

Biomédica 2010;30:82-94

ARTÍCULO ORIGINAL

Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia

María Ximena Rojas¹, Rodolfo José Dennis^{1,2}

¹ Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, D.C., Colombia

Nombre de la institución donde se llevó a cabo el trabajo:

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Los valores de referencia para parámetros de la función pulmonar aplicables a otras poblaciones, han mostrado ser poco válidos en la interpretación de las pruebas de función pulmonar en la población adulta residente en Bogotá.

Objetivo. Identificar cuál de cuatro modelos de predicción generados en poblaciones con características étnicas similares a la población colombiana, es el más adecuado para utilizar en adultos de Bogotá.

Materiales y métodos. Se reclutaron 534 sujetos de ambos sexos entre los 18 y los 65 años de edad, no fumadores, libres de alteraciones pulmonares, trabajadores de tres empresas privadas y residentes en Bogotá por más de cinco años. La función pulmonar se midió por curva de flujo volumen. Se estimaron las diferencias observadas entre valores predichos y observados, y se calcularon los límites por el método de Bland y Altman. Se aceptaron como válidos los modelos que presentaron un error de predicción promedio máximo de 5% del valor observado en cada parámetro.

Resultados. Demostraron ser válidos en esta población los modelos: Crapo para capacidad vital forzada (CVF) en hombres; Pérez-Padilla, para CVF en mujeres y para la relación con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁/CVF) en ambos grupos y los de Hankinson para mexicano-americanos para todos los parámetros en ambos sexos.

Conclusiones. Los modelos de Hankinson demostraron ser los más adecuados para predecir todos los parámetros de la espirometría; sin embargo, dejan un porcentaje de mala clasificación promedio de 7%. Se requiere generar modelos propios con mayor precisión pronóstica en la población de Bogotá.

Palabras clave: estudios de validación, valores de referencia, pruebas de función respiratoria, modelos lineales, adulto, altitud.

Reference values for respiratory parameters in the adult population of Bogotá, D.C., Colombia

Introduction. Reference values for pulmonary function parameters, generally applicable to most populations, have shown little validity in the correct interpretation of pulmonary function tests when applied to the adult population in Bogotá.

Objective. To identify which of four prediction models generated for use in populations of a similar ethnic background to that found in Colombia is the most accurate for use in adults in Bogotá.

Materials and methods. 534 subjects (male and female) between 18 and 65 years of age were recruited from a pool of workers employed by three private Bogotá companies. All subjects had resided in Bogotá for at least five years before the initiation of the study. Smokers and those with altered pulmonary function were excluded. Pulmonary function parameters were measured by flow volume curve. The results were analyzed (specifically, the difference between predicted and observed values) and the limits were calculated using the Bland & Altman method. A maximum average prediction error of 5% was accepted as valid for the observed value of each parameter.

Results. The models shown to be valid were as follows: Crapo for forced vital capacity (FVC) in men; Pérez-Padilla for FVC in women and for the ratio forced expiratory volume in the first second (FEV₁/FVC) in both sexes, and the Hankinson model for Mexican-Americans, for all parameters in both sexes.

Conclusions. The Hankinson model proved to be the most accurate in predicting all spirometry parameters. However, its poor classification average (7%) is a limitation. In the future, new models with a better predictive accuracy will be required.

Key words: validation studies, reference values, respiratory function tests, linear models, adult, altitude.

Los estudios realizados en diversas poblaciones han mostrado diferencias importantes en los parámetros de la espirometría, según las diferentes etnias (1-6). Además, se ha encontrado que la ubicación geográfica, la nutrición y la exposición ambiental influyen sobre la función pulmonar (4,7-21).

Con base en estos hallazgos, los estamentos de la *American Thoracic Society*, la *European Respiratory Society* y la *European Community for Coal and Steel* coinciden en recomendar que cada laboratorio de fisiología pulmonar establezca cuál de los modelos de pronóstico de parámetros de la espirometría generados y reconocidos en la literatura mundial, es el más idóneo para predecir los valores esperados de la función pulmonar de su población de cobertura y, en caso necesario —por ejemplo, cuando no se obtiene una buena predicción con los modelos existentes—, dichas sociedades científicas recomiendan generar nuevos valores de referencia de su población de cobertura (22-24).

En Colombia, existe una gran variedad étnica y un alto nivel de mestizaje, razón por la cual los valores de referencia para parámetros de la función pulmonar, aplicables a caucásicos o personas de raza negra, se consideran poco válidos para ser aplicados objetivamente en la interpretación de las pruebas de función pulmonar de nuestra población (25).

Sin embargo, hasta el inicio de este estudio, no se contaba en el país con modelos previamente validados para la predicción de valores de referencia de estos parámetros en la población colombiana, ni con estudios conducentes a identificar cuál o cuáles de los modelos propuestos en la literatura son válidos para ser usados en la interpretación de la espirometría.

Por esta razón, la mayoría de los laboratorios de fisiología pulmonar del país continuaban utilizando para la interpretación de la espirometría y de la curva de flujo volumen de la población adulta, los valores de referencia calculados por Crapo en 1981 (26), a partir de 251 voluntarios residentes

de Salt Lake City en los Estados Unidos, o los derivados por Knudson *et al.* en 1976 (27). Estos modelos fueron recomendados inicialmente por la *American Thoracic Society* para obtener valores de referencia (1982); sin embargo, varios estudios han demostrado que carecen de aplicabilidad en algunas poblaciones en las que se han evaluado metódicamente (7,22,25,28-31). Esta limitación para la correcta interpretación de la espirometría y la curva de flujo volumen en los colombianos, deja abierta la posibilidad de estar realizando una errónea clasificación del estado de un individuo como “sano” o “enfermo” en un número importante de sujetos.

Actualmente, se cuenta con nuevos modelos generados en poblaciones con características étnicas comparables a la colombiana, como son los calculados por Hankinson para poblaciones mexicano-americanas (32) y por Pérez-Padilla para la población mexicana (28), de los cuales ya se conoce su reproducibilidad en otras poblaciones similares. Además, los investigadores colombianos Rodríguez *et al.* generaron recientemente los primeros valores de referencia (25) para la interpretación de la espirometría, basados en una muestra de la población colombiana residente en la región del Valle del Cauca a 995 metros sobre el nivel del mar (msnm) (25,33).

El presente estudio pretendió determinar cuál o cuáles de los modelos propuestos por Crapo, Pérez Padilla, Hankinson y Rodríguez, son los más adecuados para usarse en la interpretación clínica de la espirometría y la curva de flujo volumen en la población adulta de la ciudad de Bogotá, ciudad ubicada a 2.600 msnm.

Materiales y métodos

Se adelantó un estudio de validación externa en una población representativa de la clase trabajadora de Bogotá, con el fin de evaluar el comportamiento estadístico y clínico de los modelos. Este tipo de validación se reconoce como la forma más completa para evaluar la confiabilidad de un modelo pronóstico (34-37).

