

RELACION DE PARAMETROS ANTROPOMETRICOS Y DATOS CLINICOS EN ERITROCITOSIS DE ALTURA

RELATION OF ANTROPOMETRIC PARAMETERS AND CLINICAL DATA IN HIGH ALTITUDE ERITROCITOSIS

*Dra. María del Pilar Navia Bueno:**

*Dr. Ricardo Amaru:***

*Dr. David Navia :****

*Dr. Heriberto Cuevas:*****

*Dra. Rosario Peñaloza M.:******

*Univ. Anethe Vázquez:******

*Univ. Anahi Arias:******

Correspondencia y reprints a: Dra. María del Pilar Navia Bueno P.O.Box 714 La Paz, Tel 243493

E-mail: ceu-umsa@datacom-bo.net

RESUMEN:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe asociación entre la Eritrocitosis de Altura con variables antropométricas, presión arterial sistémica, pulso y saturación de oxígeno?

OBJETIVOS :

Determinar la existencia de asociación entre variables sociodemográficas y datos clínicos en la Eritrocitosis de Altura.

DISEÑO :

Corte transversal

LUGAR:

Unidad de Diagnóstico Molecular en Hematología Paolo Belli.

POBLACION :

104 casos y 102 controles por cálculo muestral en ambos sexos y de grupo etáreo diverso, con distintas patologías, y que realizaron sus exámenes de laboratorio hematológicos en la Unidad mencionada.

METODOS :

Se analizó sangre venosa para las determinaciones de la serie roja, se llenó un cuestionario con antecedentes generales, medidas antropométricas, cuantificación de presión arterial sistémica y saturación de oxígeno (SaO₂).

Se utilizó estadística descriptiva, test de significancia, ttest, chi², odds ratio y regresión logística.

RESULTADOS :

Se observó que existe asociación entre la enfermedad y sobrepeso dando un OR: 5.70 (IC_{95%}: 3.13-10.38). El efecto de sobrepeso sobre Eritrocitosis depende del Sexo con p<0.000, OR 5.63 (IC_{95%}: 3.1-10.3) Edad con p<0.000 OR: 4.7 (IC_{95%}: 2.4-9.4), Saturación de oxígeno p<0.000 OR: 4.8 (IC_{95%}: 2.6-8.9), presión arterial sistólica p<0.000 OR: 4.9 (IC_{95%}: 2.7-9.2) y presión arterial diastólica con p<0.000 OR: 4.5 (IC_{95%}: 2.4-8.5). El pulso no presenta asociación con la enfermedad, no es modificador de efecto ni confundente, el sesgo relativo fue mayor de 78%.

CONCLUSIONES :

Los pacientes con Eritrocitosis de Altura tiene como factor de riesgo el sobrepeso que es modificado por la edad, sexo, saturación de oxígeno y presión arterial sistémica.

PALABRAS CLAVES:

Eritrocitosis; Sobrepeso; Edad; Sexo; Presión arterial sistémica, Saturación de oxígeno.

SUMMARY:

RESEARCH QUESTION:

Is there any association between the high altitude eritrocitosis with antropometric variables such as blood pressure, pulse and oxygen saturation?

OBJECTIVE :

To determine if there is association between antropometric variables and clinical data in the high altitude eritrocitosis.

DESIGN :

Cross sectional

SETTING:

Unit of molecular diagnosis in Hematology. Paolo Belli, Medicine Faculty. San Andrés University, La Paz, Bolivia.

POPULATION :

104 cases and 102 controles by means of sample size calculations of both sexes and different ages, presented with several diseases. All were studied in the hematology laboratory of the Unit.

METHODS :

Venous blood analysis, a cuestionnaire with general data, antropometric measurements, systemic blood pressure and oxygen saturation were done to every patient..

For the statistical analysis: descriptive statistics, ttest, chi² and logistic regression were used.

