaron diferentes modelos por género para FVC y FEV₁. Se analizaron relaciones no lineales entre FVC y FEV₁ ajustando por edad y talla. En el caso de FVC-talla, FVC-edad, FEV₁-talla y FVC-talla requirieron diferentes transformaciones (logarítmica, cuadrada, cúbica, etc) para ajustar la variabilidad del modelo. Debido a que uno de los objetivos del presente estudio era comparar la ecuación interna con otras ecuaciones, la mayoría de ellas generadas con modelos lineales, se decidió excluir los sujetos con edades por debajo de 30 años y arriba de 60 años con lo cual se corrigió la no linealidad entre las variables y de esta manera se logró hacerlas comparables con las ecuaciones externas, esto es

valor como por ciento del predicho y su relación con la edad y la talla para cada una de las ecuaciones evaluadas.

Para comparar el criterio de normalidad se escogió la percentila 5 del por ciento del predicho de acuerdo a la ecuación interna y las diferentes ecuaciones externas (1)

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 1388 espirometrías de un número igual de participantes entre 19 a 70 años de edad. De este grupo sólo 607 fueron útiles para el estudio. Se excluyeron 67 (4.8 %) pacientes por toma de datos inadecuada, 105 (7.4%) por presencia de síntomas respiratorios, 509 (36 %) por tener antecedentes de tabaquismo y 100 (7.2 %) por problemas técnicos al realizar la espirometría (no cumplieron criterios de reproducibilidad y aceptabilidad de la ATS). En 607 (43%) sujetos se obtuvieron datos de espirometría para ser analizados. Como estrategia adicional de control de calidad se aplicaron los criterios de Enright (30) conservando solamente las espirometrías con calificación a ó b (a = variabilidad del PEFR <5% y variabilidad FEV₁ <5% ó 100ml, duración de la espiración forzada >10s y variabilidad FVC <3%; b = variabilidad PEFR >5%<10%, variabilidad del FEV₁ <5% o 100 ml, duración de la espiración forzada >6seg □10seg y variabilidad de FVC>3%, <5%). Quedaron 332 (24%) sujetos con el mismo rango de edad.

En un análisis exploratorio se evaluó la distribución y normalidad de las diferentes variables estudiadas. Se generaron diferentes modelos por género para FVC y FEV₁. Se analizaron relaciones no lineales entre FVC y FEV₁ ajustando por edad y talla. En el caso de FVC-talla, FVC-edad, FEV₁-talla y FVC-talla requirieron diferentes transformaciones (logarítmica, cuadrada, cúbica, etc) para ajustar la variabilidad del modelo. Debido a que uno de los objetivos del presente estudio era comparar la ecuación interna con otras ecuaciones, la mayoría de ellas generadas con modelos lineales, se decidió excluir los sujetos con edades por debajo de 30 años y arriba de 60 años con lo cual se corrigió la no linealidad entre las variables y de esta manera se logró hacerlas comparables con las ecuaciones externas, esto es

explicado por el número tan escaso de sujetos con este rango de edad (<30 años o >60 años) consecuencia del origen de la población estudiada.

Se obtuvieron datos en 288 (21%) sujetos que fueron analizados en el presente estudio. La Tabla 1 muestra las características generales del grupo estudiado separando hombres y mujeres. Ambos grupos mostraron promedios similares de edad, como era de esperarse, los hombres mostraron promedios mayores de talla, peso, así como de función pulmonar. Las Figuras 1 y 2 muestran la distribución de la edad y la talla en el grupo completo, como puede apreciarse, ambas variables muestran razonablemente una distribución normal.

La Tabla 2 muestra los coeficientes de los modelos de regresión lineal para FVC y FEV₁. Únicamente la talla y la edad resultaron ser predictores independientes de los parámetros espirométricos mencionados. Se analizó el efecto del peso de manera lineal y como índice de masa corporal (IMC peso/talla²) sobre la FVC y FEV₁, sin encontrar asociación independiente (datos no mostrados). Con estos modelos se estimaron los valores predichos para FVC y FEV₁ en la población estudiada. Las Figuras 3 y 4 muestran el análisis de residuales para FVC y FEV₁ en relación con la edad para cada sexo. Dicho análisis demuestra que el criterio de homocedasticidad se cumple aceptablemente para ambas variables espirométricas. Una relación similar se observó al comparar el valor de los residuales con la talla para los parámetros espirométricos analizados, tanto en hombres como en mujeres (datos no mostrados)

En las Tablas 3-6 se muestran los coeficientes de regresión del presente estudio comparados con los de todas las ecuaciones externas evaluadas, se presentan los valores para hombres y mujeres por separado. Puede apreciarse en términos del coeficiente de determinación (R²) que la ecuación desarrollada en individuos que acudieron a un Hospital privado explica una menor proporción de la variación de los valores en relación con otros estudios, especialmente el realizado en sujetos México-Americanos donde los MRLM explican la mayor parte de la variabilidad de FVC y FEV₁ por arriba del 70%. En comparación, los modelos de RLM en los sujetos, solo explican alrededor del 41% de la variabilidad de dichos parámetros tanto en hombres como en mujeres.

La Figura 5 muestra la relación de FVC y FEV₁ con la edad en mujeres, cuando la talla se mantiene constante. Las ecuaciones con mejor desempeño fueron la de Crapo, Hankinson realizada en población México-Americana y la ecuación generada por Pérez-Padilla y colaboradores. Los coeficientes de correlación intraclase (CCI) para FVC fueron similares entre la ecuación interna y las ecuaciones mencionadas, 0.98. En el caso del FEV₁ en relación con la edad se observó inclusive que la ecuación de México-Americanos describe de manera casi idéntica a la población estudiada, CCI 0.99. Por otra parte, se aprecia cómo la ecuación de Knudson y la ecuación de Coultas mostraron un desempeño poco satisfactorio para la estimación de los valores de FVC, CCI 0.88 y 0.89. Para el FEV₁ en relación con la edad en mujeres se observó inclusive una tendencia aun mayor para subestimar los valores predichos por parte de las ecuaciones de Knudson, Coultas y Quanjer.

La Figura 6 ilustra la relación entre FVC y FEV₁ con la edad cuando la talla se mantiene constante en hombres. En el caso de la FVC se observa cómo la ecuación de Crapo es la que más se aproxima a los valores estimados por la ecuación interna con un coeficiente de correlación intraclase de 0.97. La ecuación que más difirió con la ecuación interna fue la de trabajadores mexicanos seguida por la de Quanjer, CCI 0.92 y 0.93. Para el FEV₁ se observó una adecuada correlación entre los valores estimados por la ecuación interna y los valores estimados por la ecuación de México-Americanos y por la ecuación de Crapo con CCI de 0.99 para cada uno. Las ecuaciones con el desempeño menos satisfactorio fueron las de Coultas y los trabajadores mexicanos, CCI de 0.83 y 0.85 respectivamente. Llama la atención que las ecuaciones externas de Quanjer, Coultas y Knudson tienden a mostrar una caída más acentuada de los valores espirométricos conforme avanza la edad y tienden a subestimar los valores predichos de FVC y FEV₁ a edades mayores de 35 años. Las ecuaciones de Crapo, México-Americanos y trabajadores mexicanos sobre estiman el valor de FVC y FEV₁; en el caso de la FVC dicha sobre estimación se da en todo momento mientras que para el FEV₁, la sobre estimación se observó especialmente en sujetos menores de 45 años.

En la Figura 7 se muestran los valores estimados para FVC y FEV₁ en relación con la talla, en mujeres, cuando la edad se mantiene constante. La ecuación con

mejor desempeño para los dos parámetros de espirometría fue la de los trabajadores mexicanos, CCI 0.98 para FVC y 0.99 para FEV₁. El resto de las ecuaciones externas presentó correlaciones más bajas al ser comparadas con la ecuación interna. La diferencia más grande se encontró con la ecuación de Knudson en el caso de la FVC, CCI 0.80, mientras que para el FEV₁ la mayor diferencia se observó con la ecuación de Quanjer, CCI 0.81. Como se observó para la relación entre los parámetros de espirometría y la edad tanto en hombres como en mujeres, la mayoría de las ecuaciones externas subestiman el valor de FVC y FEV₁ en relación con la talla. Las ecuaciones de México-Americanos y de trabajadores tienden a sobreestimar el valor de la función pulmonar especialmente a tallas por arriba de 160 cm. Para ambos parámetros, la ecuación con mejor desempeño fue la de los trabajadores.

La Figura 8 muestra la relación de FVC y FEV₁ con talla en centímetros cuando la edad se mantiene constante en hombres. Las ecuaciones externas con mejor desempeño para estimar la FVC fueron las de Coultas y Crapo, CCI 0.94 y 0.95 respectivamente. Para el FEV₁ el mejor desempeño se observó entre las ecuaciones de trabajadores mexicanos, sujetos México-Americanos y Crapo, CCI 0.94, 0.98 y 0.99 respectivamente. Las ecuaciones de Quanjer y Coultas subestiman ambos valores espirométricos e incluso se observa como con la ecuación interna el incremento de FVC y FEV₁ en la relación con la talla es mayor que el descrito por las ecuaciones de Quanjer y Coultas. La ecuación de trabajadores mexicanos mostró una tendencia a sobre estimar la FVC y FEV₁ en relación con la edad con un CCI de 0.85.

En la Tabla 7 se presentan los valores de FVC y FEV₁ como por ciento del predicho por cada una de las ecuaciones evaluadas. Las ecuaciones de Knudson, Coultas y Quanjer subestiman el valor de los parámetros espirométricos, lo que resulta en valores por arriba del 100% del esperado. Por el contrario, las ecuaciones de Crapo, México-Americanos y trabajadores mexicanos sobre estiman el valor de FVC y FEV₁ lo que resulta en valores predichos menores al 100% del ideal. La diferencia más grande se observa al emplear la ecuación de Quanjer para estimar FEV₁ en mujeres. La menor diferencia se observa con las ecuaciones de México-

Americanos y trabajadores mexicanos con valores muy cercanos al 100% del predicho.

La Tabla 8 nos muestra los valores estimados para FVC y FEV₁ separados por género substituyendo los valores de edad y talla con el promedio observado en la población estudiada. La mayor diferencia encontrada se observa entre la ecuación interna y la ecuación de Coultas en mujeres para FVC y FEV₁. La menor diferencia se observó al aplicar la ecuación de México-Americanos ó trabajadores mexicanos en mujeres para FVC y FEV₁. En el caso de los hombres se aprecia mayor variabilidad entre la ecuación interna y las ecuaciones externas. Para el valor de FVC la menor diferencia se observa al aplicar la ecuación de Crapo, mientras que para el FEV₁ la menor diferencia se aprecia al aplicar la ecuación de Hankinson. En las Figuras 9 a 20 se presenta la mediana del valor por ciento del predicho de FVC y FEV₁ en relación con la edad y la talla para cada uno los grupos de ecuaciones de predicción espirométrica para mujeres y hombres por separado comparados con la ecuación interna. Se puede apreciar como las ecuaciones externas presentan mayor variabilidad, es decir mayor diferencia alrededor del 100% del predicho. De la misma manera, podemos apreciar que las ecuaciones que mejor ajustan a la población estudiada, además de la ecuación interna, son las de México-Americanos, Trabajadores mexicanos y Crapo, mientras que las ecuaciones de Coultas, Knudson y Quanjer son las que presentan el desempeño menos satisfactorio. Las ecuaciones de Crapo y México-Americanos tienden a ajustar mejor el valor de FVC y FEV₁ en relación con la talla tanto en hombres como en mujeres, existiendo mayor discrepancia cuando se ajusta el valor de las variables espirométricas por la edad. De la misma manera, cabe señalar que las medianas de los valores estimados por las ecuaciones externas, en general resultan por arriba del 100% teórico, lo que nuevamente nos demuestra que dichas ecuaciones subestiman el valor esperado para la FVC y FEV₁ en la población estudiada.

DISCUSIÓN

El presente estudio describe resultados de la función espirométrica en una población mexicana "sana" asistente a una Clínica de Diagnóstico de un hospital privado de la Ciudad de México, sin exposición laboral o a tabaco y con un rango de edad amplio (30 a 60 años).

Llama la atención el pobre desempeño de la mayoría de las ecuaciones externas comúnmente utilizadas para predecir función pulmonar en espirometría, en especial los valores predichos por Quanjer (Europa) y Coultas (población de origen latinoamericano). En general, los valores estimados por las diferentes ecuaciones externas fueron menores en comparación con los valores estimados por la ecuación propia en esta población. El efecto de subestimación es más evidente a partir de los 40 años, que es la edad promedio encontrada tanto en hombres como en mujeres lo que descarta algún sesgo causado por un número escaso de sujetos en los extremos de distribución de la edad en la población estudiada.