Se siguió un diseño descriptivo de corte transversal, basado en una encuesta de población. Se usó una versión abreviada de la encuesta de Ferris (38), validada previamente en la población colombiana por Dennis *et al.* (39) que permitió identificar inicialmente, dentro de la población de estudio, los sujetos que cumplían los criterios de inclusión “no fumadores” y “libres de alteración pulmonar”.

Correspondencia:

María Ximena Rojas, Hospital Universitario de San Ignacio, Carrera 7 N° 40-62, piso 2, Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono: (571) 320 8320, extensión 2811 y 2799; fax: (571) 285 6981

mxrojas@javeriana.edu.co

Recibido: 21/05/09; aceptado:08/10/09

Población y muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó teniendo en cuenta la estratificación por sexo y edad, con el fin de controlar por la influencia que tienen estas variables sobre la función pulmonar (23,40-42).

Se definieron tres grupos de edad: 18 a 25 años, 26 a 49 años y 50 a 65 años; en un estudio previo, estos grupos etarios mostraron mayores diferencias entre los valores observados y los predichos por los cuatro modelos evaluados (25).

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en el coeficiente de correlación entre las variables predictoras (talla y edad) y el número de predictores en cada modelo (43). Se tomaron como parámetro los coeficientes de correlación de Pearson (ρ) entre talla y edad, encontrados en una población colombiana estudiada por Maldonado *et al.* en el año 2000 (33). El tamaño de muestra requerido se estimó en 243 mujeres (71 de 18 a 25 años, 96 de 26 a 45 años y 76 de 46 a 65 años) y 216 hombres (55 de 18 a 25 años, 77 de 26 a 45 años y 83 de 46 a 65 años).

Se incluyeron únicamente sujetos adultos trabajadores, de ambos sexos, no fumadores, residentes en Bogotá por, al menos, los últimos cinco años, que además cumplieran con el criterio “libre de alteración pulmonar” por encuesta, y cuyas curvas de flujo volumen cumplieran con los criterios de aceptación de la *American Thoracic Society* (44). Se definió como “no fumador” al sujeto consumidor de menos de tres paquetes de cigarrillos/año hasta un año antes de responder la encuesta y “libres de enfermedad pulmonar” como el sujeto que no presentara ninguno de los síntomas y antecedentes que se muestran en el cuadro 1, en el momento de la encuesta.

Con el fin de evitar alteraciones en los resultados de las pruebas de función pulmonar, se excluyeron sujetos con deformidades físicas de la boca que impidieran ajustar apropiadamente la boquilla del espirómetro, mujeres embarazadas con más de nueve semanas de gestación, sujetos con estado gripal en el momento de tomar la curva flujo/volumen, sujetos con traqueomalasia u otra alteración de la tráquea, y sujetos con obesidad mórbida (índice de masa corporal mayor de 40).

Recolección de información

El estudio se realizó en dos etapas. Durante la etapa I se encuestó el total de trabajadores —es decir, personal administrativo, ejecutivos, personal técnico de mantenimiento y de servicios varios— de tres empresas particulares de Bogotá, seleccionadas por su interés en participar.

En la etapa II, del total de sujetos que resultaron elegibles, se obtuvo una muestra aleatoria en cada estrato de empresa y edad, a la que se le realizaron las mediciones de las variables antropométricas, demográficas y de los parámetros de la función pulmonar. En esta etapa, se hizo muestreo por reemplazo en cada estrato, cuando no fue posible obtener mediciones de curva de flujo/volumen que cumplieran con los criterios de reproducibilidad y aceptabilidad dados por la *American Thoracic Society*.

La medición de los parámetros espirométricos: capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), relación VEF_1/CVF y flujo espiratorio forzado al 25% y 75% de la capacidad vital forzada ($FEF_{25\%-75\%}$), se hizo mediante la curva flujo/volumen, usando un espirómetro semiportátil marca Sibelmed® DATOSPIR 600, el cual cumple los parámetros recomendados por la *American Thoracic Society* (44).

Cuadro 1. Criterios para definir sujetos no fumadores como “libres de alteración pulmonar”.

-
- Ausencia de síntomas o signos respiratorios actuales como:
 - Sibilancias*: presencia de silbido, chillido o “hervidera” de pecho sin relación con los resfriados y las gripas, casi todos los días y las noches
 - Tos y expectoración crónica*: tos y expectoración todos los días por más de tres meses seguidos, durante el año por más de dos años
 - Disnea de medianos esfuerzos*: sensación de asfixia o fatiga al caminar rápido, subir una escalera o una cuesta
 - Ausencia de antecedentes de asma: “asma” diagnosticada por médico alguna vez en la vida
 - Ausencia de antecedentes de bronquitis crónica: bronquitis crónica diagnosticada por médico alguna vez en la vida
 - Ausencia de antecedentes de enfisema pulmonar: enfisema diagnosticado por médico alguna vez en la vida
 - Ausencia de antecedentes de tuberculosis pulmonar: tuberculosis pulmonar diagnosticada por médico alguna vez en la vida
 - Ausencia de antecedentes de otras enfermedades pulmonares: carcinoma pulmonar, fibrosis pulmonar u otra diagnosticada por médico en algún momento de la vida
 - Ausencia de antecedentes de cirugía de tórax y de pulmón: cirugía mayor que lleve a lobectomía o cualquier procedimiento intratorácico como pleurodesis o toracostomía
-

Durante todo el estudio se hizo control de la exactitud en la medición de los parámetros de la espirometría mediante la verificación y el registro diario de la calibración (jeringa de volumen de 5 litros), así como con la medición de la temperatura ambiente y la humedad relativa. Los valores de temperatura y humedad relativa se mantuvieron constantes a través de todas las mediciones (18°C y 74%, respectivamente).

Para garantizar la precisión y exactitud de las mediciones de talla y peso, se usó una misma balanza (Tanita 2001B®) para todas las mediciones, verificando su calibración diariamente en el sitio de la medición mediante pesas estandarizadas de 5 y 10 kg. Se llevó un registro diario del valor reportado por la balanza, para evaluar la presencia de errores sistemáticos en la medición, y se realizó doble medición del peso a cada participante, verificando el dato obtenido con el dato usual reportado por el paciente (22).

Consideraciones éticas

El Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana revisó y aprobó el protocolo del estudio. Además, las oficinas de personal de las empresas participantes lo revisaron y aprobaron antes de aceptar participar en él.

Con base en las listas de nombres y dependencias de los trabajadores que entregó cada empresa, el grupo investigador contactó directamente a cada uno de los trabajadores y los invitó a participar. Esto se hizo con el fin de asegurar que su participación

fuera totalmente voluntaria; si el contacto se hubiese realizado a través de la empresa, los trabajadores hubieran podido responder por efecto de coerción y no por su voluntad de participar. Dado el mínimo riesgo que implicaba el estudio para los sujetos participantes y su carácter observacional, el protocolo fue aprobado sin requerir consentimiento informado de los participantes.

