



Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud

ISSN: 0121-0807

ISSN: 2145-8464

Universidad Industrial de Santander

Quemba-Mesa, Mónica Paola; Valero-Ortiz, Adriana Sofía; Roa-Cubaque, Marcela América; Umbacía-Salas, Flor Angela; Wilches, Myriam Rocío; Pirachicán, Leidy

Valores de referencia de espirometría forzada de adultos
residentes sobre o bajo 1500 m s. n. m.: revisión sistemática

Revista de la Universidad Industrial de Santander.
Salud, vol. 55, 2023, Enero-Diciembre, pp. 1-21
Universidad Industrial de Santander

DOI: <https://doi.org/10.18273/saluduis.55.e:23034>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=343876253065>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Valores de referencia de espirometría forzada de adultos residentes sobre o bajo 1500 m s. n. m.: revisión sistemática

Reference values of forced spirometry of adult residents above or below 1500 m.a.s.l.: systematic review

Mónica Paola Quemba-Mesa¹ ; Adriana Sofía Valero-Ortiz¹ ; Marcela América Roa-Cubaque¹ ;
Flor Angela Umbacía-Salas¹ ; Myriam Rocío Wilches¹ ; Leidy Pirachicán¹ 

mpquemba@uniboyaca.edu.co*

Forma de citar: Quemba-Mesa MP, Valero-Ortiz AS, Roa-Cubaque MA, Umbacía-Salas FA, Wilches MR, Pirachicán L. Valores de referencia de espirometría forzada de adultos residentes sobre o bajo 1500 m s. n. m.: revisión sistemática. Salud UIS. 2023; 55: e23034. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.55.e:23034> 

Resumen

Introducción: la espirometría es una prueba de función pulmonar usada en la valoración de programas de rehabilitación para evaluar exposiciones a tóxicos y alérgenos, en estudios epidemiológicos y en el desarrollo de ecuaciones de referencia en poblaciones específicas; estos valores pueden variar de acuerdo con la altura. **Objetivo:** establecer las diferencias entre los valores de referencia de espirometría forzada en población adulta residentes en alturas mayores y menores a 1500 metros sobre el nivel del mar. **Métodos:** revisión sistemática, se encontraron 536 estudios, se evaluaron 66 en texto completo, 33 en calidad metodológica con las listas de chequeo *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies* y *Quality Assessment of Case-Control Studies*; 21 estudios fueron seleccionados para la revisión y 12 surtieron metanálisis. **Resultados:** se contó con 48 923 participantes de alturas entre 2,4 y 4440 m s. n. m. Hay diferencias iniciales al relacionar la altura (+/-1500 m s. n. m) con el VEF1 (hombres: DM 0,29; IC: 0,03-0,55; mujeres: DM 0,27; IC: -0,07-0,60) y los valores de referencia con el sexo: CVF (DM 1,31; IC: 1,24-1,37) y VEF1 (DM: 1,03; IC: 0,95-1,11). Se reportó alta heterogeneidad y riesgo de sesgo de publicación. **Discusión:** estas diferencias se dan en función de aspectos antropométricos y fisiológicos como la aclimatación y el envejecimiento pulmonar. Los mecanismos que influyen en estos cambios son la adaptación genética, molecular, fisiológica y anatómica, que permiten compensar los efectos de la hipoxia aguda o crónica, lo cual aumenta la ventilación alveolar y los valores espirométricos. **Conclusiones:** los valores de referencia de espirometría varían de acuerdo con la altura (mayores en alturas > 1500 m s. n. m) y el sexo (más elevados en hombres). Es necesario contar con evidencias más amplias y contundentes en la temática.

Palabras clave: Neumología; Valores de referencia; Espirometría; Altitud; Adulto; Demografía; Revisión sistemática; Metaanálisis.

¹ Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

Abstract

Introduction: Spirometry is a lung function test used in the evaluation of rehabilitation programs to evaluate exposures to toxics and allergens in epidemiological studies and in the development of reference equations in specific populations; these values may vary according to height. **Objective:** To establish the differences between the reference values of forced spirometry in the adult population living at altitudes greater than and less than 1,500 meters above sea level. **Methods:** Systematic review a total of 536 studies were found; 66 were assessed in full text and 33 were assessed for methodological quality using the Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies and Quality Assessment of Case-Control Studies checklists; 21 studies were selected for the review and 12 provided meta-analyses. **Results:** There were 48,923 participants from heights between 2.4 and 4,440 m.a.s.l. There are initial differences when relating height (+/-1,500 m.a.s.l.) with FEV1 (men: MD 0.29; CI: 0.03-0.55; women: MD 0.27; CI: -0.07-0.60); and the reference values with gender: FVC (MD 1.31, CI: 1.24-1.37) and FEV1 (MD: 1.03, CI: 0.95-1.11). High heterogeneity and risk of publication bias are reported. **Discussion:** These differences occur based on anthropometric and physiological aspects such as acclimatization and lung aging. The mechanisms that influence these changes are genetic, molecular, physiological and anatomical adaptations that allow compensation for the effects of acute or chronic hypoxia, which increases alveolar ventilation and spirometric values. **Conclusions:** The spirometry reference values vary according to height (higher at heights >1,500 m.a.s.l.) and sex (higher in men). It is necessary to have broader and more convincing evidence on the subject.

Keywords: Pulmonary medicine; Reference values; Spirometry; Altitude; Adult; Demography; Systematic review; Meta-analysis.

Introducción

La espirometría es una prueba de función pulmonar fundamental para el diagnóstico y seguimiento de diferentes enfermedades respiratorias¹, tiene aplicabilidad en la evaluación de programas de rehabilitación, valoración en la exposición a sustancias tóxicas alérgicas, realización de estudios epidemiológicos, y generación de ecuaciones de referencia para diferentes poblaciones². La función pulmonar se adapta y modifica teniendo en cuenta factores como la altura y la presión barométrica al presentarse cambios en la función pulmonar, lo que se evidencia con valores espirométricos (VE) menos elevados en residentes en niveles de bajas alturas³⁻⁵. Por lo anterior, para el presente estudio se toma como punto de corte alturas mayores y menores a 1500 metros sobre el nivel del mar (m s. n. m), dado que este límite permite diferenciar las personas que viven en la baja altitud comparados con los que viven en moderada y alta altitud.

La Sociedad Americana del Tórax (ATS) y la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) estandarizan ecuaciones de referencia, cada una de ellas estructuradas teniendo en cuenta características como la altura, raza, talla, sexo y edad de las poblaciones⁶, sin embargo, estudios refieren la influencia de otras variables corporales como la grasa abdominal y torácica en los valores espirométricos⁷. Estas consideraciones requieren modificaciones continuas en los estándares para la realización e interpretación

de la prueba bajo directrices técnicas y actualizadas que incluyan nuevos elementos, como lo indican las guías de la ATS y ERS 2019, la cual implementa en la valoración de calidad el grado U (utilizable), con datos que serían aprovechables clínicamente en pacientes con dificultad en la realización de la prueba¹.

La revisión de la literatura demuestra que la investigación debe dirigirse a formular valores de referencia y ecuaciones en poblaciones con características raciales y geográficas similares para establecer valores espirométricos específicos que disminuyan la posibilidad de extrapolar valores en comunidades diferentes, las cuales pueden dar lugar a interpretaciones erróneas⁸. Los valores de referencia en diferentes poblaciones sanas deben ser validados, esto permitirá al personal sanitario establecer diagnósticos realmente particulares y por tanto dirigir tratamientos y seguimientos que en efecto mejoren los desenlaces y pronósticos de patologías cardiopulmonares. En este sentido, la presente revisión sistemática de la literatura planteó la pregunta de investigación ¿Cuáles son las diferencias de valores de referencia de espirometría forzada en población adulta residente en alturas mayores y menores a 1500 m s. n. m?

Métodos

Revisión sistemática con registro en PROSPERO CRD42021259248⁹, coherente con la declaración PRISMA¹⁰, bajo la siguiente estructura de pregunta

PICO:

P: Adultos hombres y mujeres entre 15 a 80 años.

I: Residentes en lugares ubicados en alta altitud mayor a 1500 m.s.n.m.

C: Residentes en lugares ubicados en altitud menor a 1500 m.s.n.m.

O: Valores de referencia espirométrica: Capacidad Vital Forzada (CVF), Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) e Índice VEF1 / CVF. Y como secundarios, raza y género.

La búsqueda fue realizada del 1 de julio al 30 de octubre de 2021, se incluyeron estudios en inglés y español encontrados en las bases de datos Web of Science, PubMed, Lilacs, SciELO, Sage, ScienceDirect,

ProQuest y Springer, con los términos MeSH/DeCS *Spirometry*, *Adult*, *Reference Values* y *Altitude*, de diseños observacionales (cohortes, casos y controles, transversales) publicados entre 2001 y 2020. Se utilizaron combinaciones específicas para cada base de datos, como se evidencia en la [Tabla 1](#). Se tomaron tres momentos de control de este proceso de búsqueda: número total de referencias iniciales recuperadas con los términos y filtros de búsqueda desde cada una de las bases de datos, número total de referencias que cumplen los criterios de inclusión y exclusión tras la revisión de títulos y resúmenes, y número total de estudios que pasan a revisión de texto completo. Cuatro revisores diligenciaron matriz de caracterización de artículos de acuerdo a pregunta PICO.