RESULTS :

Association between the disease and overweight was observed OR: 5.70 (IC_{95%}: 3.13-10.38). The effect of overweight on the eritrocitosis is dependent of gender: p<0.000, OR 5.63 (IC_{95%}: 3.1-10.3); Age p<0.000 OR: 4.7 (IC_{95%}: 2.4-9.4); Oxygen saturation p<0.000 OR: 4.8 (IC_{95%}: 2.6-8.9); Systolic blood pressure p<0.000 OR: 4.9 (IC_{95%}: 2.7-9.2) and diastolic blood pressure p<0.000 OR: 4.5 (IC_{95%}: 2.4-8.5). Pulse is not associated with the disease.

CONCLUSIONS :

Patients with high altitude eritrocitosis have as risk factor: over overweight, modificado by age, sex, oxygen saturation and systemic blood pressure.

KEY WORDS:

Eritrocitosis; Overweigh, age, sex, sistemic blood pressure, oxygen saturation.

*Docente-Investigadora UMSA, Epidemióloga Clínica

**Docente-Investigador, Oncohematólogo

***Médico Internista

****Vicedecano de la Facultad de Medicina-UMSA

*****Docente-Investigadora, UMSA

*****Egresada Facultad de Biología

*****Egresada Facultad de Bioquímica y Farmacia

LABORATORIO DE DIAGNOSTICO MOLECULAR EN HEMATOLOGIA "Paolo Belli",

Facultad de Medicina - UMSA

INTRODUCCION:

La Eritrocitosis de altura es una enfermedad propia de los nativos que habitan grandes alturas (por encima de 3000 metros sobre el nivel del mar) ^(1,2) y se caracteriza por ser un síndrome clínico de desadaptación crónica a la altura sin evidencia de patología cardio respiratoria subyacente, caracterizado por manifestaciones clínicas multisistémicas y datos de laboratorio compatibles con elevación por encima de lo normal de los parámetros de la serie roja establecidos en la altura, siendo estos la hemoglobina, el hematócrito y existe una disminución de la PaO₂ y la saturación de oxígeno cuyo carácter distintivo es de normalizarse al descender de altura. ^(3,4,5,7)

Es una patología que se presenta con mayor incidencia en el sexo masculino, debido a que las mujeres presentan un factor hormonal de tipo protector que son los estrógenos los cuales estimularían el centro respiratorio. ^(2,6)

Se manifiesta desde la juventud y se sospecha que la edad es un agravante de la enfermedad. ⁽³⁾

Los mecanismos fisiopatológicos aún siguen siendo estudiados sin embargo la explicación más cercana es que existe una pérdida de la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos a los cambios que normalmente se producen de las variaciones en la concentración de hidrogeniones (pH), presión parcial de oxígeno (PaO₂) y PaCO₂ que producen en forma inmediata la respuesta de hiperventilación actuando como principales estímulos ventilatorios frente a la hipoxia, hipercapnea y acidosis. ^(3,5,7,10)

Esta pérdida de sensibilidad lleva a que se desencadenen respuestas ventilatorias, hematológicas llegando a una hipoventilación alveolar crónica e hipertensión arterial pulmonar progresiva y finalmente a insuficiencia cardiaca congestiva. ^(7,8)

Por estos antecedentes descritos, existirían distintos factores de riesgo tales como sobrepeso ⁽⁹⁾ y otros que actuarían en la enfermedad determinando de esta manera una

relación de interacción que agravaría la signo sintomatología de la Eritrocitosis de altura. ⁽⁹⁾

Las características hematológicas, respiratorias, cardiovasculares, del hombre andino que revierten en su mayoría a nivel del mar, y que pueden ser adquiridas casi en su totalidad antes del desarrollo hacia una aclimatación más que hacia una adaptación genética a su ambiente, por eso el hombre andino ha logrado conquistar su ambiente bajo condiciones de vida tradicionales cuando confluyen desarrollo urbano a grandes alturas, con la consecuente hipoxia crónica permanente y aparece la eritrocitosis de altura. ⁽¹¹⁾

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO: Corte Transversal.

PROCEDIMIENTO:

El cálculo de tamaño muestral fue realizado fijando los valores de error alfa en 0.05, error beta en 0.2 con una potencia del 80% y nivel de confianza del 95% llegando a obtener un total de 206 sujetos, de los cuales 104 eran casos y 102 controles. Se utilizó el paquete de estadística EPI INFO 6.0 para su cálculo en estudios de corte transversal.