Análisis estadístico

El análisis de los parámetros de la espirometría observados en la población se basó en los datos de la mejor CVF y el mejor VEF₁ de las tres curvas aceptadas y en el FEF_{25%-75%} de la mejor curva, es decir, mejor maniobra inspiración-espriación forzada realizada. Para cada parámetro de la espirometría (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25%-75%}), se generaron los valores de referencia predichos por los modelos de Rodríguez, Crapo, Pérez-Padilla y Hankinson, para mexicano-americanos. Las ecuaciones utilizadas en cada caso se presentan en el cuadro 2.

Para identificar el modelo o grupo de modelos que mejor predice los parámetros de la espirometría en la población estudiada, se realizó el análisis de residuales, es decir, las diferencias encontradas entre los valores observados en la población y los valores predichos por cada modelo. Este análisis permitió cuantificar el error promedio de predicción (EPP) obtenido con cada modelo (45).

Como mejor modelo de predicción de cada parámetro de la espirometría, se tomó el modelo que mostró mayor precisión y exactitud, de la

Cuadro 2. Ecuaciones de predicción utilizadas en el análisis.

Autor	Parámetro	Hombres,				Mujeres,					
		intersección	Edad	Edad ²	Talla	Talla ²	intersección	Edad	Edad ²	Talla	Talla ²
Rodríguez ^a	CVF	-17,7525	0,00584	0,00039	22,8261	-5,7456	-184,838	0,00921	-0,00036	237,92	-75,29
Crapo ^b	CVF	-4,6500	-0,0214		0,0600		-3,59	-0,0216		0,0491	
Hankinson ^c	CVF	0,2376	-0,00891	-0,000182		0,0001782	0,121	0,00307	-0,000237		0,0001425
Pérez-Padilla ^d	CVF	-3,1713	-0,0289			0,0539		-1,3607	-0,0274	0,0374	
Rodríguez ^a	VEF ₁	-27,2134	-0,02167	-0,00007	34,5372	-9,3656	-0,15633	0,00449	-0,00029		1,204
Crapo ^b	VEF ₁	-2,19	-0,0244		0,0414		-1,578	-0,0255		0,0342	
Hankinson ^c	VEF ₁	0,6306	-0,02928			0,000151	0,4529	-0,01178	-0,000113		0,0001215
Pérez-Padilla ^d	VEF ₁	-1,5642	-0,0314		0,0398		-0,6354	-0,0269		0,0288	
Rodríguez ^a	FEF _{25%-75%}	18,13			-23,993	9,2309	-43,066	-0,01057	-0,00026	58,18	-17,974
Crapo ^b	FEF _{25%-75%}	2,133	-0,038		0,0204		2,683	-0,046		0,0154	
Hankinson ^c	FEF _{25%-75%}	1,75	-0,05018			0,0001447		1,7456	-0,01195	-0,000291	0,0000961
Pérez-Padilla ^d	FEF _{25%-75%}	2,184	-0,0576		0,0274			1,9704	-0,0472		0,0216
Rodríguez ^a	VEF ₁ /CVF	36,5298	-0,0252		-30,2932	8,6032	4,401,3	-0,10961	0,00012	-5534,91	1776,67
Crapo ^b	VEF ₁ /CVF	110,49	-0,152		-0,13		126,58	-0,252		-0,202	
Hankinson ^c	VEF ₁ /CVF	90,024	-0,2186					92,36	-0,2248		
Pérez-Padilla ^d	VEF ₁ /CVF	89,95	-0,1926					89,09	-0,1594		

^aRodríguez (25); ^bCrapo (26); ^cHankinson (32); ^dPérez-Padilla (28).

CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEF_{25%-75%}: flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la capacidad vital forzada; VEF₁/CVF: proporción del volumen espiratorio forzado en un segundo en relación con la capacidad vital forzada

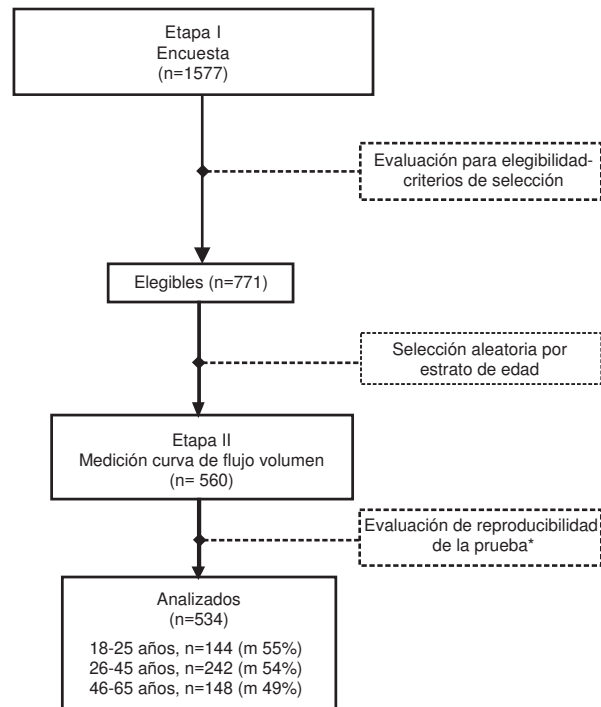
siguiente manera: menor promedio y desviación estándar del error de predicción, así como menor dispersión de las diferencias entre los valores observados en la población y los valores predichos por el modelo; por lo tanto, un rango más estrecho en los límites de acuerdo con el método de Bland y Altman (45). En los casos en que la distribución de los residuales no cumplía con el supuesto de normalidad por la prueba de Shapiro-Wilk, no se calcularon límites de acuerdo entre los valores observados y predichos para el parámetro de la espirometría (46). En estos casos se consideró más pertinente usar la mediana de los datos como medida de resumen.

Una vez identificado el modelo que mostró mejor comportamiento, se determinó el porcentaje de sujetos que se clasificarían como “normales” y “anormales” (dentro de la misma población estudiada), usando la forma convencional para interpretación de la espirometría, es decir, porcentaje del valor observado con respecto al valor predicho. Siguiendo los criterios de “normalidad” establecidos por la *American Thoracic Society* (44) para esta forma de interpretación de la espirometría, se consideró como normal que el valor observado de CVF fuera igual o mayor al 80% del valor predicho, el valor observado de VEF_1 igual o mayor del 80% del valor predicho, el valor observado de $FEF_{25\%-75\%}$ igual o mayor al 75% del valor predicho, y el valor observado de la relación VEF_1/CVF igual o mayor de 70% del valor predicho.

Resultados

En total, 1.577 trabajadores respondieron la encuesta, 68% del total de invitados a participar. En la figura 1 se presenta la distribución de los participantes en cada etapa del estudio y el total de la muestra final estudiada por grupos de edad y sexo.

El tiempo de residencia promedio en Bogotá fue 36,8 años (DE=13,6). El cuadro 3 presenta la descripción de los parámetros de la función pulmonar en los sujetos estudiados por cada sexo. Las figuras 2 y 3 muestran como ejemplo la evaluación gráfica que se realizó sobre los residuales obtenidos al predecir cada parámetro con todos los modelos evaluados. Los valores promedio de residuales y los límites de acuerdo, obtenidos en la predicción de cada parámetro de la espirometría en hombres y mujeres, se presentan en los cuadros 4 y 5, respectivamente. Las figuras 4 y 5 muestran un ejemplo del análisis gráfico realizado sobre los errores promedio de predicción obtenidos con cada modelo.