Tabla 1. Búsqueda inicial de artículos por base de datos

Base de datos:		Sage	
Estrategia de búsqueda usada:	[All spirometry] AND [All altitude] AND [All adult] AND [All reference values] within 2001 - 2020		
Fecha de búsqueda:	7/7/2021		
# de referencias iniciales	# de referencias con revisión de título y resumen	# de elegibles para revisión de texto completo	
36	6	2	
Base de datos:		Springer	
Estrategia de búsqueda usada:	101 Result(s) for 'Spirometry AND Reference Values AND Altitude AND Adult' filter Article; filter 2001 - 2020		
Fecha de búsqueda:	7/7/2021		
# de referencias iniciales	# de referencias con revisión de título y resumen	# de elegibles para revisión de texto completo	
101	9	3	
Base de datos:		SciELO	
Estrategia de búsqueda usada:	Spirometry OR "Reference Values" ((spirometry) AND (ALTITUDE)) AND (ADULT) Filters: Abstract, Full text, from 2000 - 2020		
Fecha de búsqueda:	14/7/2021		
# de referencias iniciales	# de referencias con revisión de título y resumen	# de elegibles para revisión de texto completo	
128	11	5	
Base de datos:		ProQuest	
Estrategia de búsqueda usada:	Spirometry OR "Reference Values" ((spirometry) AND (ALTITUDE)) AND (ADULT) Filters: Abstract, Full text, from 2000 - 2020		
Fecha de búsqueda:	14/7/2021		
# de referencias iniciales	# de referencias con revisión de título y resumen	# de elegibles para revisión de texto completo	
50	8	6	

Base de datos:	Web of Science (WOS)	
Estrategia de búsqueda usada:	(Spirometry) AND (high altitude) AND (low altitude) AND (reference values) AND (adults) AND; FILTER ARTICLE; 2002- 2021	
Fecha de búsqueda:	16/7/2021	
# de referencias iniciales	# de referencias con revisión de título y resumen	# de elegibles para revisión de texto completo
62	14	8
Base de datos:	Lilacs	
Estrategia de búsqueda usada:	(Spirometry altitude) AND (adults) AND (altitude) AND (reference values adults) AND (spirometry adults); FILTER ARTICLE; 2002- 2021	
Fecha de búsqueda:	16/7/2021	
# de referencias iniciales	# de referencias con revisión de título y resumen	# de elegibles para revisión de texto completo
13	1	1
Base de datos:	Pubmed	
Estrategia de búsqueda usada:	((spirometry) AND (ALTITUDE)) AND (ADULT) Filters: Abstract, Full text, from 2000 - 2021	
Fecha de búsqueda:	14/7/2021	
# de referencias iniciales	# de referencias con revisión de título y resumen	# de elegibles para revisión de texto completo
81	10	3
Base de datos:	Science Direct	
Estrategia de búsqueda usada:	"Spirometry" and "altitude" and "adult"	
Fecha de búsqueda:	14/7/2021	
65	7	5
# de referencias totales iniciales	# de referencias totales con revisión de título y resumen	# de elegibles totales para revisión de texto completo
536	66	33

La evaluación de la calidad metodológica fue independiente y se aplicaron las listas de chequeo “Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies” y “Quality Assessment of Case-Control Studies” (NHLBI)¹¹, este paso permitió identificar posibles sesgos metodológicos en los resultados. Un quinto revisor integró las evaluaciones en una misma base de datos cegada y un sexto revisor realizó cálculo de concordancia entre evaluadores con coeficiente Kappa Fleiss en el programa Stata 14, además del porcentaje de cumplimiento de los ítems evaluados.

Posteriormente, se desarrolló un análisis combinado en el Software RevMan 5.4, se incluyeron las medidas de efecto disponibles; la heterogeneidad estadística se valoró

con el estadístico I^2 y el indicativo de si los estudios responden al mismo efecto con el estadístico χ^2 , se estimó la magnitud del efecto con diagramas de *Forest Plot* y el sesgo de publicación mediante diagrama *Funnel Plot*. Se realizó un análisis de sensibilidad verificando en distintos escenarios los cambios generados en relación con el resultado global.

Resultados

Se encontraron 536 estudios primarios publicados, se eliminaron los duplicados y se aplicaron criterios de selección, de esta forma, pasaron a evaluación de texto completo 66, este proceso se sintetiza en el flujograma selección de estudios en la [Figura 1](#). Del número total

de estudios valorados en su calidad metodológica (n: 33) se descartaron los que obtuvieron un Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia, o un cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas, o porque a la lectura de texto completo no cumplía con todos los criterios establecidos en la PICO. Esta fase permitió descartar 12 estudios¹³⁻²⁴, según se ve en la [Tabla 2](#), para un total de 21 estudios incluidos en la revisión en idiomas inglés y español, publicados entre los años 2004 y 2020. De estos, 9 eran procedentes de países latinoamericanos, 4 de países europeos, 4 de países asiáticos y 4 de países africanos, de los cuales solo 12, en cumplimiento de las variables moderadoras, fueron sometidos a metanálisis.

Los 21 estudios incluidos en la RSL aportan una muestra de 48 923 participantes, el 75,9 % de sexo masculino (n: 37 121) y el restante 24,1 % de sexo femenino (n: 11 802), con edades que oscilan entre los 15 y 80 años, expuestos a alturas que oscilan entre 2,4 m s. n. m y 4440 m s. n. m. Las ecuaciones más frecuentemente usadas por estos estudios son las de Hankinson (n: 10; 47 %), Crapo (n: 4; 19 %), NHANES III (n: 4; 19 %) y las de la Iniciativa Global de la Función Pulmonar (GLI) (n: 3; 14 %), se aclara que varios estudios usaron más de una ecuación de referencia como se ve en la [Tabla 3](#).

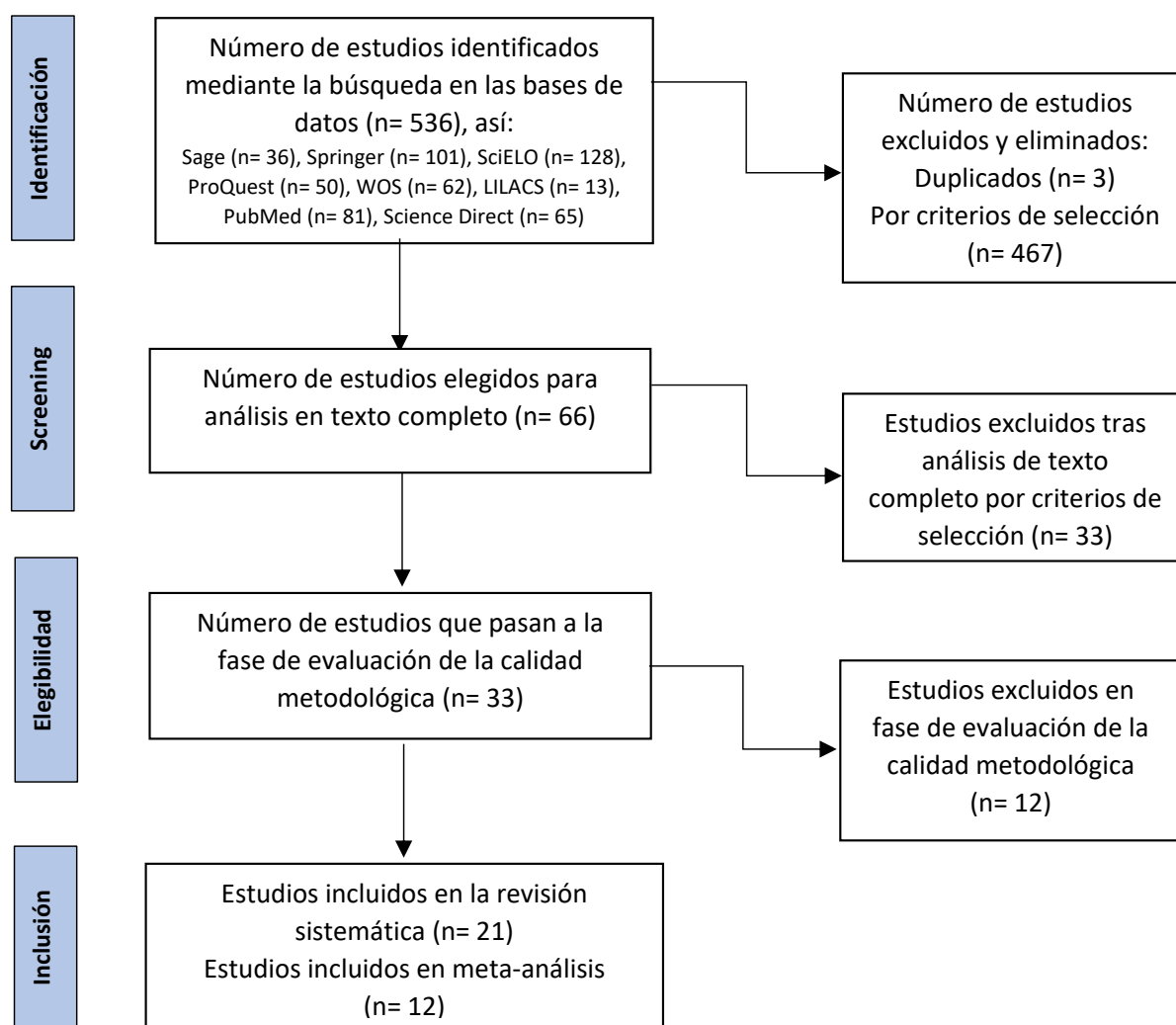


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios

Tabla 2. Estudios excluidos a la lectura de texto completo y la evaluación de calidad metodológica