Es de llamar la atención que las ecuaciones desarrolladas por Hankinson y colaboradores, las desarrolladas por Crapo y las ecuaciones generadas en trabajadores mexicanos en el INER son las que mostraron el mejor desempeño en comparación con la ecuación interna, esto es constante para FVC y FEV₁ en ambos sexos, los coeficientes de correlación intraclase entre los residuales se ubicaron consistentemente por arriba de 0.95 para ambas variables espirométricas. En el de Pérez Padilla y colaboradores (15) realizado en trabajadores que reclamaban incapacidad por motivos laborales se observó un patrón muy semejante de subestimación en los valores predichos para ambas variables espirométricas en relación con las mismas ecuaciones valoradas en el presente trabajo. De hecho, las ecuaciones de predicción espirométrica provenientes de este grupo se desempeñaron satisfactoriamente en el grupo de sujetos estudiados, especialmente los valores predichos de FVC en mujeres. En el caso del FEV₁ se aprecia mayor discrepancia entre los valores estimados por la ecuación interna y la ecuación de trabajadores mexicanos en hombres. (Figura 6). Una posible explicación a estas diferencias podría radicar en el hecho de que el estudio realizado en trabajadores del INER constituye una población no seleccionada donde se desconocía el estatus de

tabaquismo de los participantes. Es posible que en ese grupo exista una proporción de sujetos con tabaquismo considerable que podría explicar valores de función pulmonar más bajos en comparación con el grupo estudiado en este trabajo.

Por otra parte cabe resaltar la similitud en cuanto a predicción de la función espirométrica entre la ecuación de Hankinson y la ecuación interna. La ecuación desarrollada por Hankinson y colaboradores se basó en población general de los Estados Unidos de Norteamérica (14). Tomamos los valores específicos para el grupo de sujetos México-Americanos. El hecho de haber encontrado una coincidencia aceptable entre ambos grupos de ecuaciones sugiere que la población de origen mexicano se comporta de manera diferente al grupo de población blanca de origen caucásico sobre la que se basan la mayoría de las otras ecuaciones evaluadas.

Lo anterior apoya la noción de que la población estudiada presenta características de función pulmonar diferentes de las estudiadas en otras partes y se apoya el concepto de desarrollar ecuaciones internas. Por otra parte, existen otros trabajos que señalan que la función espirométrica en mujeres del área rural expuestas al humo de leña es menor que la estimada por las ecuaciones externas (24).

Es posible que algunas características de las poblaciones donde se generaron las ecuaciones externas hayan contribuido a los resultados observados, así por ejemplo, la población de Crapo resulta muy parecida en términos de talla y edad para ambos sexos (tabla 10) (10), se trata de población urbana residente a una altitud similar a la de la Ciudad de México. Desgraciadamente no contamos con todas las características antropométricas de las poblaciones que sirvieron de base para generar el resto de las ecuaciones externas estudiadas en el presente trabajo. Sin embargo, con la información disponible, pareciera que no existen grandes diferencias en cuanto a edad y talla, así que el comportamiento diferente observado entre las ecuaciones externas y la ecuación propia sugiere la participación de alguna otra variable no controlada en el presente estudio como pudiera ser origen étnico diferente, lo que explicaría las diferencias en cuanto a pendientes y distintos niveles de función pulmonar estimada por las ecuaciones externas. No controlamos algunas

otras variables como el estado nutricional que también pudieran explicar parcialmente los resultados. A este respecto se conoce el impacto sobre la función pulmonar de la mejoría en el estado nutricional de una población (31). Dado que los participantes del presente trabajo son sujetos sanos en edad productiva, con buen nivel económico, es posible que parte de los resultados estén influenciados por diferencias en el estado nutricional, en contra de este argumento está el hecho de que los trabajadores-mexicanos (15) son de estrato socioeconómico bajo y como ya se ha comentado la correlación entre esta ecuación y la interna fue razonablemente buena. La nutrición teóricamente influye en el nivel de desarrollo, esto incluye la caja torácica y la musculatura. Esto se ha visto en sujetos residentes en regiones donde las condiciones socio-económicas han mejorado substancialmente en periodos cortos con un impacto relevante a nivel de la función pulmonar y las variables que la determinan, específicamente la talla (31).

Es de importancia el hecho de que el estudio de Coultas haya sido realizado en población semi-rural de origen latino americano, un posible factor más que explique la diferencia entre ésta ecuación y la ecuación interna (12).

Un aspecto que consideramos de gran importancia para el presente estudio es la diferencia consistente entre la ecuación interna y las ecuaciones externas de mayor uso (Quanjer, Knudson), incluyendo también a la obtenida en población latinoamericana residente en Norteamérica (Coultas) Esto es de relevancia ya que la observación de valores mayores al 100% no tiene mayor repercusión en el campo clínico, sin embargo, en pacientes con resultados de FVC y FEV₁ estimados mediante ecuaciones externas de alrededor de 80-85% del predicho en realidad pueden corresponder a individuos con función pulmonar limitrofe, los cuales no son detectados debido a la subestimación ya comentada que se registra cuando se emplean ecuaciones generadas en otras poblaciones y a la utilización del criterio "clásico" de considerar como normales a quienes presentan valores mayores o iguales al 80% del predicho. Se ha sugerido (1,5) que el percentil 5 puede ser utilizado como parámetro para identificar el límite inferior de "normalidad" en función espirométrica, ya que el tradicional 80% del predicho no es una medida de

distribución de normalidad y no siempre coincide con el percentil 5. La subestimación de los valores predichos para FVC y FEV₁ alcanzada con ecuaciones como la de Quanjer y Coultas puede llegar a ser de hasta 10%, por tanto, se podría interpretar una espirometría como "dentro de los valores de referencia" cuando en realidad están por debajo del percentil 5 y puede existir una disfunción o alteración espirométrica. De ahí la necesidad de interpretar la espirometría en el contexto clínico y crear ecuaciones generadas en la misma población en quienes se pretende aplicar. Esto se puede ver más claro en las tablas 4 y 5 en donde se observa como de acuerdo a las ecuaciones externas, el punto de corte de normalidad con base al 5% de la distribución de los valores predichos (percentila 5), se ubica entre 85 y 88% del valor estimado para FVC y FEV₁; en comparación, la ecuación interna marca como punto de corte de normalidad un valor estimado entre 82 y 83% del predicho. En el caso de los valores estimados por la ecuación de Coultas el percentil 5 se ubica entre 85-86%, es decir, existe un error de aproximadamente 6% de clasificar equivocadamente a un sujeto como "normal", cuando en realidad presenta una discreta disminución de la función pulmonar. Los modelos de regresión lineal múltiple confirman que la talla es el principal predictor tanto para FVC como para FEV₁. Como en las otras ecuaciones valoradas, en el presente estudio la talla y la edad son los mejores predictores de ambas variables espirométricas (1,10-15). Los coeficientes de determinación obtenidos para la ecuación interna son de alrededor de 0.43 para FVC y FEV₁ en ambos sexos. En comparación con las ecuaciones externas, los coeficientes de determinación obtenidos con los modelos de regresión lineal múltiple en la población estudiada fueron más bajos (tabla 3). La distribución de los valores reales de FVC y FEV₁ mostraron homocedasticidad al compararse con los valores predichos, sin embargo se aprecia una variación importante que para algunos sujetos llega a ser de hasta 1.6 L, especialmente en los varones. Es criticable el hecho de haber excluido a sujetos menores de 30 años y mayores de 60, sin embargo es evidente que al tratarse de una población de nivel ejecutivo empresarial, la representación de los rangos de edades eliminados sería muy escasa, esto haría difícil distinguir si el hecho de que los modelos no ajusten a un comportamiento lineal fuera por tener una escasa población menor de 30 años o mayor de 60 o a

características inherentes a la población estudiada. Al eliminar a los sujetos menores de 30 años y mayores de 60 años, el modelo ajustó completamente a ser lineal, pero aún podría criticarse que al eliminar los extremos desconocemos cuál sería en realidad el comportamiento de la pendiente, sin embargo vemos como todos los modelos, tanto para FEV₁ como para FVC en ambos sexos siguen un patrón muy semejante. Por otro lado los coeficientes de correlación intraclase siguen un patrón muy similar al comparar la ecuación interna con las 6 ecuaciones externas, lo que hace poco probable que las diferencias observadas sean debidas al azar.

Es poco probable que los resultados de los modelos de regresión estén influenciados por defectos técnicos en la realización de las espirometrías, que todas las pruebas fueron revisadas y cumplen con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la ATS (1) Adicionalmente se adoptaron los criterios de control de calidad de Enright (29), sólo se incluyeron pruebas con calificación a y b de los cuales son aún más estrictos que los sugeridos por la ATS. Existen varios factores en relación con la población estudiada que podrían explicar este comportamiento del modelo: a) es una población que asiste a un hospital privado como parte de un programa preventivo de valoración de salud, muchas veces solicitado por las compañías donde laboran dichos sujetos. Por tanto se trata de individuos mayoritariamente jóvenes, lo que puede representar un sesgo de selección. b) es una población de ejecutivos de diversas áreas y provenientes de diversas compañías, c) en México existe una mezcla de razas por razones históricas, lo cual puede ser expresado en resultados de función pulmonar diferentes.

Después de analizadas cada una de las ecuaciones externas y comparadas con una ecuación propia, surge la duda sobre el empleo de la ecuación de Crapo para generar valores de referencia en población similar a la estudiada en el presente trabajo De acuerdo a los resultados que proporciona el presente estudio, es clara la similitud entre los valores estimados por la ecuación de Crapo y una ecuación propia, sin embargo, persisten algunas diferencias que podrían representar alguna fuente de error al aplicarse de manera indiscriminada.

El modo de selección de la población en este estudio tiene sus limitantes y este es uno de los puntos más relevantes cuando lleva a cabo un estudio

encaminado a generar ecuaciones de predicción (1). Quizá la conclusión más importante es interpretar la espirometría que se encuentre en niveles entre 80-88% del predicho en el contexto clínico, y no dudar en solicitar estudios más sofisticados cuando exista alguna anomalía clínica o radiológica incipiente pero sugerente de alguna patología pulmonar.

CONCLUSIONES.

1. Las ecuaciones comúnmente utilizadas como patrón de referencia espirométrica no se desempeñan satisfactoriamente cuando se aplican a una población individuos de clase media que acuden a un hospital privado del Distrito Federal, México.
2. De las ecuaciones externas la generada en una población de Salt Lake City estudiada por Crapo, la obtenida en sujetos México-americanos por Hankinson y la ecuación local proveniente de trabajadores-mexicanos por Pérez_Padilla y cols son las que tienen un desempeño semejante a la ecuación interna.
3. Las ecuaciones de Quanjer, Coultas y Knudson tienden a subestimar los valores de FVC y FEV₁ en la población estudiada. Dicha subestimación da como resultado que los valores de FVC y FEV₁ expresados como por ciento del predicho se ubiquen por arriba del 100%
4. Es necesario desarrollar ecuaciones de referencia propias a la población en la cual se pretende aplicar para evitar posibles errores de clasificación de la función pulmonar.

encaminado a generar ecuaciones de predicción (1). Quizá la conclusión más importante es interpretar la espirometría que se encuentre en niveles entre 80-88% del predicho en el contexto clínico, y no dudar en solicitar estudios más sofisticados cuando exista alguna anomalía clínica o radiológica incipiente pero sugerente de alguna patología pulmonar.

CONCLUSIONES.

1. Las ecuaciones comúnmente utilizadas como patrón de referencia espirométrica no se desempeñan satisfactoriamente cuando se aplican a una población individuos de clase media que acuden a un hospital privado del Distrito Federal, México
2. De las ecuaciones externas la generada en una población de Salt Lake City estudiada por Crapo, la obtenida en sujetos México-americanos por Hankinson y la ecuación local proveniente de trabajadores-mexicanos por Pérez_Padilla y cols son las que tienen un desempeño semejante a la ecuación interna
3. Las ecuaciones de Quanjer, Coultas y Knudson tienden a subestimar los valores de FVC y FEV₁ en la población estudiada. Dicha subestimación da como resultado que los valores de FVC y FEV₁ expresados como por ciento del predicho se ubiquen por arriba del 100%
4. Es necesario desarrollar ecuaciones de referencia propias a la población en la cual se pretende aplicar para evitar posibles errores de clasificación de la función pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA.