*Según criterios de aceptabilidad y reproducibilidad dados por la *American Thoracic Society* para las pruebas de función pulmonar.

Figura 1. Distribución de los participantes en el estudio.

Predicción de la capacidad vital forzada

La comparación gráfica de los residuales obtenidos con cada modelo evaluado para predecir la CVF (figura 2), demostró que en el grupo de hombres en que se usaron los modelos de Crapo y Hankinson se obtienen errores de predicción promedio (EPP) cercanos a cero (+3 ml y -8 ml, respectivamente) con valores mínimo, máximo y distribuciones muy similares, mientras que, con el modelo de Pérez-Padilla, se obtiene un EPP negativo (-140 ml), lo que indica que predice valores mayores de los observados en la población.

El modelo que mostró menor EPP de la CVF en mujeres fue el propuesto por Pérez-Padilla (-12,0 ml). La desviación estándar de los residuales con cada modelo se mantuvo constante en las diferentes edades.

Los modelos propuestos por Hankinson y Crapo para la predicción de la CVF en hombres (figura 2) muestran menor EPP (-1,5% y -1,3% del valor esperado, respectivamente) y se obtuvieron valores de límites de acuerdo casi idénticos con los dos modelos (residuales de 1.172 ml a 1.180 ml).

Sin embargo, estos resultados muestran que hay la posibilidad de tener errores de predicción hasta de

1 litro para la CVF en hombres, con el uso de estos modelos (cuadro 4). Para el grupo de mujeres, el modelo que presentó menor EPP fue el propuesto por Pérez-Padilla (-1,9% del valor esperado), con el rango más estrecho en los límites de acuerdo; sin embargo, estos resultados muestran que con este modelo también se pueden obtener errores de predicción hasta de ± 900 ml (figura 4). El modelo de Hankinson en este grupo también presentó un buen comportamiento en la predicción de la CFV, con un EPP de 2,7% con respecto al valor observado (cuadro 5). Con el modelo de Rodríguez se obtuvo mayor EPP que con los demás modelos evaluados para la CVF en hombres y mujeres.

La exploración gráfica de los residuales por sexo no mostró cambios relacionados con la edad, por lo que no se realizaron análisis independientes en la predicción de este parámetro por grupos de edad.

Predicción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁)

El modelo de Hankinson para mexicano-americanos presentó EPP cercanos a cero. El mayor EPP para el VEF₁ en hombres se observó con el modelo propuesto por Crapo, con valores promedio de residuales por encima de 1 litro (figura 3). En el grupo de mujeres se observó una distribución muy similar de los residuales obtenidos con los modelos de Crapo, Hankinson y Pérez-Padilla, con valores promedio muy cercanos al cero. El modelo de Rodríguez mostró un EPP de +200 ml.

Los modelos de Hankinson y Pérez-Padilla fueron los que mostraron mejor desempeño en la predicción del VEF₁ en el grupo de hombres; tuvieron menor EPP y menor dispersión de residuales, en comparación a los modelos de Crapo y Rodríguez (cuadro 4). En el grupo de mujeres (cuadro 5),

los modelos de Crapo y Hankinson mostraron, en general, el mejor comportamiento, es decir, EPP menor al 5% del valor observado en la población y menores valores para los límites de acuerdo entre los valores observados y predichos por el modelo; sin embargo, estos resultados muestran que la magnitud del desacuerdo puede llegar a ser hasta de 1.000 ml con estos modelos (figura 5).

Predicción del FEF_{25%-75%}

Para este parámetro de la espirometría se observó, con todos los modelos, un mayor error de predicción que el encontrado en la predicción de los demás parámetros, con valores máximo y mínimo hasta de ± 2.000 ml/s. Además, con todos los modelos evaluados se obtuvieron algunos valores extremos positivos, lo que sugiere que en ellos el valor predicho por el modelo es mucho menor que el observado en esos sujetos. Las pruebas para evaluación de la normalidad en la distribución de los residuales mostraron en todos los casos, es decir, con todos los modelos, que no siguen una distribución normal. La exploración gráfica de la distribución de estos residuales por edad y por talla, mostró que no hay relación entre estas variables y la magnitud del error de predicción. El modelo que mostró mejor desempeño en la predicción del FEF_{25%-75%} en las mujeres fue el propuesto por Rodríguez (EPP 11,5% del valor observado).

Predicción de la relación VEF₁/CVF

En el grupo de hombres se observó que los modelos de Crapo, Hankinson y Pérez-Padilla mostraron un comportamiento similar, dejando un EPP menor al 5% del valor observado (cuadro 4). Los residuales obtenidos con el modelo propuesto por Hankinson son, en promedio, menores y la proporción de valores incluidos en el percentil 25 y 75 de la distribución es mayor, con respecto al modelo de

Cuadro 3. Descripción de los parámetros espirométricos por sexo.

Parámetro	Población estudiada									
	Hombres n= 251					Mujeres n= 283				
P	Media	DE	Min	Max	(W test) P	Media	DE	Min	Max	(W test) P
CVF (L)	4,74	0,7	2,91	6,46	0,481	3,41	0,6	1,87	5,73	0,057
VEF ₁ (L)	3,86	0,6	2,28	5,30	0,347	2,79	0,5	1,33	4,51	0,428
VEF ₁ /CVF (%)	81,42	6,1	61,22	99,20	0,005	81,80	6,1	62,76	97,48	0,327
FEF _{25%-75%} (L/s)	4,00	1,2	1,33	9,82	0,001	2,95	0,9	1,03	5,57	0,105

CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEF_{25%-75%}: flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad vital forzada; VEF₁/CVF: proporción del volumen espiratorio forzado en un segundo en relación con la capacidad vital forzada; (L): volumen en litros; (L/s): litros por segundo; DE: desviación estándar; Min: valor mínimo hallado en la población; Max: valor máximo hallado en la población; W test: Prueba de Wilcoxon.