Los sujetos fueron ingresados en el estudio cumpliendo con los criterios de inclusión que estaban referidos a pacientes nativos de altura con estancia mínima de 2 años a más de 3000 metros sobre el nivel del mar, de diferentes grupos étnicos y distinto sexo, además dispuestos a participar en el estudio. Los criterios de exclusión estaban referidos a enfermedades que producen Eritrocitosis secundaria.

Para cada uno de los pacientes se llenó un cuestionario con datos personales, identificación del paciente, edad, sexo, antecedentes de enfermedades previas, medidas antropométricas que comprendían peso y talla para el cálculo de índice de masa corporal.

Se procedió a realizar el examen físico de cada uno de los sujetos, y en caso de encontrar alguna signo-sintomatología, se realizaba las pruebas de especialidad para

confirmar el diagnóstico y de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, los sujetos eran elegidos.

Se realizó las pruebas hematológicas, tomando como muestra sangre venosa anticoagulada, que fue procesada para la determinación de los valores de la serie roja. Para hematócrito se utilizó una microcentrifuga a 10.000 revoluciones por minuto durante 3 minutos, para la hemoglobina se utilizó el método de la cianometahemoglobina.

Se midió la saturación de oxígeno y el pulso en un Oxímetro digital.

A cada uno de los pacientes se les midió presión arterial en posición decúbito dorsal con previo reposo de 30 minutos.

Para los cálculos estadísticos, se utilizó el paquete estadístico STATA 6.0. Se realizaron las pruebas de "t" de Student en las variables continuas como índice de masa corporal, edad, pulso, presión arterial diastólica, sistólica y saturación de oxígeno.

Se utilizó el chi² para variables de tipo categóricas y dicotómicas como ser Eritrocitosis, sexo, y algunas covariables continuas que fueron categorizadas.

Para determinar la magnitud de las asociaciones se utilizó el estadígrafo de Odds Ratio que es una medida de asociación basada en una razón. Una vez determinada la magnitud de la asociación fue necesario estimar el error estándar con el fin de proceder a efectuar inferencias a través de la construcción de intervalos de confianza. Para el análisis estratificado se utilizó el Test de Homogeneidad de Mantel-Haenszel bajo la hipótesis de nulidad de igualdad de los odds ratio.

Para el diagnóstico de las variables de control e identificación de modificadores de efecto y posibles confundentes, se utilizó un modelo estadístico basado en Regresión Logística utilizando el diagnóstico de enfermo con Eritrocitosis y no enfermo como variable de respuesta dicotómica, el sobrepeso (determinado a través del índice de masa corporal >25 kg/m²)

como variable de exposición y sexo, edad, saturación de oxígeno, presión arterial sistémica, pulso como variables de control. Se calculó sesgo relativo mayor del 10% con los valores crudos y ajustados para identificar confundentes.

RESULTADOS:

Fueron estudiados 206 sujetos, 184 varones (89%), 22 mujeres (10%). Del total de pacientes, 102 (49,5%) presentaron Eritrocitosis de Altura, encontrando 92% del sexo masculino y 8% del sexo femenino, mientras que 104 (50,45%) fueron sujetos sanos. (Tabla 1)

La edad promedio fue de 34,52 años, teniendo 12 años el más pequeño y 82 años el de mayor edad con una desviación estándar de 14,8 e intervalo de confianza (IC) del 95% IC 95% (32,5 - 36,5). (Tabla 2) En el grupo con Eritrocitosis el promedio de edad es 39,5 SD 13,7 e (36,8 - 42,2) y en el grupo que no presenta la enfermedad el promedio es de 29,6 años SD 14,3 e IC 95% (26,8 - 32,4). (Tablas 3 y 4)

El promedio de índice de masa corporal (IMC) de todo el grupo fue de 25,36 kg/m², el valor más bajo fue de 17,5 kg/m² y el más alto de 36,3 kg/m² con una desviación estándar (SD) de 3,98 y un IC 95% 24,81-25,91 En el grupo con enfermedad el promedio de IMC fue 27,14 kg/m², con SD 3,53 IC 95% (26,4-27,8) en el grupo de sujetos sanos, el promedio fue de 23,61 kg/m², y la SD 3,61 IC 95% (22,9-24,3).