1. American Thoracic Society. Lung Function Testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Resp Dis* 1991;144: 1202.
2. Crapo R. Pulmonary Function Testing. *N Engl J Med* 1994; 331: 25.
3. Gardner R, Crapo R, Nelson S. Spirometry and Flow Volume Curves *Clin Chest Med* 1989;10: 145.
4. Pennock BE, Cottrell JJ, Rogers RM: Pulmonary Function Testing. What is normal?. *Arch Intern Med* 1983;143: 2123.
5. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry.1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107.
6. Becklake M. White N Sources of variation in spirometric measurements Identifying the signal and dealing with noise. *Occupational Medicine*. 1993; 8 (2): 241-264
7. Künzli U, Ackermann-Lieblich U, Keller R, Perruchoud AP, Schlinder C, SAPALDIA team. Variability of FVC and FEV₁ due to technician, team, device and subject in an eight-centre study: three quality control studies in SAPALDIA. *Eur. Respir J*, 1995; 8:371-76
8. Becklake M. Concepts of Normality Applied to the Measurement of Lung Function. *Am J Med* 1986;80:1158.
9. Clausen J Prediction of Normal Values in Pulmonary Function Testing. *Clin Chest Med* 1989;10: 135.
10. Crapo R, Morris A, Gardner R. Reference Spirometric Values Using Techniques and Equipment that meet ATS Recommendations. *Am Rev Respir Dis*;123: 659.
11. Knudson R, Lebowitz M, Holberg C, Burrows B. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725.
12. Coultas D, Howard Ch, Skipper B, Samet J. Spirometric Prediction Equations for Hispanic Children and Adults in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1988.138. 1386.

13. Quanjer PhH. Standardized Lung Function Testing. Bull Eur Physiopathol Resp 1983;19: S5.
14. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB, Spirometric reference values from a sample of the general U. S. population. Am J Respir Crit care med 1999; 159:179-187
15. Pérez-Padilla JR, Regalado J, Vázquez-García JC. Reproducibilidad de espirometrías y valores de referencia en trabajadores demandando incapacidad. Revista de Salud Pública de México. En Prensa.
16. Enright PL., Arnold A., Manolio TA , Kuller LH. Spirometric reference values for healthy Elderly Blacks. Chest 1996; 110:1416-24.
17. Brown P, Sadowsky D, Gajdusek DC Ventilatory lung function studies in Pacific Island Micronesians. Am J. Epidemiol 1978; 108:259-65
18. Crapo RO, Lockey J, Jensen RL, Elliot CG. Normal spirometric values in healthy American Indians J Occup med 1988; 30:556-60
19. De Hamel FA, Welford B Lung function in Maoris and Samoans working in New Zealand. N. Z Med J 1983: 96:560-2
20. Ching B, Harsfall PAL. Lung volumes in Cantonese subjects: preliminary studies. Thorax 1977; 32:352-5
21. Da Costa JL. Pulmonary function studies in healthy Chinese adults in Singapore. Am Rev Respir Dis 1971; 104:128-31
22. Shafer BA, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA. Prediction of lung function in Hispanics using local ethnic-specific and external non-ethnic-specific prediction equations. Am Rev Respir Dis 1993; 147:1349-53
23. González Camarena R, Carrasco Sosa S, Gaitán M. Reliability of Reference Models for Vital Capacity in Young Mexican females. Rev Invest Clin 1993;45:571
24. Regalado J. Ecuaciones de predicción Espirométrica en Mujeres Asintomáticas Expuestas al Humo de Leña. Trabajo de Tesis en neumología, UNAM 2000
25. Ferris BG. Epidemiolgy Standardization Project. Am Rev Respir Dis 1978, 118:1-118

26. Morán AO. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, UNAM 1992.
27. SPSS 2000, versión 9.0, Inc. Chicago Illinois, USA
28. Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research. 1994, Blackwell Scientific Publications. Australia. p 620
29. Enright PL, Johnson LR, Connett JE, Voelker H, Buist S. Spirometry in the Lung Health Study. Methods and Quality Control. Am Rev Respir Dis 1991;143: 1215.
30. Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, Casan P, Sans S. Spirometric Reference Values from a Mediterranean Population. Bull. Eur. Physiopathol Respir 1986;22:217
31. Raven PB, Taguchi S, Drinkwater BL. Anthropometric, spirometric and physiologic comparisons of migrant Japanese. Hum Biol 1977;46. 483

Tabla 1. Características generales del grupo estudiado, promedio (DE).

| | Mujeres N=93 | Hombres n=195 | p |
|------------------|-----------------|------------------|--------|
| Edad | 43.18 (8.15) | 41.87 (7.28) | NS |
| Talla en cm | 160.39 (5.87) | 172.28 (6.45) | <0.001 |
| Peso en Kg | 60.97 (10.37) | 76.93 (10.12) | <0.001 |
| BMI | 23.68 (3.71) | 25.89 (2.92) | <0.001 |
| FVC | 3.39 (0.458) | 4.65 (0.632) | <0.001 |
| FEV ₁ | 2.85 (0.394) | 3.86 (0.518) | <0.001 |

Tabla 2. Criterios de exclusión.

| | Excluidos n(%) | Restantes |
|---|-------------------|-----------|
| Espirometrías | | 1388 |
| Tabaquismo | 509 (36) | 879 |
| Problemas técnicos | 100 (7.2) | 779 |
| Datos inadecuados | 67 (4.8) | 712 |
| Síntomas | 105 (7.4) | 607 |
| Variabilidad >5% de FVC y/o FEV ₁ | 275 (19) | 332 |
| Menores de 30 años ó mayores de 60 años | 44 (3) | 288 |
| Útiles | | 288 |

Tabla 3. Coeficientes de regresión múltiple para FVC y FEV₁ de acuerdo a la ecuación interna.

| Parámetro espirométrico | Constante | Edad(años) | Talla(cm) | R ² | SEE |
|----------------------------|-----------|------------|-----------|----------------|------|
| HOMBRES | | | | | |
| FVC L | -4.906 | -0.0187 | 0.059 | 0.43 | 0.47 |
| FEV ₁ L | -3.006 | -0.021 | 0.045 | 0.42 | 0.39 |
| MUJERES | | | | | |
| FVC L | -1.43 | -0.022 | 0.036 | 0.44 | 0.34 |
| FEV ₁ L | -0.232 | -0.023 | 0.025 | 0.43 | 0.29 |

Tabla 4. Coeficientes de Predicción de FVC en Hombres

| Autor | Intercepto | Edad | Edad ² | Talla | Talla ² | R ² |
|---------------|---------------|----------------|-------------------|--------------|--------------------|----------------|
| Actual | -4.906 | -0.0187 | | 0.059 | | 0.43 |
| Crapo | -4.650 | -0.0152 | | 0.0327 | | 0.53 |
| Knudson | -3.1947 | -0.0169 | | 0.0444 | | 0.48 |
| Coultas | -2.8803 | -0.0280 | | 0.04959 | | 0.61 |
| Quanjer | -4.74 | -0.032 | | 0.0611 | | 0.53 |
| Hankinson | 0.2376 | -0.00891 | -0.000182 | | 0.00017823 | 0.86 |
| Pérez-Padilla | -3.1713 | -0.0289 | | 0.0539 | | 0.55 |

Tabla 5. Coeficientes de Predicción de FVC en Mujeres

| Autor | Intercepto | Edad | Edad ² | Talla | Talla ² | R ² |
|---------------|--------------|---------------|-------------------|--------------|--------------------|----------------|
| Actual | -1.43 | -0.022 | | 0.036 | | 0.44 |
| Crapo | -3.590 | -0.0216 | | 0.0491 | | 0.74 |
| Knudson | -8.7818 | -0.0298 | | 0.0844 | | 0.71 |
| Coultas | -2.2911 | -0.244 | | 0.040825 | | 0.68 |
| Quanjer | -3.05 | -0.027 | | 0.0464 | | 0.53 |
| Hankinson | 0.1210 | 0.00307 | -0.000237 | | 0.00014246 | 0.71 |
| Trabajadores | -1.3607 | -0.0274 | | 0.0374 | | 0.42 |

Tabla 6. Coeficientes de Predicción de FEV₁ en Hombres

| Autor | Intercepto | Edad | Edad ² | Talla | Talla ² | R ² |
|---------------|---------------|---------------|-------------------|--------------|--------------------|----------------|
| Actual | -3.006 | -0.021 | | 0.045 | | 0.42 |
| Crapo | -2.190 | -0.0244 | | 0.0414 | | 0.64 |
| Knudson | -9.5147 | -0.0292 | | 0.0665 | | 0.74 |
| Coultas | -1.6205 | -0.0288 | | 0.037708 | | 0.65 |
| Quanjer | -2.1 | -0.031 | | 0.0405 | | 0.53 |
| Hankinson | 0.6306 | -0.02928 | | | 0.00015104 | 0.85 |
| Trabajadores | -1.5642 | -0.0314 | | 0.0398 | | 0.41 |

Tabla 7. Coeficientes de Predicción de FEV₁ en Mujeres

| Autor | Intercepto | Edad | Edad ² | Talla | Talla ² | R ² |
|---------------|---------------|---------------|-------------------|--------------|--------------------|----------------|
| Actual | -0.232 | -0.023 | | 0.025 | | 0.43 |
| Crapo | -1.578 | -0.0255 | | 0.0342 | | 0.72 |
| Knudson | -1.8210 | -0.0190 | | 0.0332 | | 0.57 |
| Coultas | -1.4184 | -0.0243 | | 0.032138 | | 0.73 |
| Quanjer | -1.13 | -0.031 | | 0.0317 | | 0.59 |
| Hankinson | 0.4529 | -0.01178 | -0.000113 | | 0.00012154 | 0.73 |
| Trabajadores | -0.6354 | -0.0269 | | 0.0288 | | 0.43 |

Tabla 8. Promedios del valor por ciento del predicho para FVC y FEV₁ de acuerdo a cada una de las ecuaciones de regresión estudiadas

| | Actual | Crapo | Knudson | Coultas | Quanjer | Hankinson | Trabajadores |
|------------------|--------|-------|---------|---------|---------|-----------|--------------|
| HOMBRES | | | | | | | |
| FVC | 100 | 97 | 104 | 103 | 105 | 96 | 95 |
| FEV ₁ | 100 | 98 | 104 | 105 | 108 | 99 | 97 |
| MUJERES | | | | | | | |
| FVC | 100 | 102 | 106 | 106 | 105 | 98 | 98 |
| FEV ₁ | 100 | 102 | 106 | 106 | 109 | 100 | 101 |

Tabla 9. FVC y FEV₁ estimados por cada una de las ecuaciones evaluadas.

| | Actual | Crapo | Knudson | Coultas | Quanjer | Hankinson | Trabajadores |
|----------------------------|--------|-------|---------|---------|---------|-----------|--------------|
| HOMBRES[§] | | | | | | | |
| FVC | 4.63 | 4.51 | 4.49 | 4.79 | 4.46 | 4.83 | 4.91 |
| FEV ₁ | 3.87 | 3.72 | 3.68 | 3.93 | 3.59 | 3.89 | 3.99 |
| MUJERES[*] | | | | | | | |
| FVC | 3.38 | 3.33 | 3.18 | 2.74 | 3.21 | 3.46 | 3.45 |
| FEV ₁ | 2.84 | 2.79 | 2.67 | 2.67 | 2.61 | 2.85 | 2.82 |

[§] Hombres promedio de edad 41 años, promedio de talla 172 cm

^{*} Mujeres promedio de edad 43 años, promedio de talla 160 cm

Tabla 10. Percentil 5 del por ciento del predicho para la FVC y el FEV₁ en ambos sexos.

| | Actual | Crapo | Knudson | Coultas | Quanjer | Hankinson | Trabajadores |
|------------------|--------|-------|---------|---------|---------|-----------|--------------|
| HOMBRES | | | | | | | |
| FVC | 83 | 81 | 86 | 87 | 89 | 80 | 80 |
| FEV ₁ | 82 | 81 | 85 | 86 | 88 | 81 | 80 |
| MUJERES | | | | | | | |
| FVC | 83 | 85 | 88 | 88 | 86 | 82 | 82 |
| FEV ₁ | 82 | 82 | 87 | 86 | 88 | 82 | 82 |

Tabla 11. Comparación de tallas, edades y número de sujetos en diferentes estudios.

| | Actual | | Crapo | | Knudson | | Coultas | | Quanjer | | Hankinson | | Trabajadores | |
|-------------|--------|-----|-------|-----|---------|-------|---------|-----|---------|------|-----------|-------|--------------|--------|
| | H | M | H | M | H | M | H | M | H | M | H | M | H | M |
| Talla cm | 172 | 160 | 175 | 161 | 157- | 147- | - | - | 155- | 145- | - | - | 163(6) | 151(6) |
| Edad | 41 | 43 | 49 | 49 | >25 | 20-70 | 25-80 | 25- | 195 | 175 | 21-65 | 25-65 | 51(8) | 49(8) |
| N | 195 | 93 | 125 | 126 | 86 | 176 | 80 | 80 | - | - | 474 | 786 | 5086 | 685 |