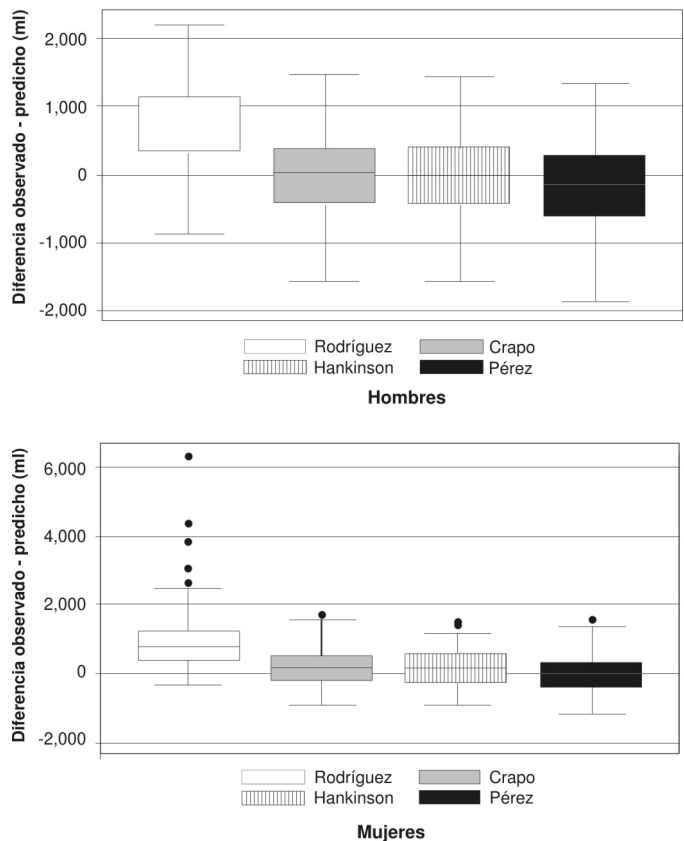


Figura 2. Diferencias obtenidas (residuales) al predecir la capacidad vital forzada en hombres y mujeres con los modelos de Rodríguez, Crapo, Hankinson y Pérez-Padilla, valores en mililitro

Pérez-Padilla. En el grupo de mujeres, los modelos de Hankinson y Pérez-Padilla mostraron mejor desempeño que los demás, con valores promedio de residuales cuantitativamente más bajos y límites de acuerdo dentro de rangos muy similares (cuadro 5). Al igual que en el grupo de hombres, los modelos propuestos por Hankinson y Pérez-Padilla para mujeres dejan un EPP menor de 5% del valor de relación VEF_1/CVF observado. Para el modelo propuesto por Rodríguez para mujeres, no se calcularon límites de acuerdo por no cumplir el supuesto de normalidad requerido.

Error de clasificación obtenido en la interpretación de la espirometría usando los valores predichos por los modelos de Hankinson

El cuadro 6 muestra los resultados obtenidos al aplicar los modelos de Hankinson para mexicano-americanos para la predicción de parámetros de la espirometría de la población de hombres y mujeres estudiada. Para CVF y VEF_1 , el porcentaje promedio del valor observado con respecto al valor predicho es de 100%, tanto en hombres como en

mujeres, con valores mínimos menores de 69%, por lo que algunos sujetos (entre 3% y 8%) de la muestra quedan clasificados como “anormales”. Para la relación VEF_1/CVF , el porcentaje promedio que se obtuvo fue de 99,8% con valores mínimos mayores de 70%, por lo cual, al aplicar el criterio de “normalidad” enunciado para este parámetro, no se obtuvo ningún sujeto mal clasificado. Para el parámetro $FEF_{25\%-75\%}$, el porcentaje promedio del valor observado con respecto al predicho estuvo alrededor de 100% para hombres y mujeres. Sin embargo, en ambos grupos se obtuvieron valores mínimos por debajo de 45% y este parámetro espirométrico mostró el mayor porcentaje de “mala clasificación” de sujetos normales como “anormales”(12,5% en hombres y 17,7% de mujeres).

Discusión

En este estudio se determina cuál de cuatro modelos de predicción generados en poblaciones con características étnicas similares a la población colombiana, es el que más se adapta a los valores observados en una muestra independiente de sujetos sanos de Bogotá.

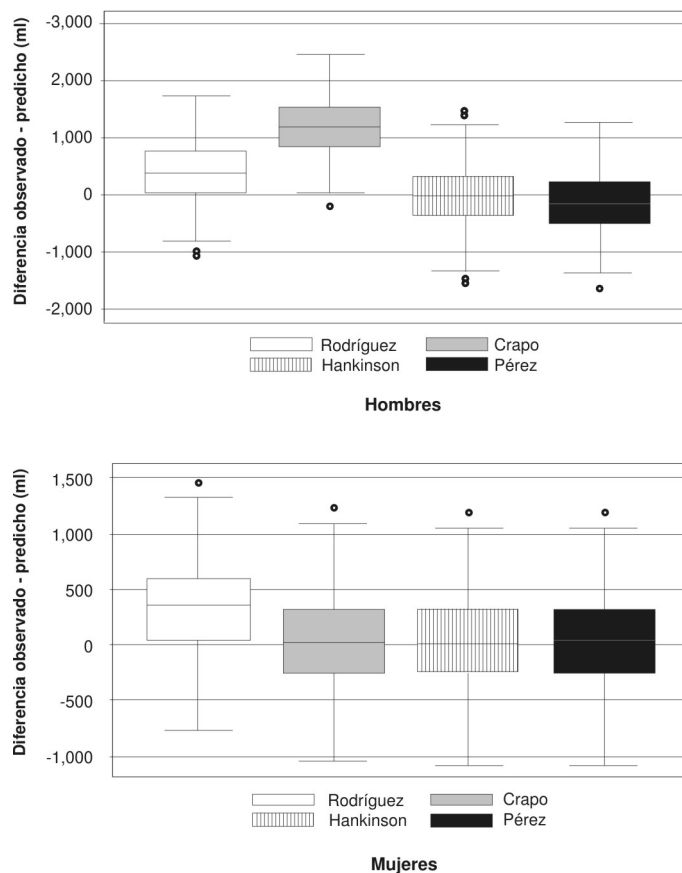


Figura 3. Diferencias (residuales) obtenidas al predecir el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, para hombres y mujeres con los modelos de Rodríguez, Crapo, Hankinson y Pérez-Padilla.

Cuadro 4. Diferencias y límites de acuerdo entre los valores observados y los predichos por los modelos evaluados en hombres.

Modelo	Parámetro	Hombres n=251		95% límites de acuerdo (ml)	
		EPP (%)	EPP (ml)		
Rodríguez	CVF	14,6	745,5	- 420	1.911
	VEF1	9,4	417,5	- 610	1.444
	VEF1/CVF	10,5	8,1	-19,6	3,3
	FEF25%-75%	1,0	- 39,2*		
Crapo	CVF	- 1,3	3,9	- 1.172	1.180
	VEF1	29,9	1.186	186	2.185
	VEF1/CVF	1,9	1,0	-12,2	10, 8
	FEF25%-75%	6,1*	- 235,4*		
Hankinson	CVF	- 1,5	- 8,9	- 1.176	1.158
	VEF1	1,7	-14,5	- 1.064	1.035
	VEF1/CVF	0,7	0,1	-11,3	11,0
	FEF25%-75%	- 2,6*	- 104,8*		
Pérez-Padilla	CVF	- 4,3	- 140,3	- 1.360	1.080
	VEF1	4,9	-132	- 1178	13
	VEF1/CVF	1,8	1,0	-12,2	10,0
	FEF25%-75%	19,6*	- 769,6*		

EPP: error promedio de predicción; % EPP: porcentaje del error promedio de predicción con respecto al valor observado; ml: mililitros; *: valor de la mediana; 95% límites de acuerdo: límites de acuerdo de Bland y Altman en mililitros

Cuadro 5. Diferencias y límites de acuerdo entre los valores observados y los predichos por los modelos evaluados en mujeres.