Título	Idioma	Resultados y conclusiones	Tipo de estudio	Motivo de exclusión
Outdoor respirable particulate matter and the lung function status of residents of selected communities in Ibadan, Nigeria ¹²	Inglés	Resultados: para todos los sitios, la concentración de PM10 fue más alta en las tardes. La concentración media diaria más alta de PM10 se registró en la BM, seguida de OP, OE e UI. Estos valores cuando se compararon con los límites de las guías de la OMS mostraron: BM ocho veces> OP siete veces> OE seis veces> UI cinco veces ($p < 0,05$). Los niveles medios semanales de PM10 y el FEV1 medio (obs) dieron el siguiente orden: UI> OE> OP> BM. Hubo una correlación negativa significativa entre la carga de PM10 y el FEV1 (obs) en las ubicaciones del estudio ($r = -0,371$, $p < 0,05$). Conclusión: se observó que, en la mayoría de lugares con mayor carga de partículas, los habitantes tenían un estado de función pulmonar en declive. Se recomienda un estudio longitudinal para establecer asociaciones más sólidas.	Estudio observacional transversal	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. Al realizar la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO
Altitude and COPD prevalence: analysis of the PREPOCOL-PLATINO-BOLD-EPL-SCAN study ¹³	Inglés	Resultados: 30 874 participantes de $56,1 \pm 11,3$ años de 44 sitios en todo el mundo, el 55,8 % eran mujeres, 49,6 % nunca habían fumado y el 12,9 % (3978 sujetos) residía por encima de los 1500 m. La prevalencia de EPOC fue significativamente menor en los participantes que vivían a gran altura, con una prevalencia del 8,5 % en comparación con el 9,9 %, respectivamente ($p < 0,005$). Los factores de riesgo conocidos fueron significativamente menos frecuentes a gran altura; tras el análisis multivariado ajustado, la altitud no tuvo una influencia significativa en la prevalencia de EPOC. Conclusión: vivir a gran altitud no se asocia con una diferencia en la prevalencia de la EPOC después de tener en cuenta los factores de riesgo individuales. Sin embargo, la altitud en sí misma se asoció con un mayor riesgo de EPOC no diagnosticada.	Estudio observacional transversal	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO
Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru ¹⁴	Inglés	Resultados: la prevalencia general de EPOC fue 6,0 % (IC 95 % 5,1 % – 6,8 %), pero con marcada variación entre sitios: 3,6 % en Tumbes semiurbano, 6,1 % en Puno urbano, 6,2 % en Lima y 9,9 % en rural. Puno ($p < 0,001$). Los riesgos atribuibles a la población (RAP) de EPOC debido al tabaquismo ≥ 10 paquetes-año fueron inferiores al 10 % para todos los sitios, lo que coincide con una baja prevalencia del tabaquismo diario (3,3 %). Más bien, encontramos que los PAR de la EPOC variaban según el entorno. Conclusiones: la carga de la EPOC en Perú no fue uniforme y, a diferencia de otros entornos, no se explicó predominantemente por el tabaquismo. Este estudio enfatiza el papel del uso de combustible de biomasa y destaca la tuberculosis pulmonar como un factor de riesgo a menudo descuidado en áreas endémicas.	Estudio observacional transversal	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO

Spirometric reference values for healthy adults in the Mazandaran province of Iran ¹⁵	Inglés	Resultados: observamos correlaciones significativas entre los valores medidos y los valores de referencia, para ambos sexos. Las correlaciones más fuertes se dieron con los valores de referencia de la European Respiratory Society y con el grupo de edad de 18 a 20 años. Las ecuaciones predictivas diseñadas se basaron en los coeficientes de regresión obtenidos y los datos demográficos recopilados. Conclusiones: nuestros resultados muestran que el estándar de la European Respiratory Society es el estándar más apropiado para su uso en la población estudiada.	Estudio transversal	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO
Valores espirométricos en pobladores de altura con sobrepeso ¹⁶	Español	Resultados: los VE promedios obtenidos fueron superiores al 110 % de los VE promedios predeterminados. La correlación de Pearson entre los VE y el IMC fue negativa. Conclusiones: los VE de los pobladores con sobrepeso que viven en altura son mayores que los VE predeterminados, con una relación inversa entre los VE y el IMC.	Estudio descriptivo, correlacional, retrospectivo	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO
Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy ¹⁷	Inglés	Las diferencias entre las cuatro ecuaciones de referencia para volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), capacidad vital forzada (FVC) y volumen corriente (VC) se cuantificaron para sujetos promedio. La magnitud varió en gran medida a lo largo del rango de edad en ambos sexos, y alcanzó hasta medio litro de volumen de aire en edades específicas. Las tasas de prevalencia de obstrucción de las vías respiratorias específicas por edad y sexo, según la definición del criterio ERS, variaron en gran medida al aplicar las ecuaciones consideradas, las diferencias oscilan entre el -3 % y el 28 %. Las discrepancias observadas confirman que las ecuaciones de referencia deben derivarse de una población más similar a aquella para la que se utilizarán las ecuaciones y basarse en mediciones obtenidas con el mismo instrumento y procedimientos de prueba. Esto con el fin de minimizar la variabilidad técnica en la función pulmonar tanto para fines clínicos como epidemiológicos.	Estudio transversal	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO
Reference values of spirometry for Finnish adults ¹⁸	Inglés	Resultados: los valores predichos para los volúmenes pulmonares son mayores que los obtenidos por la predicción GLI2012 para el subgrupo caucásico de FVC en un promedio de 6,2 % y 5,1 % y volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1) por un promedio de 4,2 % y 3,0 % en hombres y mujeres, respectivamente. GLI2012 sobreestimó ligeramente la relación FEV1 / FVC con una tendencia dependiente de la edad. Conclusión: este estudio ofrece valores de referencia actualizados de espirometría para finlandeses nativos con un amplio rango de edad. Las predicciones de GLI2012 parecen no ser adecuadas para uso clínico en finlandeses nativos debido a la subestimación de los volúmenes pulmonares.	Estudio clínico	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO

Reference values for pulmonary function in Asian Indians living in the United States ¹⁹	Inglés	Resultados: un total de 373 sujetos (226 hombres y 137 mujeres) cumplieron los criterios de inclusión. Los valores espirométricos derivados de nuestras ecuaciones de predicción, cuando se compararon con los valores para los blancos de los estudios seleccionados en la literatura, mostraron que la FVC era un 20 a 24 % menor en los hombres y un 25 a 28 % menor en las mujeres. El FEV1 fue del 16 al 23 % más bajo en los hombres y del 20 al 26 % más bajo en las mujeres. Conclusiones: proporcionamos valores de referencia para la función pulmonar en indios asiáticos no fumadores que viven en los Estados Unidos. Estos valores de referencia deben usarse para evaluar la función pulmonar en esta población.	Estudio transversal	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. Al realizar la lectura del texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO
Hematologic and spirometric characteristics of Tajik and Kyrgyz highlanders in the Pamir Mountains ²⁰	Inglés	Resultados: Las SaO ₂ de Sarikoli Tajik, Wakhi Tajik y Kyrgyz (91 %-93,5 %) son significativamente más bajos que los uigures de las tierras bajas, pero son comparables a otros nativos montañeses a una altitud similar. Recuentos de glóbulos rojos y concentraciones de Hb de las tres poblaciones de las tierras altas aumentan significativamente en comparación con los uigures. La CVF es menor en Sarikoli Tajik, Wakhi Tajik y Kyrgyz (hombres: 3,48-3,86 L, hembra: 2,47-2,78 L) en comparación con los uigures. Combinado con FEV1 normal, elevado Relación FEV1 / FVC y FEF25-75, los patrones espirométricos de estos montañeses indican enfermedad pulmonar restrictiva. En la alta montaña se encontraron síntomas como dolor de cabeza y náuseas, atribuidas a una FVC baja. Conclusión: los montañeses de Tayikistán y Kirguistán mostraron adaptación en SaO ₂ , RBC, y nivel de Hb, pero bajo rendimiento en espirometría, esto a causa de la enfermedad de montaña.	Estudio transversal	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. Al momento de hacer la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO
Inspiratory capacity and vital capacity of healthy subjects 9-81 years of age at moderate-high sltitude ²¹	Inglés	Resultados: participaron 441 sujetos sanos (55,1 % mujeres). La edad media fue de 32 años (edad mínima, 9 años; edad máxima, 81 años). Las medidas de CI y VC se asociaron con el sexo, la edad, la altura y el peso. Se evidenció un aumento acelerado de la CI y la CV entre los 9 y los 20 años de edad, seguido de una disminución gradual en ambos sexos. En general, la CI fue más alta en nuestra población de lo que predijeron las ecuaciones de referencia publicadas previamente. Conclusiones: la CI en personas sanas, a 2240 m sobre el nivel del mar, fue superior a la de informes anteriores sobre sujetos europeos y latinoamericanos de la misma altura, sexo y edad que se encontraban al nivel del mar. El presente estudio proporcionó valores de referencia sólidos para las personas que vivían a una altitud moderada.	Estudio transversal	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO