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

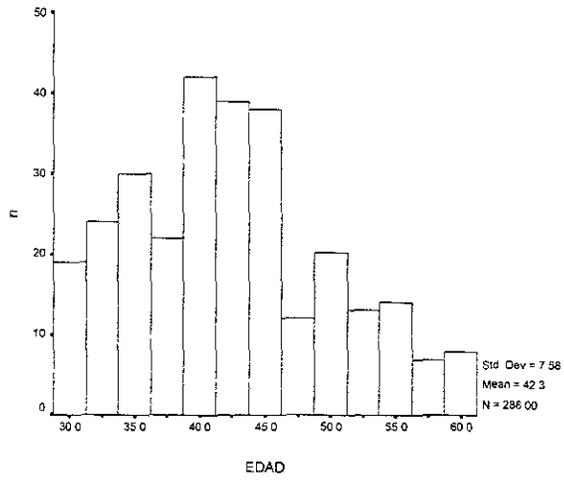


Figura 1

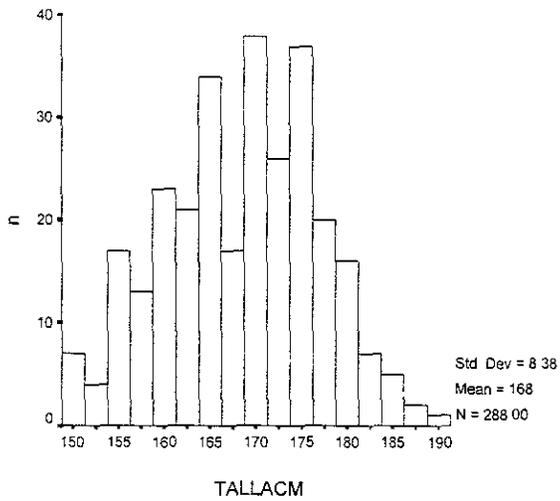


Figura 2

a

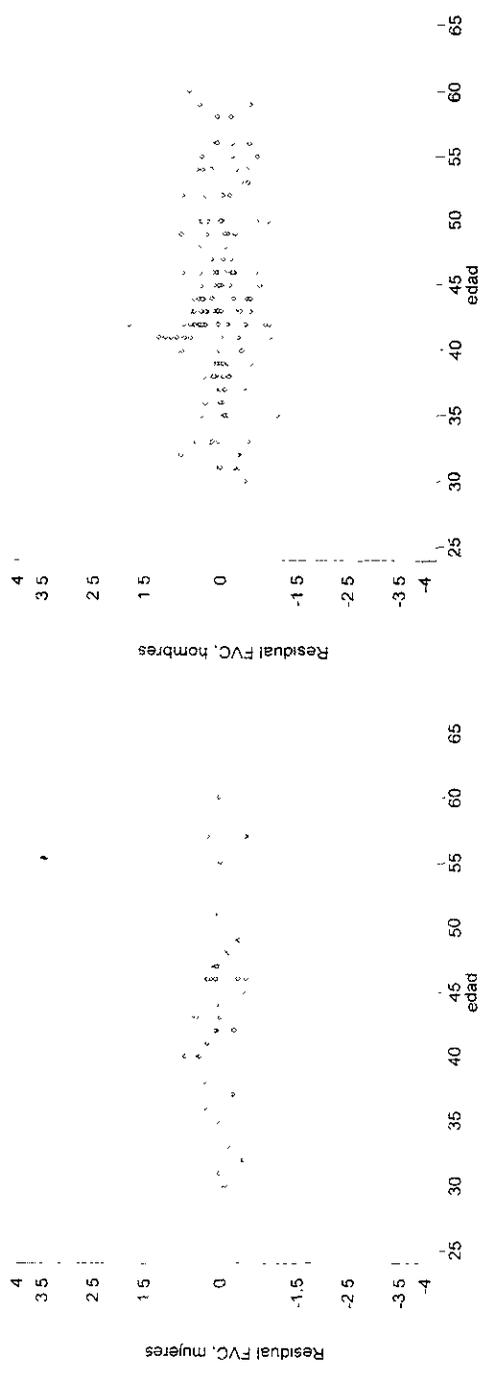


FIGURA 3

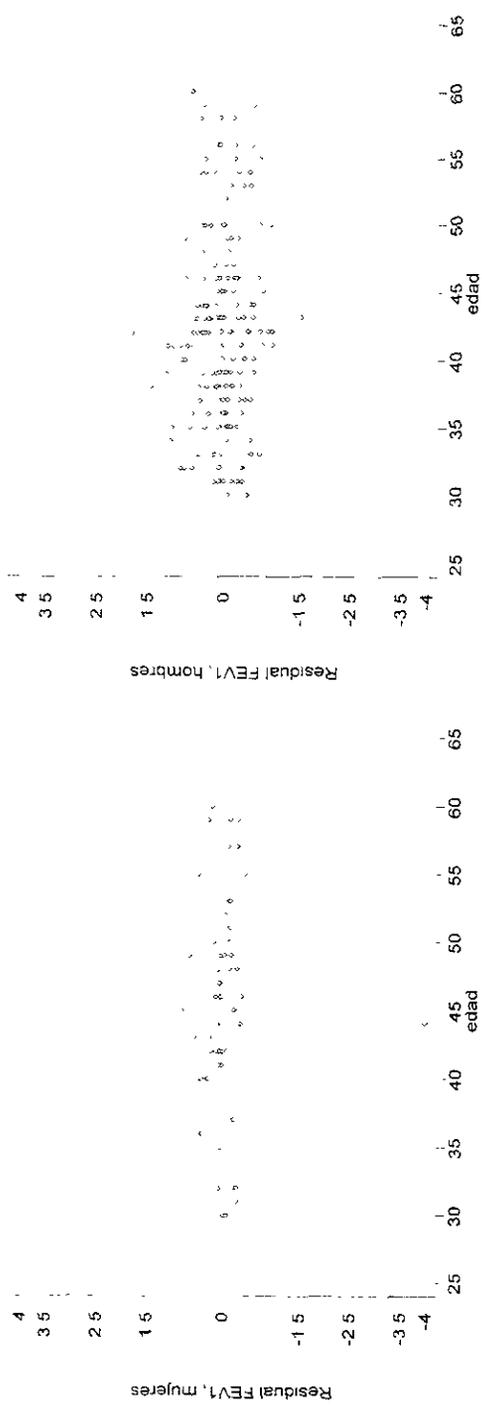


FIGURA 4

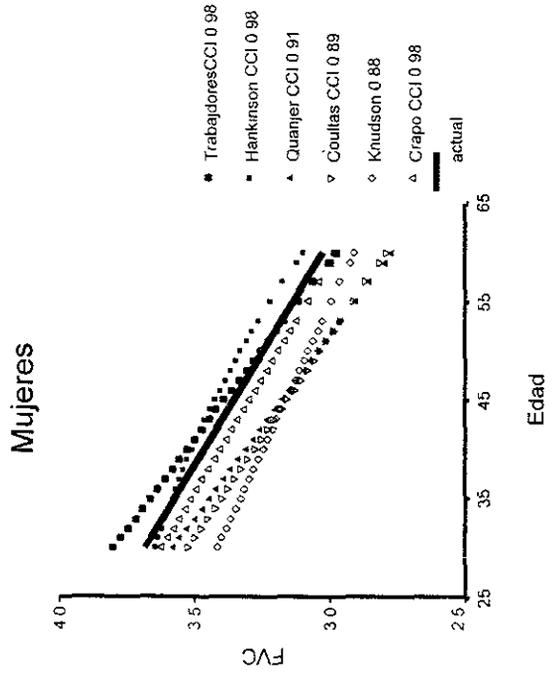
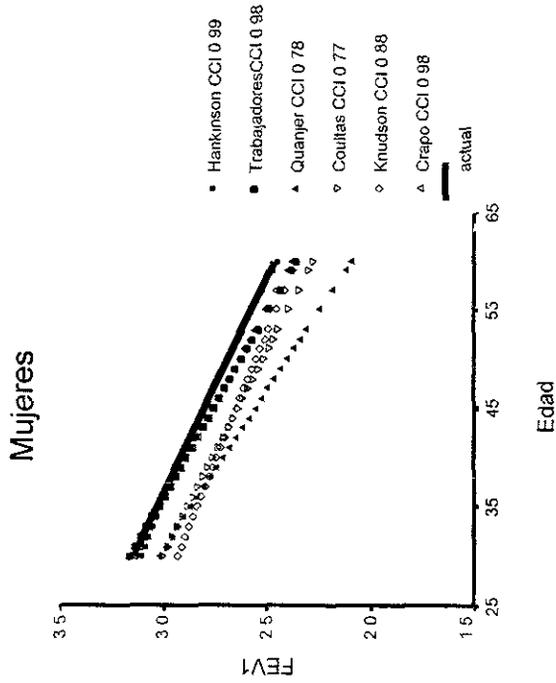


FIGURA 5

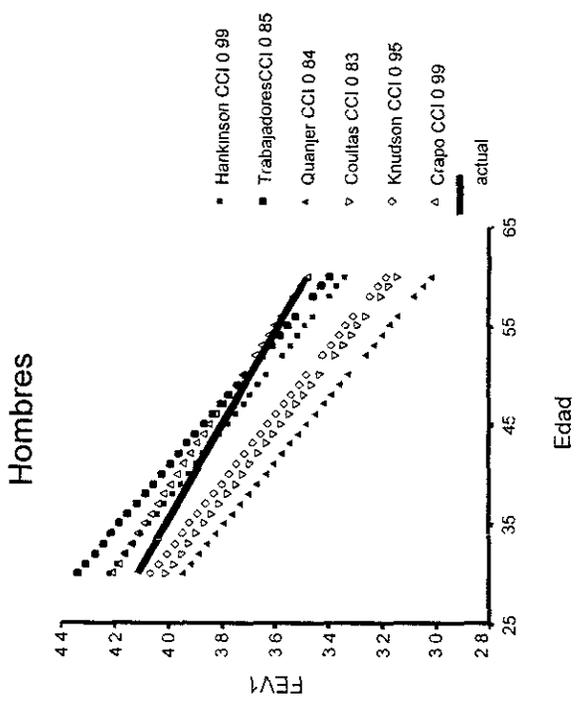
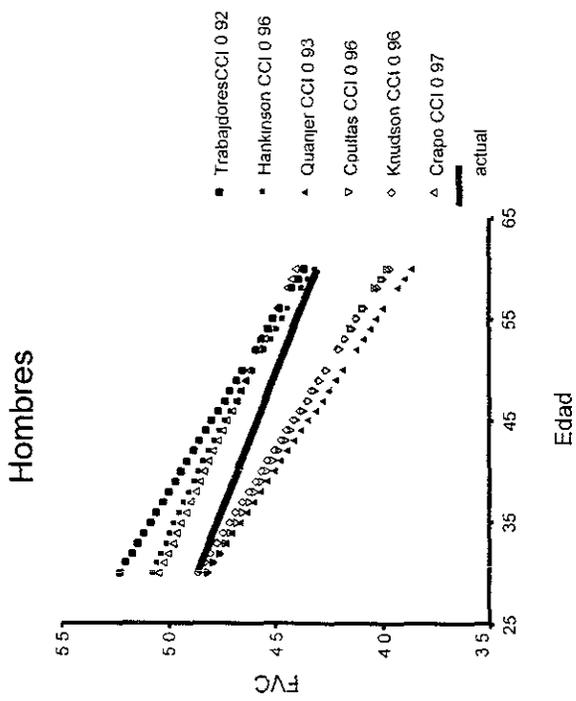