Mujeres n =283					
Modelo	Parámetro	EPP (%)	EEP (ml)	95% límites de acuerdo (ml)	
Rodríguez	CVF	25,9	922,7	No se calculó	
	VEF1	10,2	323,2	- 429	1075
	VEF1/CVF	13,2	- 13,2	No se calculó	
	FEF25%-75%	11,54	- 76,5	-1.592	1.439
Crapo	CVF	3,7	170,89	- 790	1.132
	VEF1	1,0	13,7	- 796	787
	VEF1/CVF	4,9	3,6	-14,2	6,9
	FEF25%-75%	21,17	- 367,9	-1.834	1.098
Hankinson	CVF	2,7	92,6	- 820	1.001
	VEF1	1,1	16,3	- 741	773
	VEF1/CVF	2,8	1,9	-12,4	8,6
	FEF25%-75%	15,21	- 192,5	-1.652	1.267
Pérez-Padilla	CVF	-1,9	- 12,00	- 991	967
	VEF1	2,8	- 33,4	- 807	740
	VEF1/CVF	1,9	1,2	-11,8	9,4
	FEF25%-75%	28,79	-575,7	-2.050	898

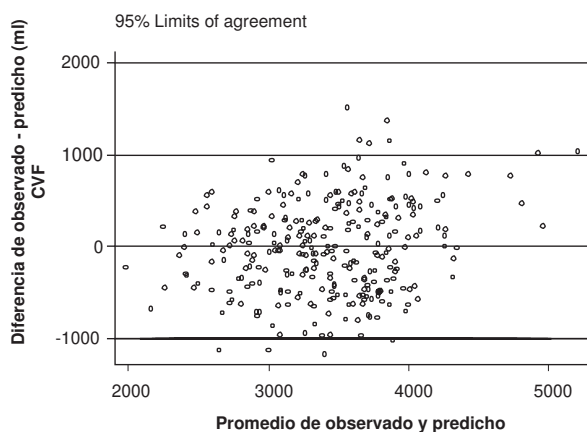


Figura 4. Diferencias y límites de acuerdo entre los valores de capacidad vital forzada observados en mujeres y los predichos por los modelos de Pérez-Padilla

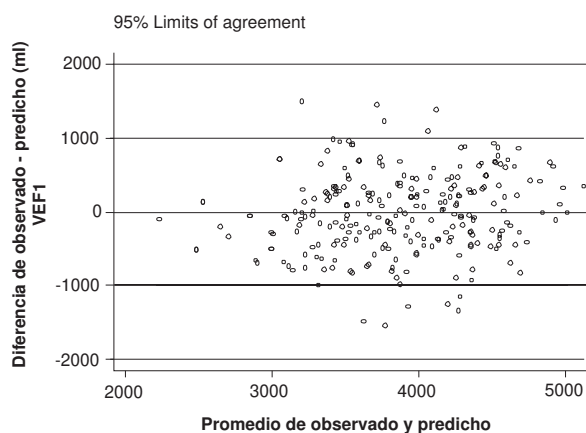


Figura 5. Diferencias y límites de acuerdo entre los valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo observados en hombres y los predichos por los modelos de Hankinson para mexicano-americanos

Cuadro 6. Porcentaje del valor observado con respecto al valor predicho usando los modelos propuestos por Hankinson para mexicano-americanos.

Parámetro	Porcentaje del valor predicho					
	Hombres			Mujeres		
	\bar{X}	Min	Max	\bar{X}	Min	Max
CVF	100,20	69,13	137,94	102,99	68,65	154,15
VEF1	100,35	66,15	160,90	100,99	67,98	152,88
FEF25%-75%	101,63	43,28	239,99	93,83	36,87	193,00
VEF1/CVF	99,82	71,66	121,43	97,69	79,94	119,68

Min: valor mínimo del porcentaje hallado en la población; Max: valor máximo del porcentaje hallado en la población.

*De acuerdo con los criterios de normalidad usados en la forma convencional de interpretación de la posición de la American Thoracic Society.

El estudio puede tener como limitación el haber sido conducido en una población de trabajadores de sólo tres empresas seleccionadas de la ciudad. Sin embargo, se considera que esta muestra puede ser representativa de la población “sana” de Bogotá (característica deseada en una población que se tome como referencia), ya que incluyó una buena mezcla de las clases trabajadoras, como son profesionales académicos y ejecutivos, estudiantes, técnicos y empleados de oficios varios, residentes en Bogotá por los últimos cinco años.

La selección de la muestra por estratos de edad permitió tener una buena representación de personas de todas las edades desde 18 hasta 65 años. Los criterios de selección definidos *a priori*, la técnica de muestreo en forma probabilística y por reemplazo, así como la verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión, nos permiten decir con adecuada confiabilidad que el estudio se adelantó en una muestra de sujetos “no fumadores” y “libres de alteraciones pulmonares”, que pueden ser representativos del adulto sano residente en Bogotá.

Es posible que algunos de estos sujetos tuviesen obstrucción variable de la vía aérea (asma) y, al no haberse utilizado broncodilatador para su detección, los valores de VEF_1 y CVF pueden ser menores de lo esperado, especialmente si se utilizan ecuaciones de valores normales derivadas después del uso de broncodilatador (47). Aunque no podemos excluir esta posibilidad, nosotros preguntamos específicamente por la presencia de diagnóstico de asma (cuadro 1) y esta población por su condición trabajadora y urbana tiene acceso abierto al sistema de salud.

Con este estudio se confirman algunas de las premisas expuestas por otros autores sobre la variabilidad de los parámetros de la espirometría entre poblaciones y entre individuos con características antropométricas y demográficas similares, en especial, respecto a la gran variabilidad del $FEF_{25\%-75\%}$ entre hombres de las mismas edades y tallas (44).

Al comparar los valores medidos de CVF y VEF_1 encontrados por Maldonado *et al.* (33) en la población no fumadora libre de alteración pulmonar residente del Valle del Cauca (995 msnm), con los obtenidos en la población de este estudio residente en Bogotá (2.600 msnm) y con las mismas características, se identifica claramente que en la población de hombres y mujeres los valores promedio de CVF y el VEF_1 son mayores

en los residentes en Bogotá (hombres: CVF 3,70 L Vs. 4,74 L, VEF_1 3,20 Vs. 3,86 L; mujeres CVF 2,70 Vs. 3,40 L; VEF_1 2,35 Vs. 2,78 L). Para ambos grupos (mujeres y hombres) la relación VEF_1/CVF promedio es menor en la población de Bogotá que la encontrada en los residentes del Valle del Cauca (81 Vs. 86, respectivamente).

Estos hallazgos concuerdan con las diferencias encontradas entre poblaciones con características étnicas similares, pero que residen a diferentes altitudes (10,18,19,48,49); los volúmenes pulmonares son mayores en los residentes de altitudes superiores a 2.500 msnm, como es el caso de las poblaciones comparadas. Por ende, también es muy probable que modelos válidos para predecir los parámetros de función pulmonar en la población de Bogotá no sean aplicables a personas residentes en altitudes mayores (3.000 o más msnm).