Lung volume, chest size, and hematological variation in low-, medium-, and high-altitude central Asian populations ²²	Ingles	Los resultados muestran que 1) la forma del pecho es menos plana en los habitantes de zonas de mayor altitud; también en ellos el perímetro torácico es más bajo pero la excursión torácica es más alta. 2) En los montañeses los FVC y FEV1 son similares que en otras muestras, incluso cuando se corrige por estatura y peso corporal. La correlación negativa entre FVC-FEV1 y edad disminuye al aumentar la altitud. 3) En habitantes de altitudes mayores y moderadas, los valores de hemoglobina, eritrocitos y hematocrito son más altos. Las personas de mayor altitud tienen menor SaO ₂ y mayor contenido de oxígeno arterial frente a las personas de menor altura. No se detectó asociación entre el hematocrito y la edad en las cuatro muestras. Los resultados muestran características de aclimatación por el desarrollo de hipoxia hipobárica influenciada por presiones ambientales importantes a mayor altitud.	Estudio transversal con fase analítica	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO
Spirometry values in Himalayan high-altitude residents (Sherpas) ²³	Ingles	El VEF (1) de los sherpas varones, adultos y mujeres varones es significativamente mayor que el previsto (% previsto, intervalo de confianza (IC) del 95 %, 113 % (110-116), 110 % (107-114) y 116 % (112-121), $p < 0,0001$ para todos los grupos) al igual que la capacidad vital forzada (FVC) 112 % (111-119), 113 % (109-117) y 121 % (117-125) respectivamente, $p < 0,0001$ para todos los grupos). Las niñas sherpa mostraron una diferencia menor en FEV1 y FVC, (PP(CI), 104 % (99-109) $p < 0,1$ y 108 % (103-114) $p = 0,005$, respectivamente). Se concluye que la raza Sherpa tiene valores espirométricos significativamente mayores que los caucásicos. Especulamos que esta es una adaptación en respuesta a la hipoxia crónica y altos niveles de ejercicio habitual.	Estudio observacional prospectivo	Kappa de Fleiss menor a 0,61, indicador de baja concordancia. Cumplimiento menor al 60 % en las listas de chequeo de calidad metodológica usadas. A la lectura de texto completo no cumple con todos los criterios establecidos en la PICO

Tabla 3. Caracterización de estudios incluidos

Título del artículo	Referencia	Población	Altura(s)	Desenlaces	Diseño	Ecuaciones
Evaluation of respiratory functions of residents around the Orhaneli thermal power plant in Turkey	Pala K et al. ³⁹ , 2012, Turquía	n:469 (N: 2 350) Masculino: 52,2 % (n: 245) Femenino: 47,8 % (n: 224) Edad: < 15 años 15-34: 22,0 % (n: 103) 35-54: 49,7 % (n: 233) 55-74: 24,9 % (n: 117) 75+: 3,4 % (n: 16)	Orhaneli: 451 msnm	CVF: 96,95 ± 19,69 VEF 1: 99,78 ± 21,31 Índice VEF 1 / CVF: 85,53 ± 8,76	Estudio observacional transversal	Ecuaciones: European Respiratory Society - Hankinson.
Arterial blood gases and ventilation at rest by age and sex in an adult Andean population resident at high altitude	Gonzalez-García et al. ³⁸ 2020, Colombia	n: 374 Masculino: 44 % (n: 167). Femenino: 55 % (n: 207)	Bogotá: 2 630 msnm	Hombres: FVC (L): 4,48 ± 81 FEV1, L: 3,62 ± 69 FEV1/FVC: 80,8 ± 4,7 Mujeres: FVC, (L): 3,15 ± 71 FEV1, L: 2,58 ± 63 FEV1/FVC: 81,8 ± 5,2	Estudio observacional analítico transversal	Ecuaciones: European Respiratory Society - Hankinson.
Reference equations for spirometric indices from a sample of the general adult population in Nigeria	Fawibe et al. ²⁹ , 2017, Nigeria	n: 720 Masculino: 49,7 % (n: 358) Femenino: 50,2 % (n: 362)	Nigeria: 310 msnm	Hombres: FVC (L) 2,42-4,99; 3,81; 0,73 FEV1 (L) 2,10-4,39; 3,37; 0,67 FEV1/FVC (%) 77,6-95,2; 88,4; 4,7 Mujeres: FVC (L) 1,73-3,25; 2,52; 0,47 FEV1 (L) 1,46-3,00; 2,24; 0,44 FEV ratio (%) 77,6-98,9; 89,5; 5,74	Estudio observacional transversal	European Respiratory Society - Hankinson.
Spirometry reference values for Black adults in Brazil	Prata et al. ⁴⁰ , 2018, Brazil	n: 244 Masculino: 49 % (n: 120). Femenino: 51 % (n: 124)	São Paulo, Brazil 760 msnm	Hombres: CVF L: 4,42 (0,78) VEF1 L: 3,55 (0,69) VEF1/CVF %: 80,3 (5,4) Mujeres: CVF L: 3,10 (0,52) VEF1: 2,55 (0,48) VEF1/CVF %: 82,0 (5,4)	Estudio transversal	Pereira et al.
Spirometry reference values in the Brazilian population Spirometry reference values in the Brazilian population	Rufino et al. ⁴¹ , 2017, Brazil	n:378 (N: 399) Masculino: 39 % (n: 146) Femenino: 61,3 % (n: 232) Edad 20 - 80 años Mediana Masculino Talla (m) 1,72 (1,68 - 1,77) Peso (Kg) 83,00 (72,90 - 95,00) Mediana Femenino Talla (m) 1,59 (1,54 to 1,64) Peso (Kg) 68,00 (60,00 - 79,00)	Brazilian 213 msnm	Hombres CVF 4,16 (3,79 - 4,66) VEF1 (L): 3,43 (3,06 y 3,92) VEF1/CVF: 82,40 (78,11 - 87,24) Mujeres: CVF (L) 2,95 (2,55 to 3,40) VEF1 (L): 2,46 (2,13 to 2,88) VEF1/CVF: 84,40 (80,48 to 87,67)	Estudio prospectivo	Pereira et al, Knudson et al, Crapo et al, Falachetti et al, Brändie et al, Hankinson et al (caucasian), Hankinson et al (African- American), Perez et al.

Validation of new Brazilian predicted values for forced spirometry in Caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations	Duarte AA, et al ⁴² , 2007, Brazil	n: 144 (N: 643) Femenino: 45 % (n: 65) Masculino: 55 % (n: 79)	Masculino (Mediana) Edad: 43 años Talla 173 cm Peso 80 kg	Brazilian 760 msnm	Hombres: CVF (L) 4,86 (0,84) VEF1 L: 3,94 (0,73) VEF1/CVF 81 (4,7) Mujeres: CVF L: 3,39 (0,62) VEF1 L: 2,78 (0,52) VEF1/CVF %: 82 (4,3)	Estudio prospectivo	Knudson, Crapo et al, ECCS, Pereira, Hankinson Caucasians, Hankinson Mexican Americans
	Femenino (Mediana) Edad: 45 años Talla 160 cm Peso 66 kg	n: 33.232 (N: 56 659)					
	Hombres: 30 646 (92,2 %) Mujeres: 2 586 (7,8 %)						
	Altitud 10 - 100 msnm Masculino Edad / Talla / IM C 35,5 (9,14) / 165,1(6,2) / 25,8 (2,47) Femenino Edad / Talla / IMC 31,1 (7,93) / 155,8 (5,5) / 24,2 (2,76)		Trujillo, Pisco, Marcona, Lima (altura promedio, 100 msnm)	Altitud 10 - 100 msnm Masculino CVF/CVF/VEF1/CVF 4,6 L (0,64) / 3,8 (0,54) / 0,8 (0,05) Femenino CVF/CVF/VEF1/CVF 3,4 (0,47) / 2,8(0,4) / 0,8(0,05)			
	Altitud 2300 - 2800 m s. n. m Masculino Edad / talla / IMC 34,6 (8,36) / 164,4 (6,06)/25,5 (2,48) Femenino Edad / talla / IMC 32,02 (7,59) / 154,2 (6,05) /24,7 (2,74)		Arequipa, Cajamarca (2 300 a 2 800 msnm) Huancayo, La Oroya, Orcopampa, Oyón (3 200 a 3 800 msnm)	Altitud 2300 - 2800 msnm Masculino CVF/CVF/VEF1/CVF 4,8 L(0,67)/ 3,9 L(0,58)/ 0,8 (0,05) Femenino CVF/CVF/VEF1/CVF 3,5 L (0,51)/2,9 L (0,41)/0,8 (0,04)		Estudio observacional, transversal, analítico y retrospectivo	NHANES III
	Altitud 3200 - 3800 m s. n. m Masculino Edad / talla / IMC 34,6 (8,48) / 162,3 (5,37) / 25,1 (2,49) Femenino Edad / talla / IMC 31,2 (6,78) / 151,8 (5,18) / 24,9 (2,53)		Cerhuacoto y Cerro de Pasco (4 000 a 4 400 msnm).	Altitud 3200 - 3800 msnm Masculino CVF/CVF/VEF1/CVF 4,9 L (0,65)/ 4 L (0,57) /0,8 (0,05) Femenino CVF/CVF/VEF1/CVF 3,56 L(0,47)/2,95 L(0,41)/ 0,83(0,05)			
	Altitud 4000 - 4400 m s. n. m Masculino Edad / talla / IMC 34,7 (9) / 163,2 (5,55) / 24,8 (2,56) Femenino Edad / talla / IMC 32,6 (9) / 151,9 (5,74) / 24,53 (2,73)			Altitud 4000 - 4400 msnm Masculino CVF/CVF/VEF1/CVF 4,8 L(0,65)/4 L(0,59)/0,8 (0,06) Femenino CVF/CVF/VEF1/CVF 3,59L(0,52)/ 3,02L (0,46)/0,84 (0,05)			
Valores referenciales de los parámetros espirométricos en trabajadores sanos de diferentes niveles de altitud en el Perú	Llanos-Salcado et al ⁸ , 2020, Perú						