FIGURA 6

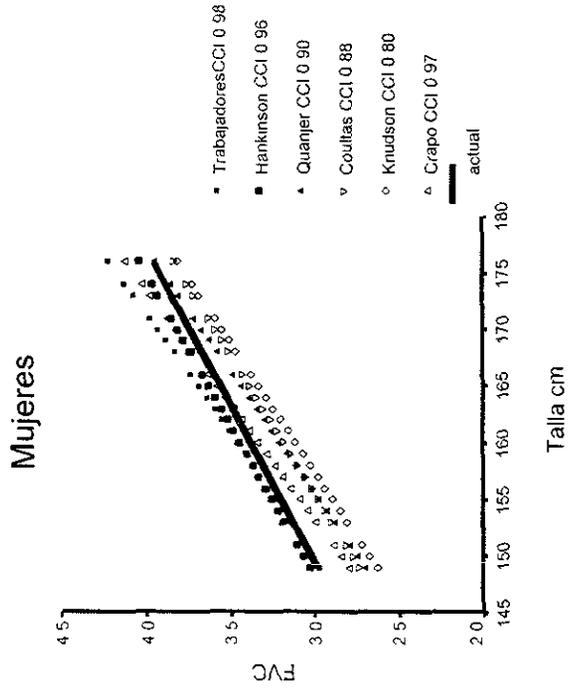
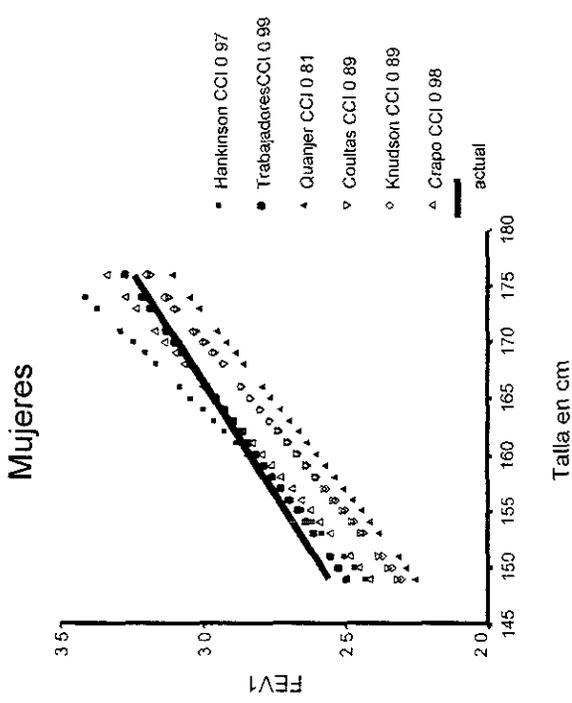


FIGURA 7

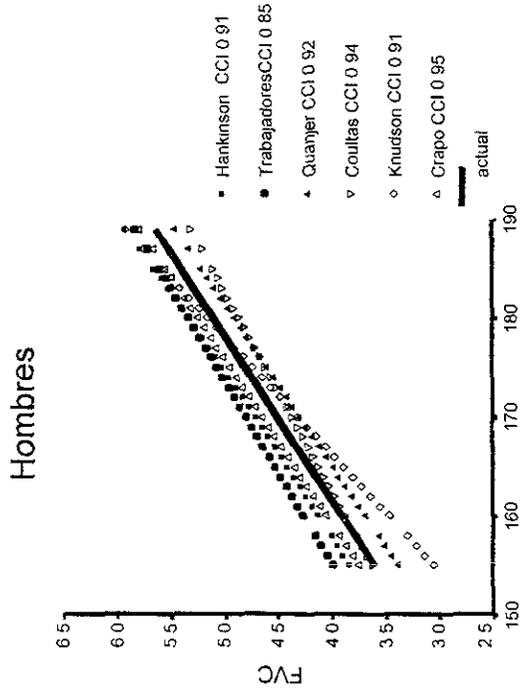
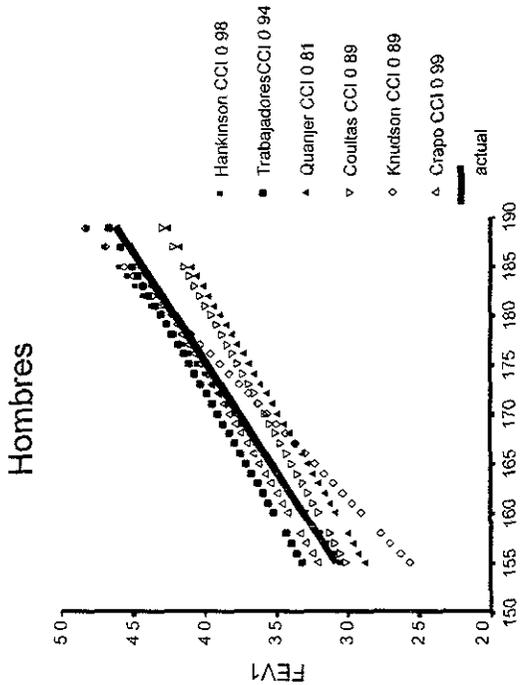
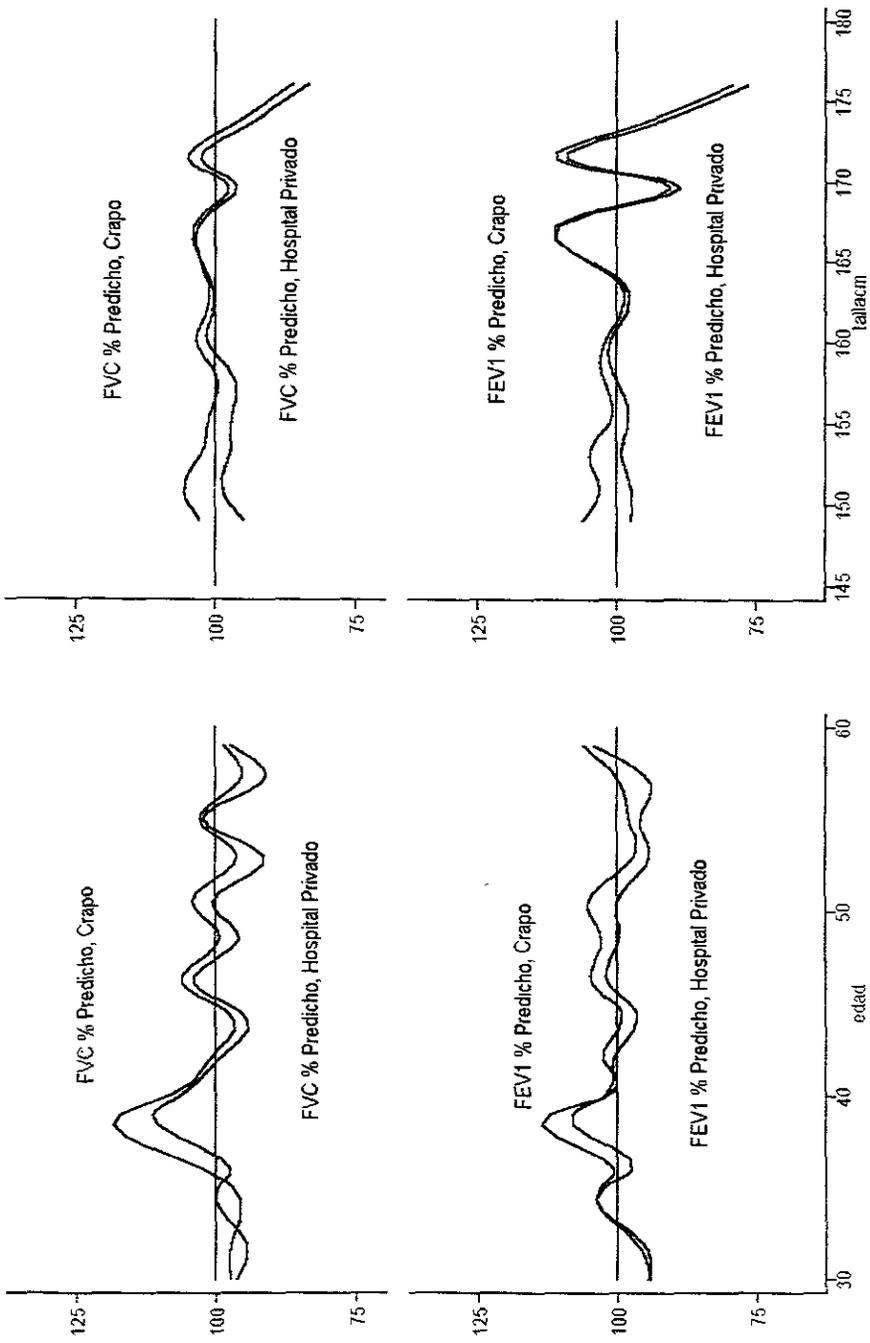
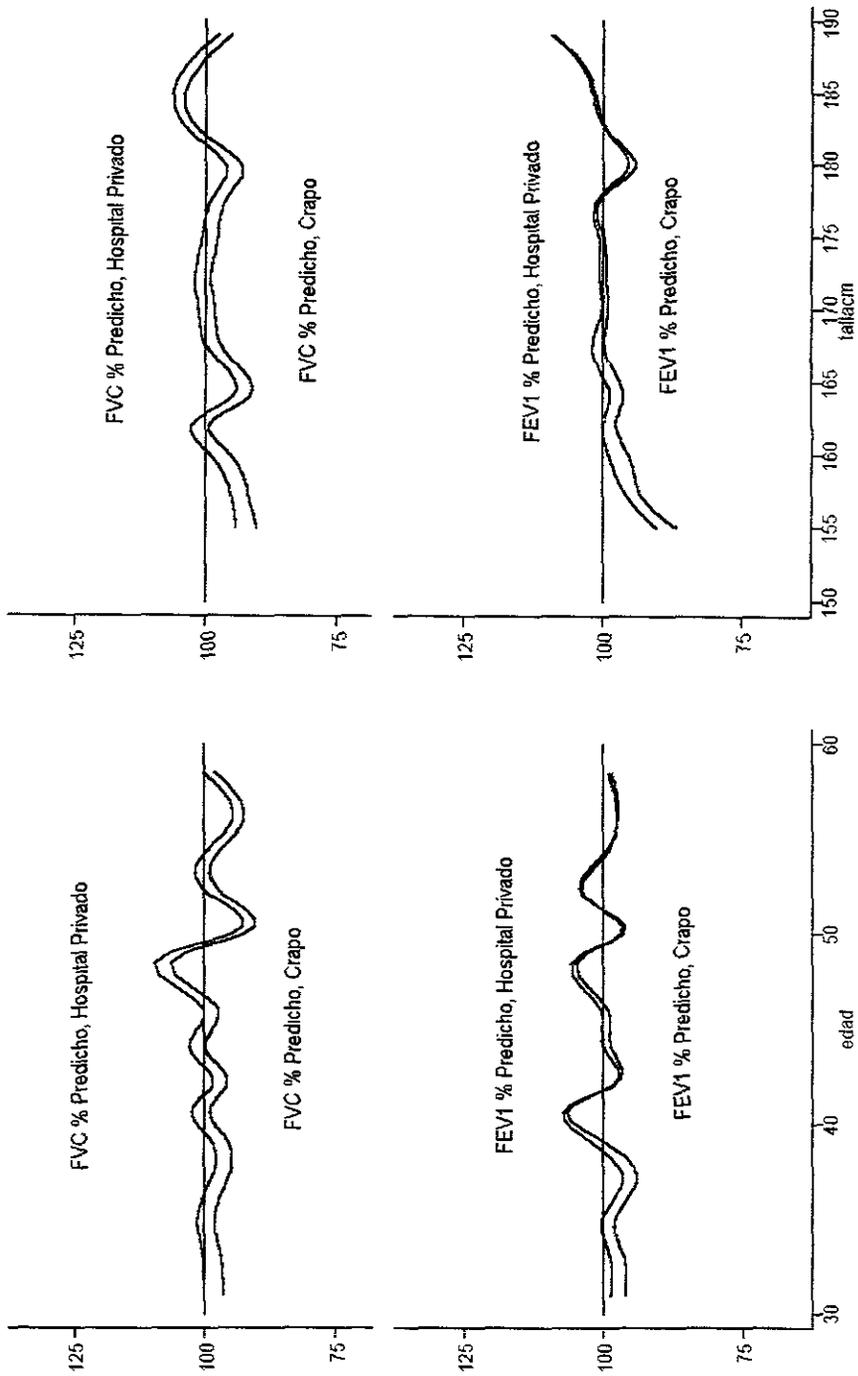