No obstante, llama la atención que, a diferencia de lo descrito por C. Wolf (20), los residentes de Bogotá no mostraron diferencias en los valores del $FEF_{25\%-75\%}$ con respecto a los residentes del Valle del Cauca.

A partir de estos resultados se observa que, para algunos parámetros de la espirometría, dos o más modelos mostraron un comportamiento estadístico muy similar, con valores promedio de los residuales y límites de acuerdo casi iguales entre sí, por lo que se puede asumir que dichos modelos pueden ser “intercambiables” (50). Por ejemplo, los modelos de Hankinson y Crapo pueden ser intercambiables en la predicción de la CVF en hombres y así los demás enunciados para cada parámetro descrito. Sin embargo, aunque con todos ellos se obtuvieron EPP menores de 5% del valor observado para CVF, VEF_1 y VEF_1/CVF , y de 10% en el $FEF_{25\%-75\%}$, no se puede decir que estos modelos sean “idóneos” para la interpretación clínica de las pruebas de función pulmonar en la población adulta de Bogotá.

En todos los casos, los límites de acuerdo entre los valores observados en la población y predichos por los modelos, dejan abierta la posibilidad de obtener en la predicción de cada parámetro diferencias mucho más grandes que el valor de EPP, lo que podría llevar a errores en el momento de interpretar la espirometría o la curva flujo volumen de un sujeto en particular. Estas diferencias pueden llegar a ser: para la CVF, hasta de ± 1.170 ml en hombres y de ± 967 ml en mujeres; para el VEF_1 , hasta de ± 1.000 ml/segundo en hombres y ± 790 ml/segundo en mujeres; para el $FEF_{25\%-75\%}$, hasta de

± 1.500 ml/segundo en mujeres; y para la relación VEF_1/CVF , hasta de $\pm 11\%$ en hombres y de $\pm 12\%$ en mujeres.

Este comportamiento de todos los modelos evaluados, deja abierta la posibilidad de obtener mejores predicciones de los parámetros de la espirometría de la población adulta de Bogotá con modelos desarrollados sobre esta misma población. Además, la *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society*, han establecido nuevas estrategias para la definición de normalidad para capacidad vital (CV), VEF_1 y VEF_1/CVF , basados en la utilización del percentil 5 y la CV lenta, e inclusive, la utilización de la capacidad pulmonar total (51). El impacto de estas nuevas recomendaciones es difícil de prever, pero pudiera mejorar algunas de las limitaciones descritas anteriormente.

En resumen, con la evaluación comparativa realizada en este estudio, se encuentra que los modelos propuestos por Crapo (con los que muchos espirómetros se encuentran programados desde fábrica y que son los más usados actualmente en los laboratorios de fisiología pulmonar en Bogotá), dejan en esta población (adultos de Bogotá, Colombia) errores de predicción mayores a los encontrados con los modelos de Hankinson y Pérez-Padilla en todos los casos, excepto en la predicción del VEF_1 para mujeres.

Por lo tanto, su uso en la interpretación de las pruebas de función pulmonar en esta población no es válido y debe reconsiderarse. Además, los resultados también muestran que, en general, el grupo de modelos (es decir, los modelos propuestos por un mismo autor para cada parámetro) que presentó mejor comportamiento en la predicción de todos los parámetros de la espirometría estudiados son los propuestos por Hankinson *et al.* para poblaciones mexicano-americanas. Con estos modelos se obtiene EPP menores de 3% del valor observado en la CVF, el VEF_1 y la relación VEF_1/CVF tanto en hombres como en mujeres y límites de acuerdo entre rangos más estrechos (aunque indeseables en la interpretación clínica) que los obtenidos con los demás modelos evaluados.

Como conclusión, los resultados del estudio muestran que el modelo de predicción más utilizado en los laboratorios de fisiología pulmonar en Bogotá parece no ser el más exacto para predecir los parámetros de la función pulmonar de la población adulta. Además, el modelo que parece ser más exacto (Hankinson *et al.*) puede

dejar errores de clasificación (sano Vs. enfermo), aunque menores que los que se obtendrían con el uso de otras ecuaciones en esta población.

Estos resultados tienen implicaciones claras para el clínico que interpreta las pruebas de función pulmonar, por lo cual es importante que, al momento de seleccionar los valores de referencia y siguiendo las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (52), cada laboratorio de fisiología pulmonar tenga en cuenta los criterios epidemiológicos y realice estudios de prueba para conocer la tasa de falsos positivos y falsos negativos que se obtiene en su población de cobertura con las ecuaciones de predicción que usa en cada caso, y estos datos se informen como parte del reporte de resultados de las pruebas, lo que facilitará al clínico la correcta interpretación de la prueba.

Dada la necesidad de emitir una recomendación sobre el uso de valores de referencia apropiados para la interpretación de la espirometría en la población adulta de Bogotá, se considera que aun con las limitaciones expuestas, los modelos propuestos por Hankinson son los "más adecuados para ser usados en la interpretación de las pruebas de función pulmonar en la población adulta de Bogotá". Principalmente, porque al aplicarlos para la interpretación de la espirometría en forma convencional, se obtiene un bajo porcentaje de sujetos mal clasificados, especialmente en los parámetros de CFV, VEF_1 y VEF_1/CVF .

Agradecimientos

A la *International Clinical Epidemiology Network (INCLIN)* y al Departamento de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, por el apoyo financiero y logístico para la realización de este estudio.

Al Programa de Doctorado en *Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomedica, Departament de Pediatria i Medicina Preventiva, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.*

A María Soledad Cepeda, por su asesoría en el desarrollo y plan de análisis de este estudio.

A María Sacramento Esguerra y Viviana Alejandra Rodríguez, por su labor en el proceso de recolección y verificación de la información.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Financiación

Subsidio otorgado por la *International Clinical Epidemiology Network (INCLEN)*.