Normal spirometry values in healthy elderly: the Rotterdam Study	Loth DW, Itermann T, Lahousse L, et al ⁴³ , 2013 Holanda	n: 1 125 (4 324) Hombres: 334 (29,7 %) edad promedio: 64,7 (10,0) talla promedio: 176,4 (7,1) Peso promedio: 84,2 (11,9) IMC: 27 (3,3) Mujeres: 791 (70,3 %) Edad promedio: 69,7 (10,0) Talla promedio: 162,8 (6,7) peso promedio 71,4 (12,3) IMC: 26,9 (4,3)	Rotterdam 887 msnm	Hombres VEF1 L: 3,51 (0,72) CVF L: 4,46 (0,93) VEF1/CVF: 79,2 (6,7) Mujeres VEF1 L: 2,32 (0,57) CVF L: 3,00 (0,70) VEF1/CVF: 78,7 (6,8)	Estudio prospectivo	Ecuaciones: European Respiratory Society - Hankinson
		n: 2 250 Hombres: 1 162 (51,6 %) Edad promedio 38,1 (13,2) Talla promedio 172,4 (7,2) peso promedio 65,6 (12,0) Mujeres: 1 088 (48,4 %) Edad promedio 28,4 (0,4) Talla promedio 161,3 (0,3) Peso promedio 57,7 (0,4)		Hombres: CVF L: 3,48 (0,68) VEF1 L: 3,18 (0,61) VEF1/CVF : 91,3 (5,6) Mujeres CVF L: 2,66 (0,02) VEF1 L: 2,42 (0,02) VEF1/CVF: 91,1 (0,2)		
Reference spirometric values in a Sudanese cohort	Bashir AA, Musa OAA ⁴⁴ , 2012 Sudán	n: 740 Hombres: 346 (46,7 %) Edad promedio 37±11,3 Altura promedio 169,8±8,21 Peso promedio 71,2±10,8 Mujeres: 394 (53,3 %) Edad promedio 38±12,5 Altura promedio 161,1±5,2 Peso promedio 59,9±9,1	Kigali Rwanda: 1 568 msnm Huye Rwanda: 1 768 msnm	Hombres CVF L 3,94±0,50 VEF1 L 3,21±0,67 VEF1 / CVF: 81,4±5,6 Mujeres CVF L 2,78±0,48 VEF1 L 2,40±0,40 VEF1 / CVF: 86,3±4,3	Estudio retrospectivo transversal	Ecuaciones: European Respiratory Society - Hankinson
Spirometric Reference Values for an East-African Population	Musafiri S, van Meerbeeck J, P, Musango L, Derom E, Brusselle G, Joos G, Rutayisire C ⁴⁵ , 2013, Ruanda	n: 407 Hombres: 172 (42,3 %) Edad promedio 40,5 ± 39 DE 12,5 Altura promedio 163,6 DE 5,8 Peso promedio 70,9 ± 69,9 DE 10,4 Mujeres: 235 (57,7 %) Edad promedio 38,3 ± 37 DE 11,1 Altura promedio 151,3 DE 5,3 Peso promedio 61,1 ± 60,5 DE 8,0	La Quiaca 3 442 msnm	Hombres: CVF L 4,84 ± 4,91 DE 0,68 VEF1 L 3,95 ± 3,93 DE 0,61 VEF1 / CVF: 0,815 ± 0,82 DE 0,5 Mujeres: CVF L 3,55 ± 3,51 DE 0,56 VEF1 L 2,96 ± 2,93 DE 0,47 VEF1 / CVF: 0,834 ± 0,84 DE 0,45	Estudio Prospectivo transversal	Ecuaciones Hankinson, Pérez Padilla
Spirometry reference values for an andean high-altitude population	López Jové O, Arce S, Chávez R, Alaniz A, Lancellotti D, Chiapella MN, Julián A, De Vito E, Sala H ⁴⁶ , 2018, Argentina					

Updated spirometric reference values for adult Chinese in Hong Kong and implications on clinical utilization	Ip et al ⁴⁷ , 2006, China	n: 1 089 Hombres: 494 (45,3 %) Mujeres: 595 (54,5 %) Edad: entre 18 a 80 años	Hong Kong: 7 msnm	Hombres: CVF: -4,42 4 Índice VEF 1 / CVF: 0,01009 VEF1: -2,404 FEF25-75 %: -0,302 Mujeres: CVF: -2,697 VEF1: -1,272 Índice VEF 1 / CVF: 0,01159 Edad: FVC / FEV1 / FEV1 / FVC	Estudio multicéntrico transversal Crapo, Hankinson, Quanjer, Falaschetti y de poblaciones chinas (Lam, Da Costa y Hou)
Spirometric reference equations for Swedish adults	Brisman et al ⁴⁸ , 2017, Suecia	n: 1 673 (Ni: 6 685) Hombres: 836 (49,9 %) Mujeres: 837 (50,1 %) Edad: entre 25 a 75 años	Suecia: 2,41 msnm	Mujeres: 25-34: 4,1 / 3,4 / 83 35-44: 4,1 / 3,3 / 81 45-54: 3,8 / 3,0 / 80 55-64: 3,4 / 2,6 / 78 65-75: 3,0 / 2,3 / 76 Hombres: 25-34: 5,7 / 4,7 / 82 35-44: 5,5 / 4,4 / 80 45-54: 5,2 / 4,1 / 79 55-64: 4,7 / 3,7 / 78 65-75: 4,3 / 3,3 / 77 Edad: entre 25 a 75 años	Estudio multicéntrico transversal Berglund, Hedenstrom, Quanjer y ecuaciones de la Iniciativa Global de la Función Pulmonar (GLI)
Spirometric reference values for healthy nonsmoking Saudi adults	Al Ghobain et al ⁴⁹ , 2014, Arabia Saudita	n: 467 Hombres: 292 (62,5 %) Mujeres: 175 (37,4 %) Edad: 33 (9,9)	Riyadh Arabia Saudita: 599 msnm	Hombres (n = 103) FVC: 4,5 (0,62) FEV1: 3,7 (0,51) FEV1/FVC (%): 82,7 (3,60) Mujeres (n = 51) FVC: 3,3 (0,49) FEV1: 2,8 (0,35) FEV1/FVC (%): 84,1 (2,75)	Estudio Transversal Ecuaciones propias comparadas con ecuaciones Hankinson
Spirometry in Central Asian Lowlanders and Highlanders, a Population Based Study	Ulrich et al ⁴⁵ , 2020, China	n: 953 (Ni: 2 784) Tierras bajas: 505 Hombres: 137 (27,1 %) Mujeres: 368 (72,8 %) Tierras altas: 448 Hombres: 69 (15,4 %) Mujeres: 379 (84,5 %) Edad: edades entre 18 a 91 años	Tierras bajas: 730 msnm Tierras altas: 1 900 - 8 800 msnm	Diferencias entre habitantes de tierras altas con los de tierras bajas: FEV 1: diferencia media: 0,132 L; valor p < 0,001 FVC: 0,138 L; < 0,001 FEV 1 / FVC: 0,006, 0,108 PEF: 0,460 L/s; < 0,001	Estudio transversal de base poblacional Ecuaciones de la Iniciativa Global de la Función Pulmonar (GLI)