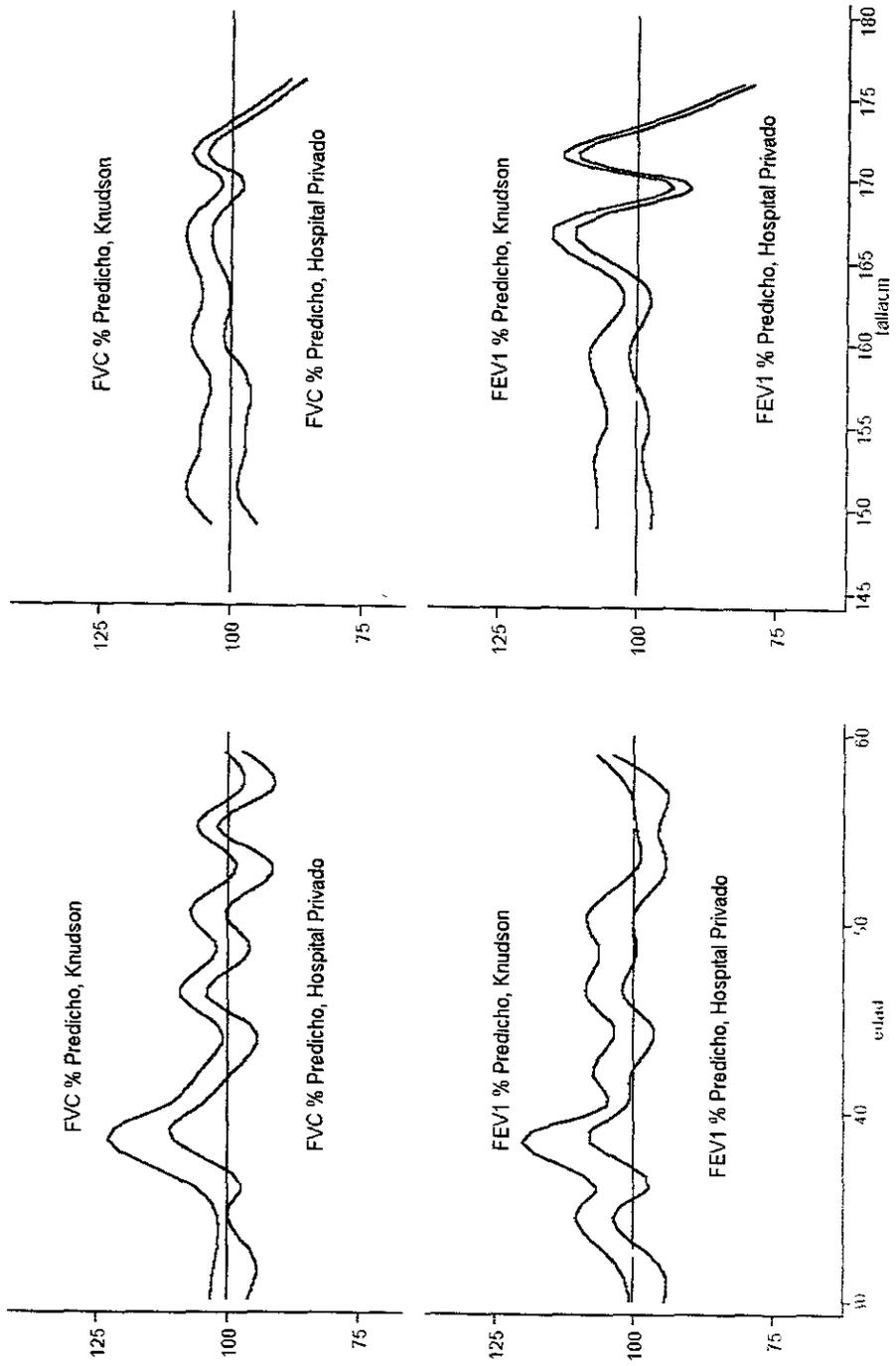
FIGURA 8



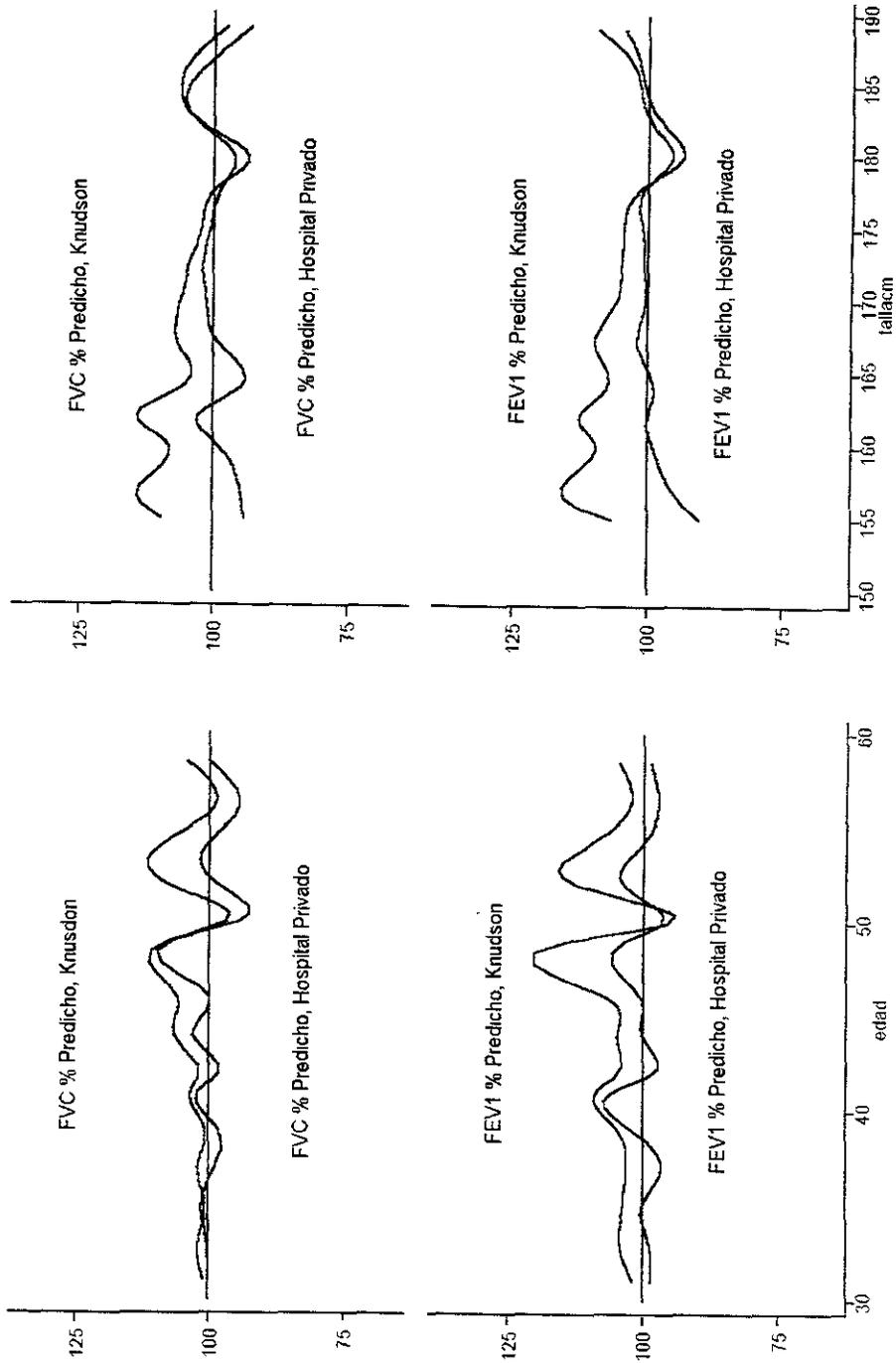
MUJERES
FIGURA 9



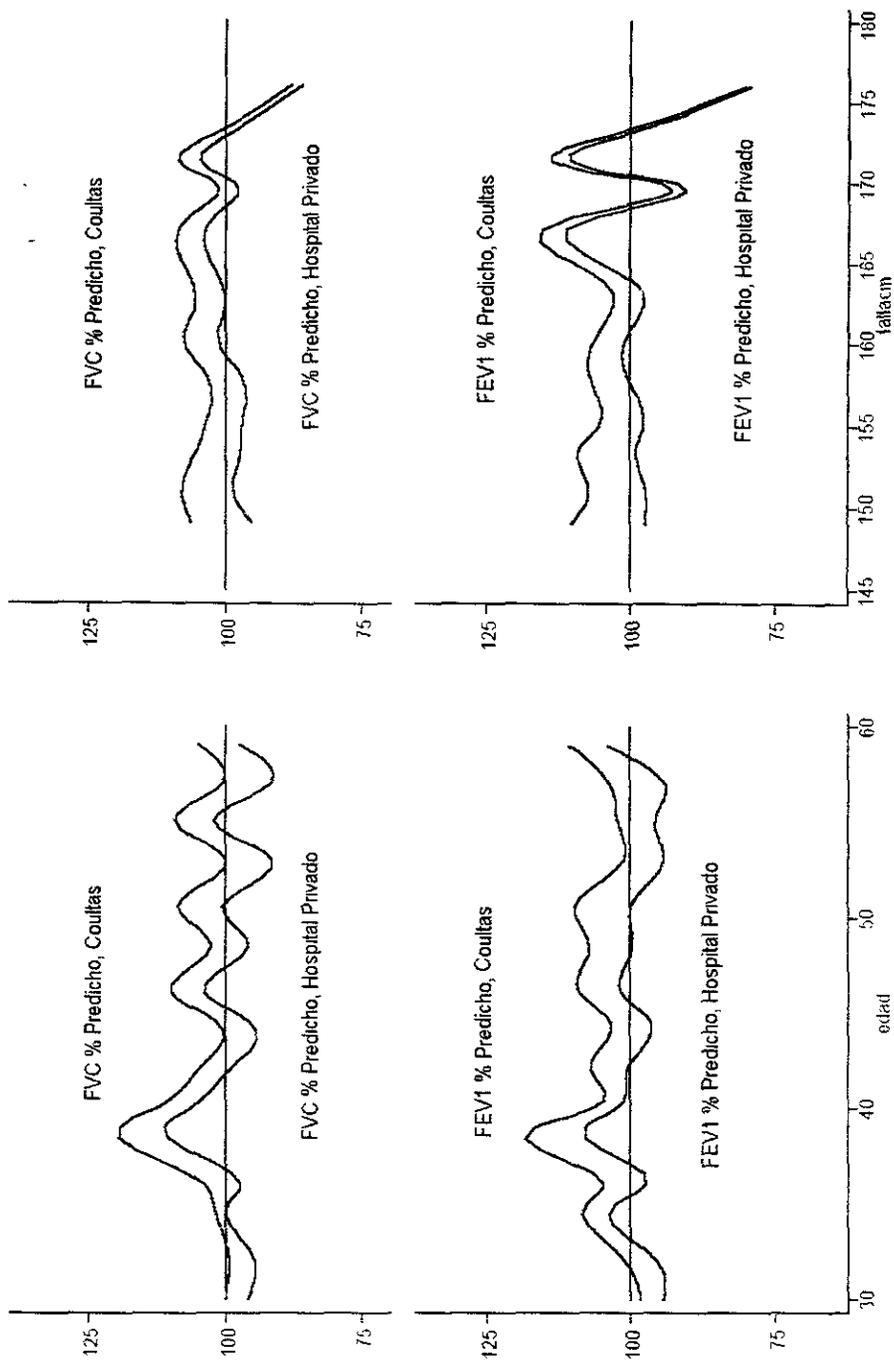
HOMBRES
FIGURA 10



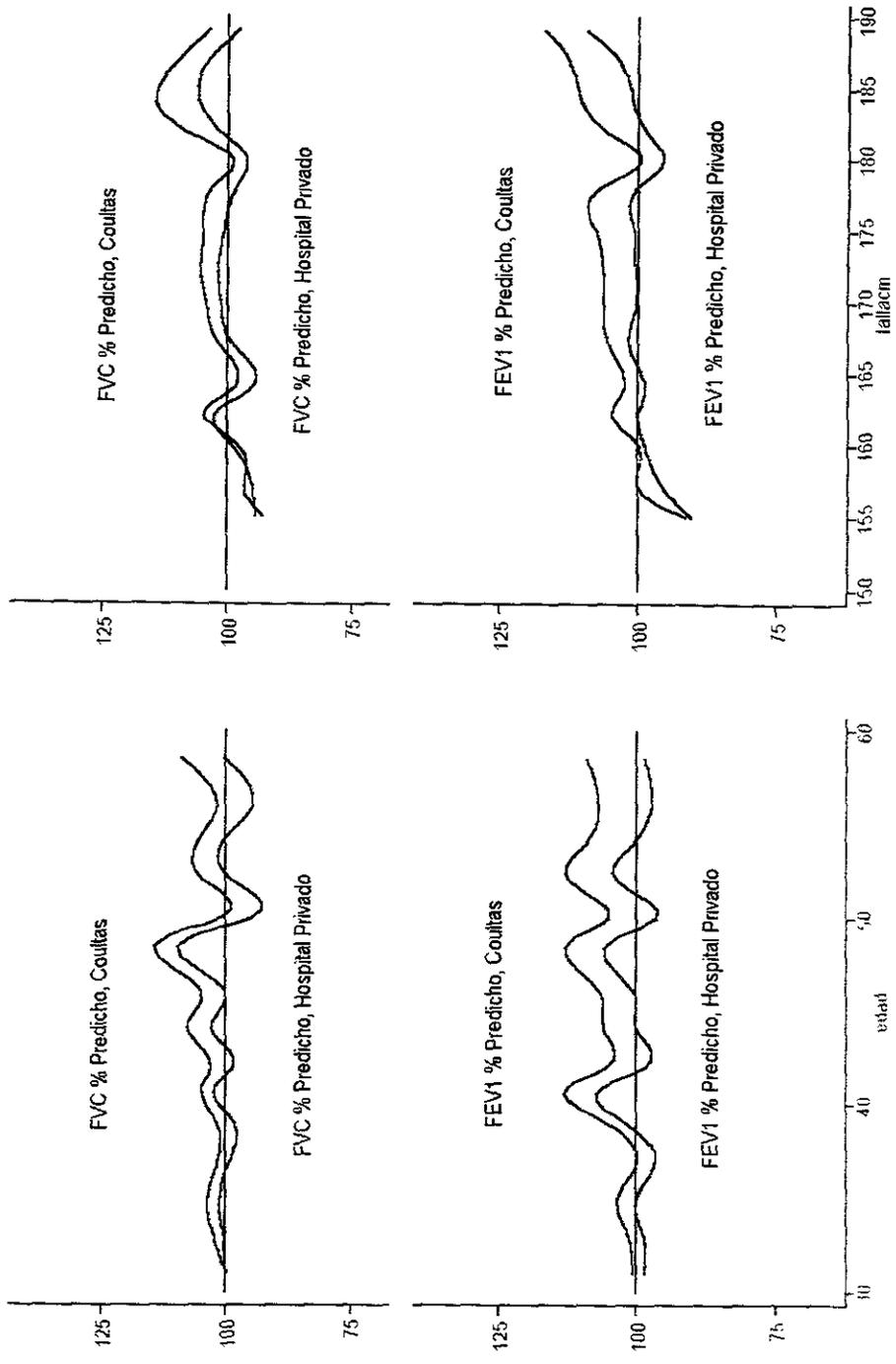
MUJERES