Referencias

1. **Becklake MR.** Concepts of normality applied to the measurement of lung function. *Am J Med.* 1986;80:1158-63.
2. **Miller GJ, Saunders MJ, Gilson RJ, Ashcroft MT.** Lung function of healthy boys and girls in Jamaica in relation to ethnic composition, test exercise performance, and habitual physical activity. *Thorax.* 1977;32:486-96.
3. **Damon A.** Negro-white differences in pulmonary function (vital capacity, timed vital capacity, and expiratory flow rate). *Hum Biol.* 1976;38:381-93.
4. **Harik-Khan RI, Muller DC, Wise RA.** Racial difference in lung function in African-American and white children: effect of anthropometric, socioeconomic, nutritional, and environmental factors. *Am J Epidemiol.* 2004;160:893-900.
5. **Hankinson JL, Kinsley KB, Wagner GR.** Comparison of spirometric reference values for Caucasian and African American blue-collar workers. *J Occup Environ Med.* 1996;38:137-43.
6. **Korotzer B, Ong S, Hansen JE.** Ethnic differences in pulmonary function in healthy nonsmoking Asian-Americans and European-Americans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1101-8.
7. **Quintero C, Bodin L, Andersson K.** Reference spirometric values in healthy Nicaraguan male workers. *Am J Ind Med.* 1996;29:41-8.
8. **Boskabady MH, Keshmiri M, Banihashemi B, Anvary K.** Lung function values in healthy non-smoking urban adults in Iran. *Respiration.* 2002;69:320-6.
9. **Gaultier C, Crapo R.** Effects of nutrition, growth hormone disturbances, training, altitude and sleep on lung volumes. *Eur Respir J.* 1997;10:2913-9.
10. **Droma T, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang JG, Cymerman A, Sun SF, et al.** Increased vital and total lung capacities in Tibetan compared to Han residents of Lhasa (3,658 m). *Am J Phys Anthropol.* 1991;86:341-51.
11. **Gautier H, Peslin R, Grassino A, Milic-Emili J, Hannhart B, Powell E, et al.** Mechanical properties of the lungs during acclimatization to altitude. *J Appl Physiol.* 1982;52:1407-15.
12. **Brusil PJ, Waggener TB, Kronauer RE, Gulesian P.** Methods for identifying respiratory oscillations disclose altitude effects. *J Appl Physiol.* 1980;48:545-56.
13. **Frisancho AR, Velásquez T, Sánchez J.** Influence of developmental adaptation on lung function at high altitude. *Hum Biol.* 1973;45:583-94.
14. **Cotes JE, Dabbs JM, Hall AM, Lakhera SC, Saunders MJ, Malhotra MS.** Lung function of healthy young men in India: contributory roles of genetic and environmental factors. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1975;81:413-25.
15. **Cruz JC.** Mechanics of breathing in high altitude and sea level subjects. *Respir Physiol.* 1973;17:146-61.
16. **Woolcock AJ, Colman MH, Blackburn CR.** Factors affecting normal values for ventilatory lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1972;106:692-709.
17. **Greksa LP, Spielvogel H, Paz-Zamora M, Cáceres E, Paredes-Fernández L.** Effect of altitude on the lung function of high altitude residents of European ancestry. *Am J Phys Anthropol.* 1988;75:77-85.
18. **Brutsaert TD, Soria R, Caceres E, Spielvogel H, Haas JD.** Effect of developmental and ancestral high altitude exposure on chest morphology and pulmonary function in Andean and European/North American natives. *Am J Human Biol.* 1999;11:383-95.
19. **Sliman NA.** The effect of altitude on normal pulmonary function tests: a comparison between the Dead Sea area and Amman. *Aviat Space Environ Med.* 1984;55:1010-4.
20. **Wolf C, Staudenherz A, Roggla G, Waldhor T.** Potential impact of altitude on lung function. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69:106-8.
21. **He QC, Liyo PJ, Wilson WE, Chapman RS.** Effects of air pollution on children's pulmonary function in urban and suburban areas of Wuhan, People's Republic of China. *Arch Environ Health.* 1993;48:382-91.
22. **American Thoracic Society.** Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1202-18.
23. **Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC.** Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society. *Rev Mal Respir.* 1994;11:5-40.
24. **European Community for Steel and Coal.** Aide-memoire of spirometric practice for examining ventilatory function. Industrial Health and Medicine Series. Second edition. Luxembourg: ECSC; 1973.
25. **Rodríguez N, Rojas MX, Guevara DP, Dennis RJ, Maldonado D.** Generación de valores de referencia para la evaluación de la espirometría: estudio en una población colombiana. *Acta Med Colomb.* 2002;27:389-97.
26. **Crapo RO, Morris AH, Gardner RM.** Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123:659-64.
27. **Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B.** The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113:587-600.
28. **Pérez-Padilla JR, Regalado-Pineda J, Vázquez-García JC.** Reproducibility of spirometry in Mexican workers and international reference values. *Salud Pública Mex.* 2001;43:113-21.
29. **Ip MS, Karlberg EM, Karlberg JP, Luk KD, Leong JC.** Lung function reference values in Chinese children and adolescents in Hong Kong. I. Spirometric values and comparison with other populations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:424-9.
30. **Baur X, Isringhausen-Bley S, Degens P.** Comparison of lung-function reference values. *Int Arch Occup Environ Health.* 1999;72:69-83.

31. **Neder JÁ, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE.** Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:703-17.
32. **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;159:179-87.
33. **Maldonado D, Dennis RJ, Casa A, Rodríguez N, Rojas MX, Guevara DP.** Humo de caña de azúcar y compromiso del sistema respiratorio. *Rev Colomb Neumol.* 2000;12:S183.
34. **Snee RD.** Validation of regression models: methods and examples. *Technometrics.* 1987;19:415-28.
35. **Holger D, Munk A.** Validation of linear regression models. *Ann Stat.* 1998;26:778-800.
36. **Snee RD.** Validation of regression models: Methods and examples. *Technometrics.* 1977;19:415-28.
37. **Kleinbaum DG.** Selecting the best regression equation. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A, editors. *Applied regression analysis and other multivariable methods.* 3 edition. Boston: PWS Kent; 1988. p. 387-422.
38. **Ferris BG.** Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978;118:1-120.
39. **Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martínez G.** Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest.* 1996;109:115-9.
40. **Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B.** Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:725-34.
41. **Quadrelli S, Roncoroni A, Montiel G.** Assessment of respiratory function: influence of spirometry reference values and normality criteria selection. *Respir Med.* 1999;93:523-35.
42. **McDonnell WF, Enright PL, Abbey DE, Knutsen SF, Peters JA, Burchette RJ, et al.** Spirometric reference equations for older adults. *Respir Med.* 1998;92:914-21.
43. **Maxwell SE.** Sample size and multiple regression analysis. *Psychol Methods.* 2000;5:434-58.
44. **American Thoracic Society.** Standardization of spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107-36.
45. **Cruciani G, Baroni M, Clementi S, Costantino G, Riganelli D, Skagerberg B.** Predictive ability of regression models. Part I: Standard deviation of prediction errors (SDEP). *J Chemometr.* 2003;6:335-46.
46. **Altman DG, Royston P.** What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 2000;19:453-73.
47. **Pérez-Padilla R, Hallal PC, Vázquez-García JC, Muiño A, Maquez Márquez? M, López MV, et al.** Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. *COPD.* 2007;4:113-20.
48. **Gulsvik A, Tosteson T, Bakke PS, Humerftt S, Weiss ST, Speizer FE.** Expiratory and inspiratory forced vital capacity and one-second forced volume in asymptomatic never-smokers in Norway. *Clin Physiol.* 2001;21:648-60.
49. **Weitz CA, Garruto RM, Chin CT, Liu JC, Liu RL, He X.** Lung function of Han Chinese born and raised near sea level and at high altitude in Western China. *Am J Human Biol.* 2002;14:494-510.
50. **Cepeda S, Pérez A.** Estudios de concordancia: intercambiabilidad en sistemas de medición. En: Ruiz A, Morillo L, editores. *Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada.* Bogota D.C.: Panamericana; 2004. p. 293-307.
51. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al.** Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-68.
52. **American Thoracic Society.** Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1202-18.