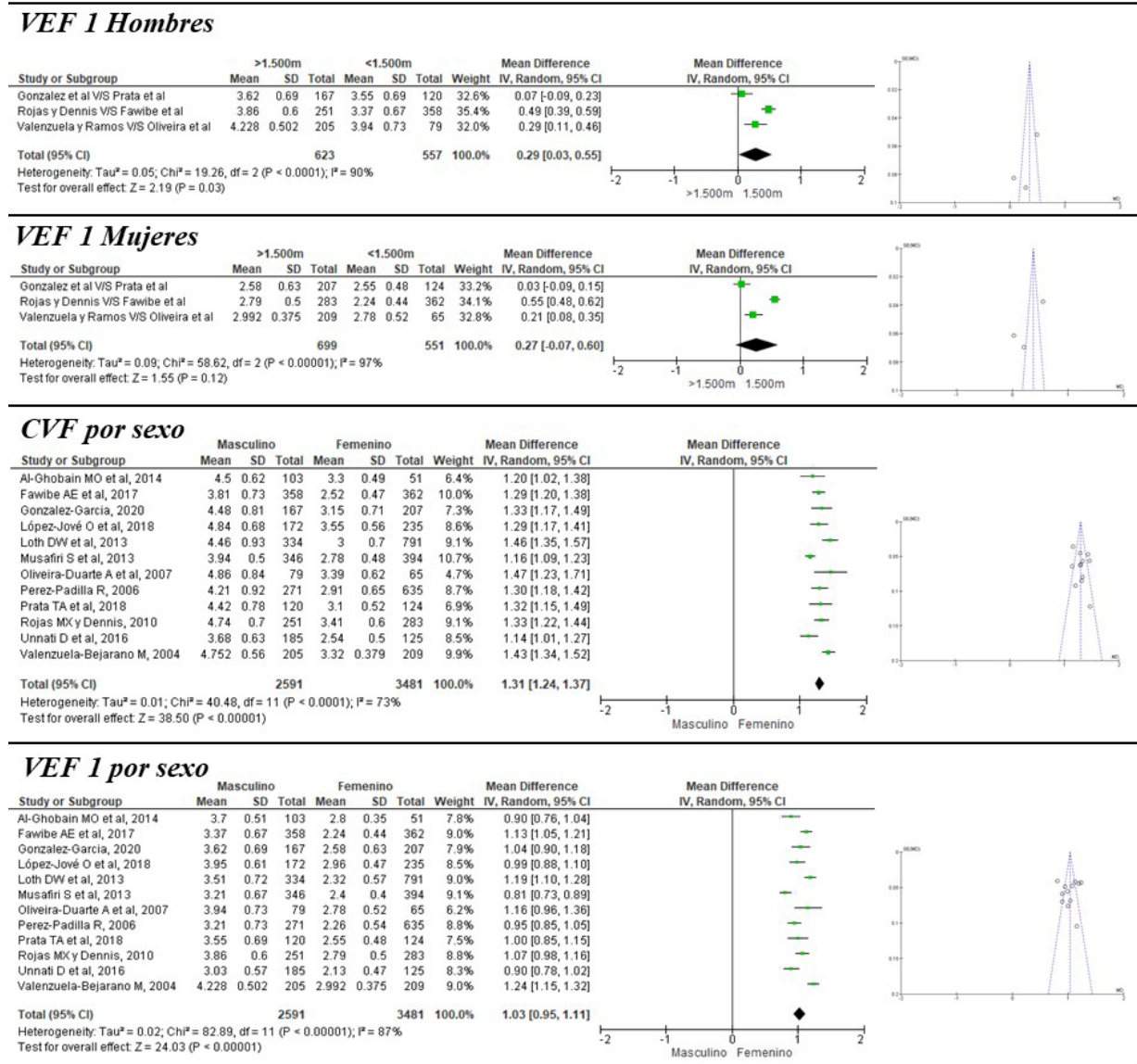
Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia	Rojas MX y Dennis RJ ⁶ , 2010, Colombia	n: 534 Hombres: 251 (47 %) Mujeres: 283 (53 %) Edad: entre los 18 a 65 años.	Bogotá: 2 640 msnm	Hombres X(SD): CVF: 4,74(0,7) VEF1: 3,86 (0,6) VEF1/CVF: 81,42 (6,1) Mujeres X(SD): CVF: 3,41 (0,6) VEF1: 2,79 (0,5) VEF1/CVF: 81,80 (6,1)	Estudio descriptivo de corte transversal	Rodríguez, Crapo, Pérez-Padilla y Hankinson
Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad	Perez-Padilla et al ⁵¹ , 2006, Latinoamérica	n: 906 (N: 5 315) Hombres: 271 (30 %) Mujeres: 635 (70 %) Edad X(SD): Mujeres: 57,3 (12,1) Hombres: 55,7 (12,2)	Caracas: 900 msnm México: 2 240 msnm Santiago: 570 msnm São Paulo: 760 msnm Montevideo: 43 msnm	Hombres X(SD): CVF: 2,26 (0,54) VEF1: 2,91 (0,65) VEF1/CVF: 2,81 (0,62) Mujeres X(SD): CVF: 3,21 (0,73) VEF1: 4,21 (0,92) VEF1/CVF: 4,03 (0,88)	Estudio transversal con base poblacional	NHANES III
Medición de la Capacidad Vital Forzada por espirometría en habitantes adultos naturales de Junin (4105 msnm)	Valenzuela BM, y Ramos ME ⁵² , 2004, Perú	n: 414 (N: 12 565) Hombres: 205 (49,5 %) Mujeres: 209 (50,5 %) Edad: entre los 20 a 40 años.	Junin: 4 105 msnm	Hombres X(SD): CVF: 4,752 ± 0,56 VEF1 4,228 ± 0,502 PEF 537± 112,1 L/m VEF1/CVF 89,10± 5,42 Mujeres X(SD): CVF: 3,32 ± 0,379 VEF1 2,992 ± 0,375 PEF 329,4± 87,1 L/m VEF1/CV: 90,18± 5,5	Estudio Prospectivo, descriptivo, transversal	No se especifica ecuaciones usadas
Lung function reference values in different German populations	Koch B et al ³⁶ , 2011, Alemania	n: 1 302 (N: 4 133) Hombres: 516 (39,6 %) Mujeres: 786 (60,4 %) Edad: entre los 20 a 80 años Hombres: SHIP-1 (n: 186; 14,2 %)/ KORA-S3 (n: 172; 13,2 %)/ ECRHS-I (n:158; 12,1 %): Edad: 47 (37; 60) / 48 (39; 55) / 38 (27; 50). Mujeres: SHIP-1 (n: 355; 27,2 %)/ KORA-S3 (n: 154; 11,8 %)/ ECRHS-I (n: 277; 21,2 %): Edad: 54 (44; 64) / 44 (39; 50) / 45 (36; 55).	Noreste de Alemania: 2 963 msnm Augsburgo: 483 msnm Erfurt: 195 msnm Kyrgyz Naryn: 1 900 – 2 800 msnm	Hombres (SHIP-1 / KORA-S3 / ECRHS-I): FEV1: 4,0 (3,6; 4,7) / 4,1 (3,5; 4,6) / 4,3 (3,8; 4,7) FVC: 4,7 (4,2; 5,3) / 5,0 (4,4; 5,6) / 5,3 (4,6; 5,7) FEV1/FVC: 0,86 (0,82; 0,89) / 0,82 (0,79; 0,86) / 0,84 (0,80; 0,87) Mujeres (SHIP-1 / KORA-S3 / ECRHS-I): FEV1: 2,7 (2,4; 3,2) / 3,1 (2,8; 3,4) / 3,0 (2,6; 3,3) FVC: 3,2 (2,8; 3,7) / 3,6 (3,2; 4,0) / 3,6 (3,2; 4,0) FEV1/FVC: 0,87 (0,83; 0,90) / 0,85 (0,82; 0,88) / 0,83 (0,79; 0,86)	Estudio observacional prospectivo	NHANES III

Prediction equations for spirometry in adults in western India	Desai et al ³⁷ , 2016, India	n: 310 Hombres: 185 (59,6 %) Mujeres: 125 (40,4 %) Edad: entre los 18 a 75 años	Kolkata: 9 msnm Balgore: 920 msnm Delhi: 213 a 305 msnm Bombay: 11 msnm	Hombres X(SD): FVC: 3,68 (+/-0,63) FEV1: 3,03 (+/-0,57) PEFR: 8,30 (+/-1,35) FEV1/FVC: 82,23 (+/-5,95) Mujeres X(SD): FVC: 2,54 (+/-0,50) FEV1: 2,13 (+/-0,47) PEFR: 5,71 (+/-1,02) FEV1/FVC: 83,92 (+/-7,62)	Estudio observacional prospectivo	Indian studies Saleem (North) Kamat (South) Chatterjee (East) Udwadia (West) Current Study (West) Qanjer Knudson Capro
	Ben Saad et al ⁵³ , 2013, Norte de África	n: 1 192 (Ni: 3 010) Hombres: 104 (8,7 %) Mujeres: 1 088 (91,3 %) Edad: 39,57 +/- 9,51 (24,62 - 55,12)	Túnez: 4 msnm	FVC: 4,38 +/- 0,80 (3,04 - 5,75) FEV1: 3,53 +/- 0,70 (2,34 - 4,70) FEV1/FVC: 0,81 (0,77-0,85)	Estudio transversal	Tunisian Ecuaciones de la Iniciativa Global de la Función Pulmonar (GLI)
	The recent multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI2012) reference values don't reflect contemporary adult's North African spirometry					

Como resultado de la aplicación del modelo de efectos aleatorios, los análisis combinados permitieron comparar los valores de referencia espirométrica de acuerdo con la altura (± 1500 m s. n. m) y el sexo de los participantes, para ello se usó un modelo de efectos aleatorios. Para el desenlace VEF1 Hombres y VEF1 mujeres se obtuvieron diferencias tendientes a ser significativas al revisar los diamantes de efecto combinado con una prueba de un χ^2 con valores superiores a p de 0,05, que sugieren que los estudios muestran el mismo efecto, en discrepancia con el I^2 de 90 y 97 % que es indicativo de alta heterogeneidad, lo que sugiere que los estudios no presentan el mismo efecto. Para los desenlaces CVF por sexo y VEF 1

por sexo se identificaron diferencias tendientes a ser significativas el revisar los diamantes de efecto combinado, sin embargo, la prueba χ^2 con valores inferiores a p de 0,05 sugiere que los estudios no muestran el mismo efecto y el I^2 de 73 y 87 % es indicativo de alta heterogeneidad, lo que sugiere que los estudios no presentan el mismo efecto. Para los otros desenlaces previstos no se tuvieron datos suficientes para metanalizar, o no obtuvieron resultados significativos. Los Funnel Plots muestran que los estudios no siguen de forma unánime la distribución de embudo invertido, indicativo de riesgo de sesgo de publicación (Ver [Tabla 4](#)).