FIGURA 11



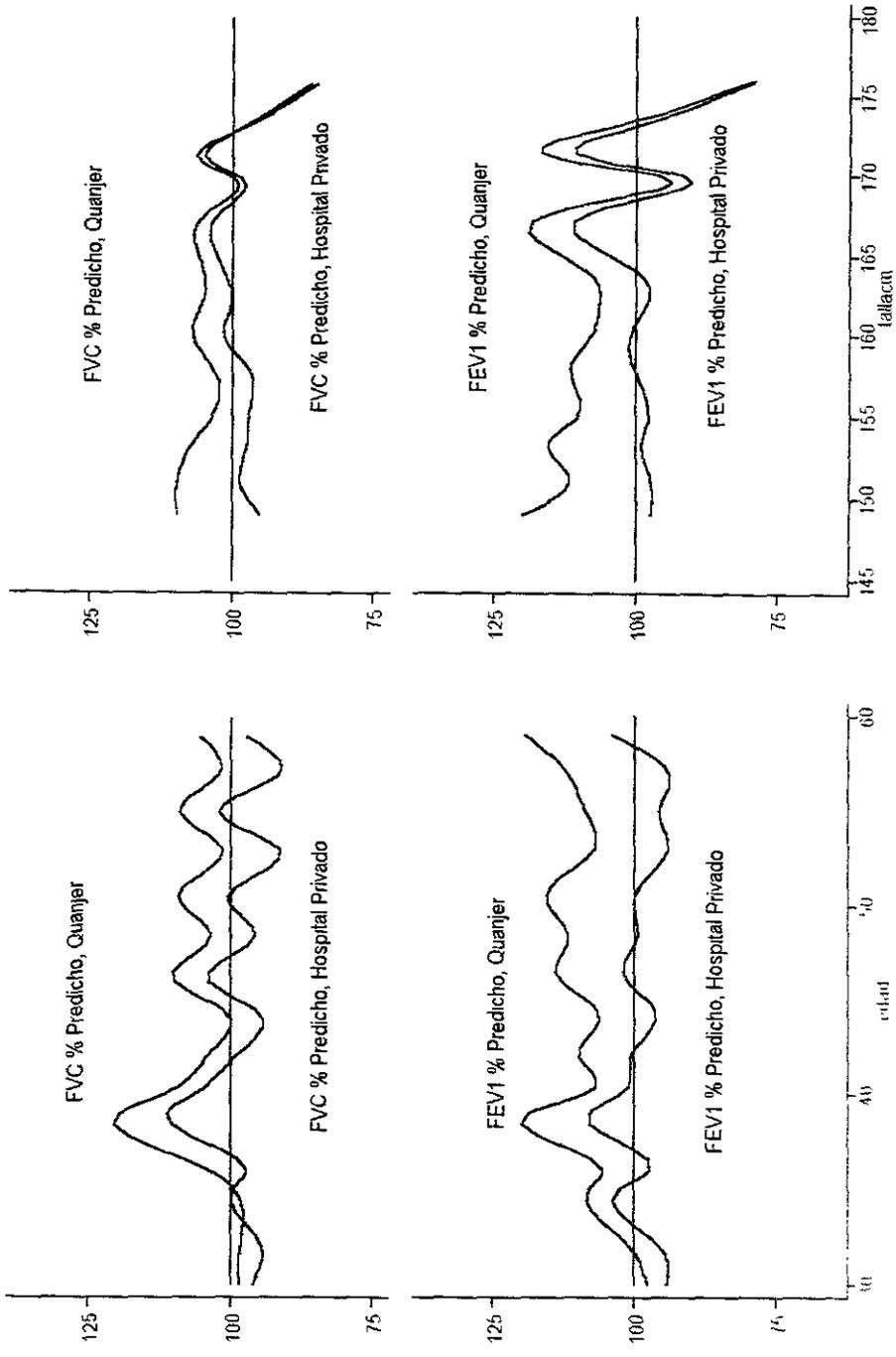
HOMBRES
FIGURA 12



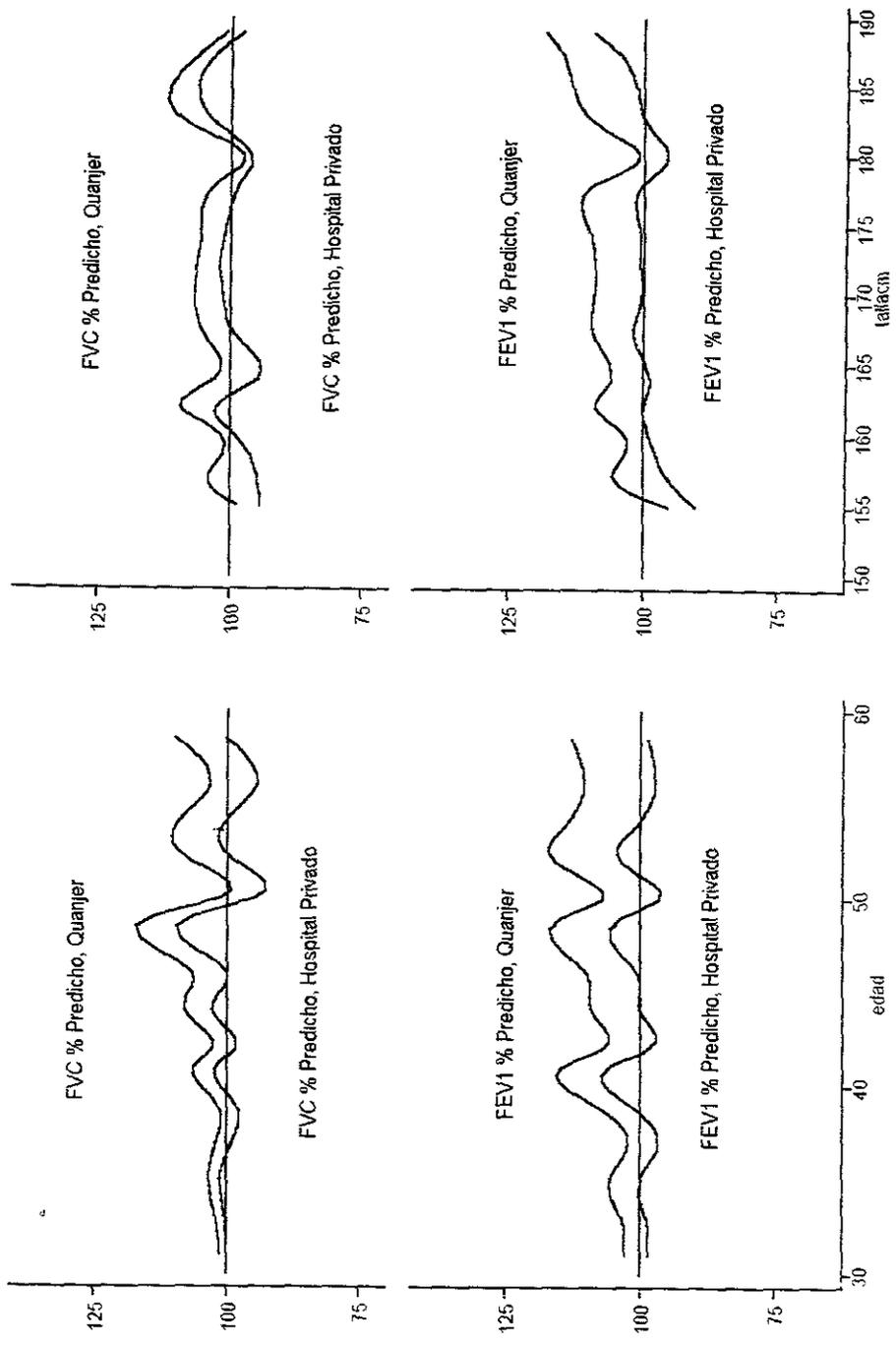
MUJERES
FIGURA 13



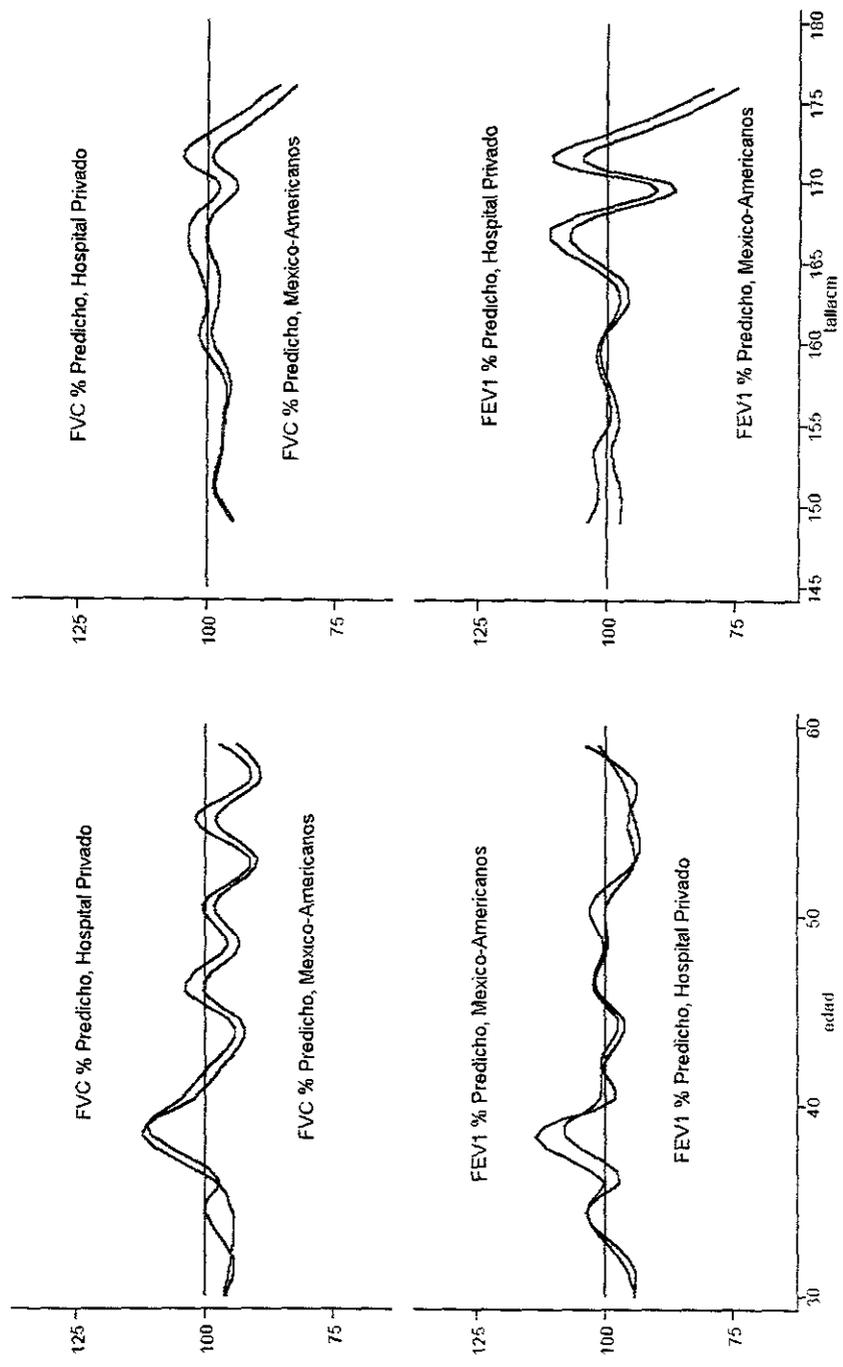
HOMBRES
FIGURA 14



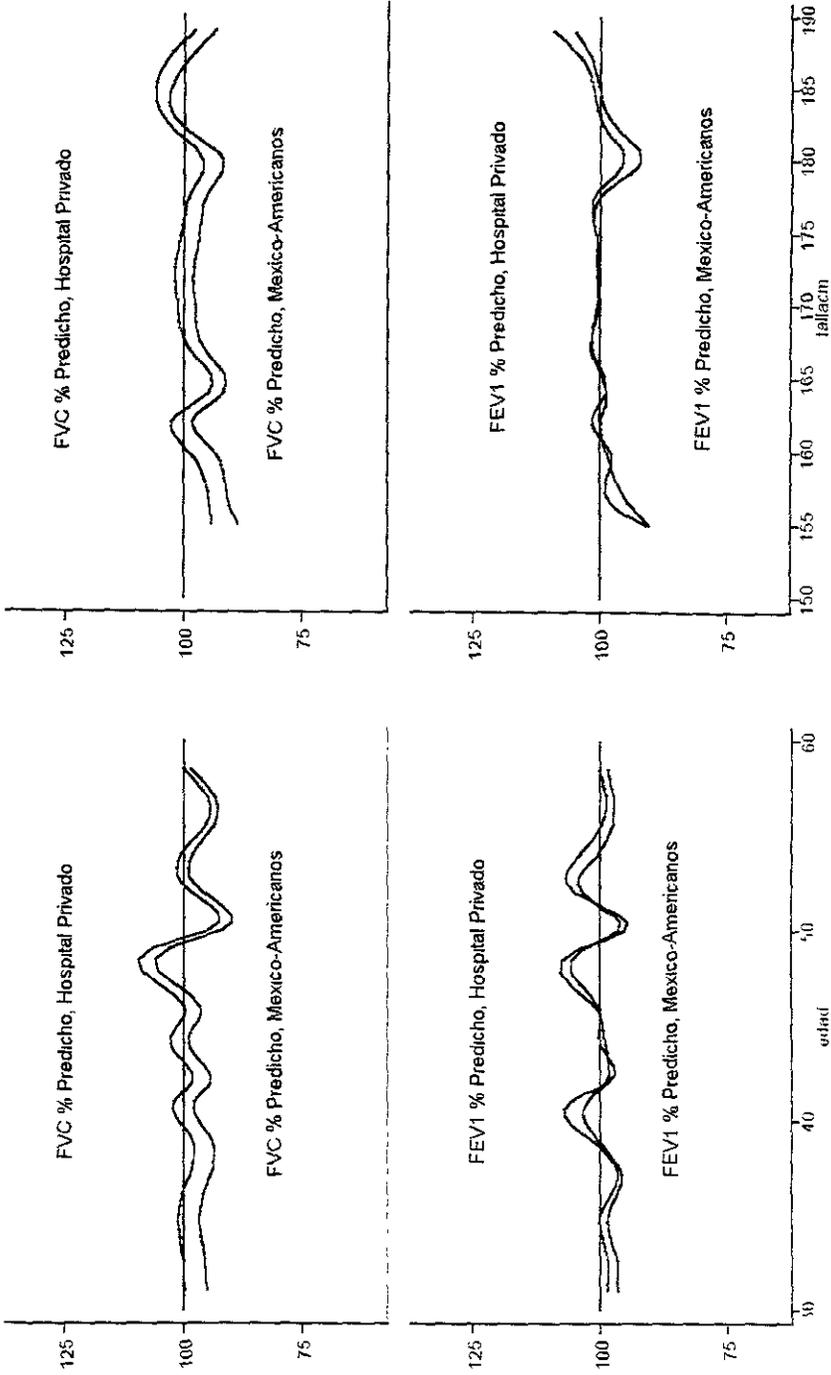
MUJERES
FIGURA 15



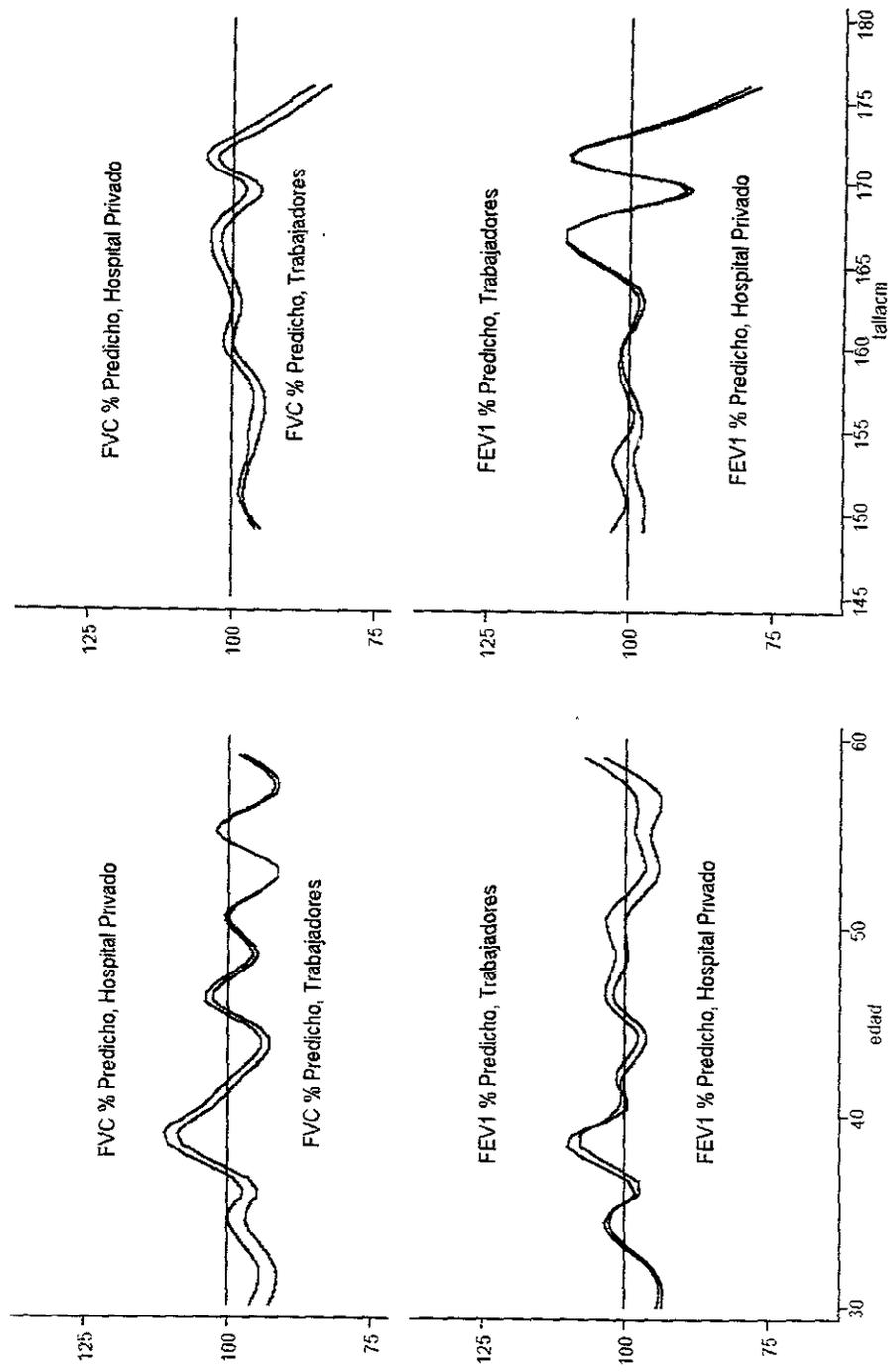
HOMBRES
FIGURA 16



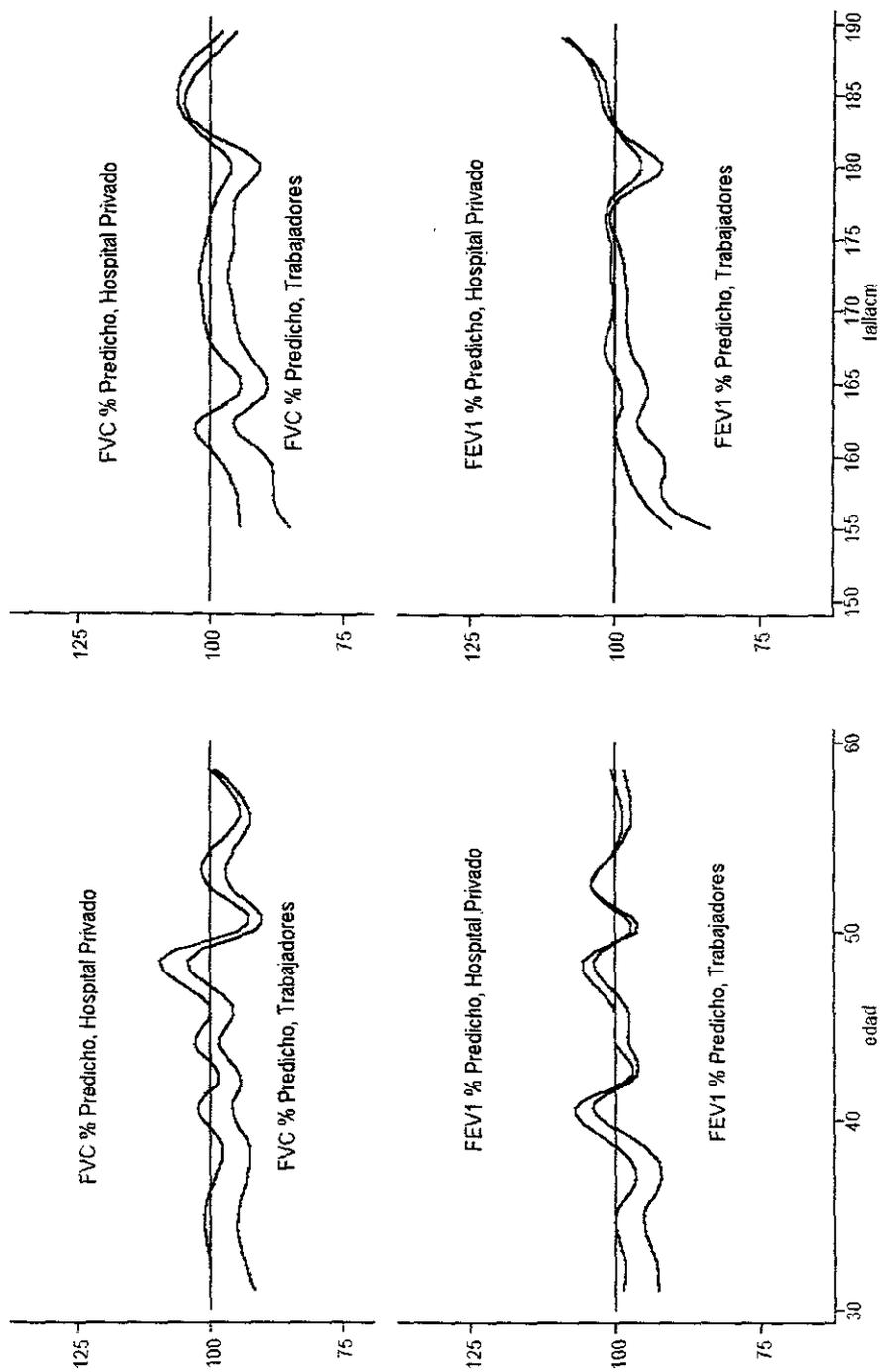
MUJERES
FIGURA 17



HOMBRES
FIGURA 18



MUJERES
FIGURA 19



HOMBRES
FIGURA 20