Tabla 4. Forests Plots y Funnel Plot análisis combinado



Discusión

Existen valores predichos o de referencia de espirometría forzada en el contexto internacional y nacional a diferentes alturas, los cuales pueden variar en función de aspectos antropométricos y fisiológicos como la aclimatación en la altura y el envejecimiento pulmonar^{24,25}. En distintos estudios se ha evidenciado que los mecanismos que influyen en cambios de valores espirométricos en la altura son la adaptación genética, molecular, fisiológica y anatómica que permiten compensar los efectos de la hipoxia aguda o crónica, lo cual aumenta la ventilación alveolar y los valores espirométricos^{26,27}.

La revisión sistemática realizada permite evidenciar exposición a diferentes alturas en los 21 estudios incluidos, con uso de valores de referencia de Crapo, Khudson y Hankinson en alturas menores a los 1500 metros sobre el nivel del mar, y en alturas mayores, las ecuaciones de Nhannes III, Hedenstrom, Quanjer y ecuaciones de la Iniciativa Global de la Función Pulmonar (GLI).

De otra parte, frente a la variación de los parámetros espirométricos, como lo describen González García et al.²⁸ en alturas mayores a los 1500 m s. n. m, los valores de CVF, VEF1 y la relación entre estos tienden a ser mayores, tanto en hombres como en mujeres, en alturas bajas como el estudio descrito por Fawibe et al.²⁹ los valores tienden a ser más bajos. En el estudio realizado por Llanos Salcedo et al.⁸ se concluye que una vez realizada la evaluación médico ocupacional en trabajadores sanos a diferentes niveles de altitud en el Perú, los valores espirométricos de VEF1 y CVF presentaron ligeras diferencias de acuerdo con la altitud⁸.

Los resultados de la presente revisión sistemática, por medio de la aplicación de un modelo de efectos aleatorios, permiten evidenciar diferencias iniciales respecto al VEF1 para ambos sexos de acuerdo con la altitud. Sin embargo, el I^2 oscila entre 90 y 97%, indicativo de alta heterogeneidad, lo que sugiere que los estudios no presentan el mismo efecto. Al comparar estos resultados con el estudio de Llanos Salcedo et al., en los varones hubo un ligero aumento del valor promedio de VEF1 en poblaciones que residen desde los 100 - 1000 m s. n. m hasta los 2300 - 2800 m s. n. m. y en las mujeres se evidenció un incremento del VEF1 en la medida que aumenta la altura⁸.

Por otro lado, en el estudio realizado por Córdova-Córdova et al.³⁰ se determinaron diferencias significativas entre los valores espirométricos obtenidos en pobladores con sobrepeso clínicamente sanos, encontrando que los volúmenes espirométricos de las personas de altura son mayores a los determinados a través de valores de referencia predeterminados de la raza mexicanoamericano del estudio NHANES III³⁰. Esto es comparable con los resultados de la presente investigación, donde a mayor altura los valores espirométricos aumentan y alturas bajas disminuyen.

Los resultados de los análisis combinados muestran una alta heterogeneidad, lo que sugiere que los estudios no presentan el mismo efecto y su fiabilidad es baja. Por lo anterior, se discuten las posibles causas o fuentes de dicha heterogeneidad y los puntos débiles del estudio³¹. En este tipo de estudios se reconocen dificultades para garantizar la comparabilidad de las características de la población, la altitud, la fecha del estudio y otras fuentes biológicas de variación de acuerdo con el contexto de las regiones geográficas analizadas, como son el grupo étnico al que pertenecen y la edad³², factores requeridos a ser analizados para evaluar las comparaciones entre y dentro de la población de las mediciones espirométricas³³. Esto ocurre debido a que el tamaño pulmonar y las mayores capacidades ventilatorias podrían ser un mecanismo adaptativo desarrollado en respuesta a la hipoxia, como un mecanismo compensatorio hacia una presión parcial barométrica y alveolar más baja de la presión de oxígeno³⁴.

Dentro de las limitaciones de esta revisión, se observa un número importante de estudios con baja calidad metodológica y otros que muestran sus desenlaces con estadísticos disímiles, lo que limitó los análisis combinados realizados; tampoco fue posible considerar la ecuación usada como variable de comparación en el metanálisis. En cuanto al diseño, la mayoría de los artículos analizados corresponden a estudios descriptivos, con escasa existencia de estudios analíticos, así, solo cuatro estudios hacen el contraste de los valores espirométricos en distintas alturas: Llanos-Salcedo et al.⁸, Ulrich et al.³⁵, Koch et al.³⁶ y Desai et al.³⁷. Sobre los desenlaces propuestos en el protocolo inicial, no fue posible obtener suficiente evidencia para la comparación entre los niveles de altura por Índice VEF1 / CVF y de acuerdo con la raza.

Lo anterior llevó a que existiera escasa evidencia y de poca calidad para contrastar de forma diferencial en la baja, moderada y alta altitud todos los parámetros espirométricos contemplados en el protocolo. Los desenlaces que pudieron surtir los análisis globales muestran riesgo de sesgo de publicación y alta heterogeneidad, lo cual afecta la validez y la extrapolación de los hallazgos y limita el propósito de este tipo de revisiones, que es el combinar las investigaciones existentes para llegar a recomendaciones ante las divergencias en los resultados, los tamaños deficientes de muestra de los estudios individuales y la necesidad de consolidar el conocimiento³⁸.

Conclusiones

Se identificaron evidencias iniciales sobre la variabilidad de los valores de referencia de espirometría forzada de acuerdo con la altura, aumentando en alturas mayor a los 1500 m s. n. m y disminuyendo en alturas menores. De igual manera, estos valores de referencia, independientemente de la altura, fueron más elevados en personas de sexo masculino que en el sexo femenino. Es necesario ampliar los estudios primarios a estudios observacionales analíticos (preferiblemente estudios de cohorte), que evalúen de forma diferencial los valores espirométricos en baja, moderada y alta altitud, de acuerdo con las distintas características demográficas de estas poblaciones.

Consideraciones éticas

En el desarrollo de esta revisión sistemática se siguieron las pautas internacionales y nacionales en relación con el desarrollo de las investigaciones en salud; de acuerdo con la Resolución 8.430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano este es un estudio sin riesgo, dado que su fuente de análisis son estudios ya publicados, la información que contiene es verídica y se hace un adecuado manejo de los derechos de autor.

Conflicto de interés

Las autoras declaran la no existencia de conflictos de interés en el desarrollo de esta revisión sistemática.

Referencias

1. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Graham LH, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(8): e70-e88. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
2. García F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(9): 388–401. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.04.001>
3. Acero R. Enfermedades pulmonares relacionadas con la Altura. En: Torres-Duque CA, editor. *Fundamentos de Medicina, Neumología*. 5a Ed. Medellín: Celsus; 1998. 486-492 p.
4. Compte-Torrero L, Botella de Maglia J, de Diego-Damiá A, Gómez-Pérez L, Ramírez-Gallego P, Perpiñá-Tordera M. Changes in spirometric parameters and arterial oxygen saturation during a mountain ascent to over 3000 meters. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(10): 547-552. doi: [https://doi.org/10.1016/s1579-2129\(06\)60281-4](https://doi.org/10.1016/s1579-2129(06)60281-4)
5. Pollard AJ, Mason NP, Barry PW, Pollard RC, Collier DJ, Fraser RS, et al. Effect of altitude on spirometric parameters and the performance of peak flow meters. *Thorax*. 1996; 51(2): 175-178.
6. Dreyse J, Gil R. Ecuaciones de referencia para informe de espirometrías. ¿Será tiempo de adoptar las ecuaciones de la Global Initiative for Lung Function? *Rev Chil Enferm Respir*. 2020; 36(1): 13-17. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482020000100013>
7. Martín Holguera R, Turrión Nieves AI, Rodríguez Torres R, Alonso MC. The effects of truncal adiposity in forced spirometry: Sex differences. *Resp Physio Neurobiol*. 2018; 24: 167-173. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.10.009>
8. Llanos-Salcedo C, Muñoz-Farfán K, Maguiña JL. Valores referenciales de los parámetros espirométricos en trabajadores sanos de diferentes niveles de altitud en el Perú. *Acta Méd Peru*. 2020; 37(4): 455-462. doi: <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.374.1061>
9. Quemba-Mesa MP, Pirachicán-Soto LC, Umbacia-Salas FA, Wilches-Wilches MR, Lara-Echeverry AI. Diferencias entre los valores de referencia de la espirometría forzada en población adulta residente en lugares ubicados a altitudes bajas, moderadas, altas y muy altas sobre el nivel del mar. *Revisión sistemática de la literatura. PROSPERO*. 2021: CRD42021259248. Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021259248
10. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin*

- (Barc). 2010;135(11):507-511. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
11. National Institutes of Health [Internet]. Bethesda: NIH; 2021 [Citado 1 Enero 2021]. Study Quality Assessment Tools. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
12. Ana GR, Odeshi TA, Sridhar MK, Ige MO. Outdoor respirable particulate matter and the lung function status of residents of selected communities in Ibadan, Nigeria. *Perspect Public Health*. 2014; 134(3): 169-715. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1757913913494152>
13. Horner A, Soriano JB, Puhon MA, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LEGW, et al. Altitude and COPD prevalence: analysis of the PREPOCOL-PLATINO-BOLD-EPI-SCAN study. *Respir Res*. 2017; 18, 162. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0643-5>
14. Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, Wise RA, Diette GB, Miele CH, et al. CRONICAS Cohort Study Group. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru. *Respir Res*. 2015; 16(1):40. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-015-0198-2>
15. Siavash E, Ahmad A. Spirometric reference values for healthy adults in the Mazandaran province of Iran. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(5):615-620. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000500008>
16. Córdova E, Rojas F, Mujica E. Valores espirométricos en pobladores de altura con sobrepeso. Valores espirométricos en pobladores de altura con sobrepeso. *An Fac med*. 2018; 79(4): 288-292. doi: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i4.15631>
17. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, Baldacci S, Simoni M, Di Pede F, et al. Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respir Med*. 2007; 101(4): 814-825. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.032>
18. Kainu U, Timonen KL, Toikka J, Qaiser B, Pitkaniemi J, Kotaniemi JT, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016; 36(5): 346-358. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/cpf.12237>
19. Fulambarker A, Sinan Copur A, Javeri A, Sujata Jere, Cohen M. Reference values for pulmonary function in Asian Indians living in the United State. *Chest*. 2004; 126(4): 1225-1233. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.4.1225>
20. Sulaiman X, Xu WF, Cai LH, Huang XY, Cheng LF, Zhang YP. Hematologic and spirometric characteristics of Tajik and Kyrgyz highlanders in the Pamir Mountains. *Am. J. Hum. Biol*. 2021; 33 (2): e23459. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.23459>
21. Cid-Juárez S, Thirión-Romero I, Torre-Bouscoulet L, Gochicoa-Rangel L, Martínez-Briseño D, Hernández-Paniagua IY, et al. Inspiratory Capacity and Vital Capacity of Healthy Subjects 9-81 Years of Age at Moderate-High Altitude. *Respir Care*. 2019;64(2):153-160. doi: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.06284>
22. Fiori G, Facchini F, Ismagulov O, Ismagulova A, Tarazona-Santos E, Pettener D. Lung volume, chest size, and hematological variation in low-, medium-, and high-altitude central Asian populations. *Am J Phys Anthropol*. 2000; 113(1): 47-59. doi: [https://doi.org/10.1002/1096-8644\(200009\)113:1<47::AID-AJPA5>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1096-8644(200009)113:1<47::AID-AJPA5>3.0.CO;2-K)
23. Havryk AP, Gilbert M, Burgess KR. Spirometry values in Himalayan high-altitude residents (Sherpas). *Respir Physiol Neurobiol*. 2002; 132: 223-232. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9048\(02\)00072-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9048(02)00072-1)
24. Oyarzún G Manuel. Función respiratoria en la senectud. *Rev Med Chile*. 2009; 137(3): 411-418. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000300014>
25. Casan P, Togores B, Giner J, Nerin I, Drobnic F, Borderias L, Caminero J, Duce F, Agustí AG. Lack of effects of moderate-high altitude upon lung function in healthy middle-age volunteers. *Respir Med*, 93 (1999), pp. 739-43
26. Beall CM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Almasy LA, Decker MJ, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am. J. Phys. Anthropol*. 1997; 104: 427-447.
27. Sato M, Severinghaus JW, Powell FL, Xu F-D, Spellman Jr MJ. Augmented hypoxic ventilatory response in men at altitude. *J Appl Physiol*. 1992; 73: 101-107.
28. Gonzalez-García M, Maldonado D, Barrero M, Casas A, Perez-Padilla R, Torres-Duque CA. Arterial blood gases and ventilation at rest by age and sex in an adult Andean population resident at high altitude. *Eur J Appl Physiol*. 2020; 120(12): 2729-2736. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-020-04498-z>
29. Fawibe AE, Odeigah LO, Saka MJ. Reference equations for spirometric indices from a sample of the general adult population in Nigeria. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1): 48. doi: [10.1186/s12890-017-0390-x](https://doi.org/10.1186/s12890-017-0390-x)

30. Córdova-Córdova Enrique G, Rojas-Palpán Frany G, Mujica-Albán Elydia. Valores espirométricos en pobladores de altura con sobrepeso. *An Fac Med.* 2018; 79(4): 288-292. doi: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i4.15631>
31. Escrig-Sosa VJ, Lluca-Abellab JA, Granel-Villacha L, Bellver-Oliver M. Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Rev. de Senol. y Patol. Mamar.* 2021; 34: 44-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.05.007>
32. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012; 40(6): 1324-1343. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>
33. White NW, Hanley JH, Laloo UG, Becklake MR. Review and analysis of variation between spirometric values reported in 29 studies of healthy African adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(2): 348-355. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.150.2.8049814>
34. Ortiz-Prado E, Encalada S, Mosquera J, Simbaña-Rivera K, Gomez-Barreno L, Duta D, et al. A comparative analysis of lung function and spirometry parameters in genotype-controlled natives living at low and high altitude. *BMC Pulm Med.* 2022; 22(1): 100. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-022-01889-0>
35. Ulrich S, Furian M, Estebešova B, Toktogulova N, Beishekeeva G, Ulrich S, et al. Spirometry in Central Asian Lowlanders and Highlanders, a Population Based Study. *Front Med (Lausanne).* 2020; 6: 308. Published 2020 Jan 10. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2019.00308>
36. Koch B, Schäper C, Ewert R, Völzke H, Obst A, Friedrich N, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med.* 2011; 105(3): 352-362. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.10.014>
37. Desai U, Joshi JM, Chhabra SK, Rahman MU. Prediction equations for spirometry in adults in western India. *Indian J Tuberc.* 2016; 63(3): 176-182. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.08.005>
38. Prieto FE. El balance entre producir y usar el conocimiento. *Rev Inv Salud Univ. Boyacá.* 2017; 4(1): 11-15. doi: <http://dx.doi.org/10.24267/23897325.222>
39. Pala K, Türkkan A, Gerçek H, Osman E, Aytekin H. Evaluation of respiratory functions of residents around the Orhaneli thermal power plant in Turkey. *Asia Pac J Public Health.* 2012; 24(1): 48-57. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1010539510363622>
40. Prata TA, Mancuzo E, Pereira CAC, Miranda SS, Sadigursky LV, Hirotsu C, et al. Spirometry reference values for black adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018; 44(6): 449-455. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562018000000082>
41. Rufino R, Costa CH, Lopes AJ, Maiworm AI, Maynard K, Silva LM, et al. Spirometry reference values in the Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* 2017; 50(3): e5700. Published 2017. doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20175700>
42. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new Brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(5): 527-535. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000500007>
43. Loth DW, Ittermann T, Lahousse L, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Normal spirometry values in healthy elderly: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(4): 329-334. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9800-4>
44. Bashir AA, Musa OA. Reference spirometric values in a Sudanese cohort. *East Mediterr Health J.* 2012; 18(2): 151-158. doi: <http://dx.doi.org/10.26719/2012.18.2.151>
45. Musafiri S, van Meerbeeck JP, Musango L, Derom E, Brusselle G, Joos G, et al. Spirometric reference values for an East-African population. *Respiration.* 2013; 85(4): 297-304. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000337256>
46. López Jové OR, Arce SC, Chávez RW, Alaniz A, Lancellotti D, Chiapella MN, et al. Spirometry reference values for an andean high-altitude population. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018; 247: 133-139. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.09.016>
47. Ip MS, Ko FW, Lau AC, Yu WC, Tang KS, Choo K, et al. Updated spirometric reference values for adult Chinese in Hong Kong and implications on clinical utilization. *Chest.* 2006; 129(2): 384-392. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.2.384>
48. Brisman J, Kim JL, Olin AC, Torén K, Bake B. Spirometric reference equations for Swedish adults. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017; 37(6): 640-645. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/cpf.12349>
49. Al Ghobain MO, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Hazmi M, Al Moamary MS, Al-Hajjaj MS, et al. Spirometric reference values for healthy nonsmoking Saudi adults. *Clin Respir J.* 2014; 8(1): 72-78. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12038>
50. Rojas MX, Dennis RJ. Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia. *Biomedica.*

- 2010; 30(1): 82-84. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v30i1.156>
51. Pérez-Padilla R, Valdivia G, Muiño A, López MV, Márquez MN, Montes de Oca M, et al. Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad. Arch Bronconeumol. 2006; 42(4): 317-325. doi: <http://dx.doi.org/10.1157/13090581>
52. Valenzuela-Bejarano MA, Ramos-Martínez E. Medición de la capacidad vital forzada por espirometría en habitantes adultos naturales de Junín (4105 m. s. n. m.). Enfer Tórax (Lima). 2004; 48(2): 149-156.
53. Ben Saad H, El Attar MN, Hadj Mabrouk K, Ben Abdelaziz A, Abdelghani A, Bousarssar M, et al. The recent multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI2012) reference values don't reflect contemporary adult's North African spirometry. Respir Med. 2013; 107(12): 2000-2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.015>