La saturación de oxígeno (SaO₂) en el grupo total tuvo como promedio 88,12% presentado el valor más bajo de 64% y el más alto de 96% con una desviación estándar de 4,85 y un IC 95% (87,5-88,8). En el grupo con Eritrocitosis el promedio fue de 86,48, SD 4,95, el valor más bajo es 64% y el más alto 94% y el IC 95% (85,5-87,5). Los pacientes sin enfermedad tienen un promedio de 89,7 %, SD 4,2 IC 95% (88,9-90,5).

Presión arterial sistólica tiene como promedio 121,01 mmHg, el valor más bajo es 90 mmHg y el más alto es 170 mmHg, SD 13,44 e IC 95% 119,16 - 122,86 mmHg. En el grupo con Eritrocitosis se presenta un promedio de

125.1mmHg , SD 13.6 e IC 95% (122.4 - 127.8). En el grupo sano el promedio es de 117, SD 12, IC 95% (114.7 - 119.4).

La Presión arterial diastólica presenta un promedio de 83.57 mmHg, SD 10.12, valor más bajo de 60 y más alto de 130 mmHg. un IC 95% (82.17 - 84.95). En el grupo enfermo el promedio es 85.9 SD 12.8 e IC 95% (83.4 - 88.4) y en el otro grupo es de 80.4 SD 8,8 e IC 95% (78.7 - 82.1).

El pulso mostró un promedio de 74,89 latidos por min. con SD 10.62, el valor más bajo fue de 55 y el mas alto de 112 con un IC 95% (73,44 - 76,36). En el grupo con Eritrocitosis el promedio es 74.6, SD 10.7 e IC 95% (72,5 - 76,7), y en el grupo sano el promedio es 75.1 latidos por min. SD 10.5 e IC 95% (73.1 - 77.2).

Al realizar el cálculo de χ^2 para ver si existe asociación entre la Eritrocitosis de altura e IMC, dió altamente significativo $p < 0.000$ de igual manera en sexo masculino. La edad fue categorizada tomando la mediana para dicotomizar y ver si existe asociación con la enfermedad dando un valor $p < 0.0000$.

La SaO_2 , presión arterial sistólica y diastólica mostraron asociación con la enfermedad y con el sobrepeso cuyo valor en todos los casos fue $p < 0.000$, en cambio el pulso no tuvo ninguna asociación ni con la variable de respuesta (Eritrocitosis de Altura) tampoco con la variable de exposición (IMC) $p > 0.75$.

Para realizar el análisis de modificación de efecto calculando el odds ratio y obtener los datos del test de homogeneidad de Mantel-Haenszel se realizó la categorización de las variables continuas tomando como parámetro la mediana, de esta manera algunas variables fueron dicotomizadas como Edad, SaO_2 , presión arterial sistólica y diastólica.

Al analizar asociación de la enfermedad con las covariables ya mencionadas se hizo a través del "t" de student observando que la edad, presión arterial sistólica, diastólica y saturación de oxígeno, presentan un valor $p < 0.000$, altamente significativo. Al analizar la magnitud de asociación entre Eritrocitosis e IMC, se

encontró un OR 5.7 IC 95% (3.13 - 10.38) $p < 0.000$. (Tabla 5).

El efecto de sobrepeso sobre Eritrocitosis depende del Sexo con $p < 0.000$, OR 5.63 (IC95%: 3.1-10.3) Edad con $p < 0.000$ OR: 4.7 (IC95%: 2.4-9.4), Saturación de oxígeno $p < 0.000$ OR: 4.8 (IC95%: 2.6-8.9), presión arterial sistólica $p < 0.000$ OR: 4.9 (IC95%: 2.7-9.2) y presión arterial diastólica con $p < 0.000$ OR: 4.5 (IC95%: 2.4-8.5). El pulso no presenta asociación con la enfermedad, no es modificador de efecto ni confundente.

DISCUSION:

La Eritrocitosis de Altura es una enfermedad aparentemente multifactorial,⁽¹¹⁾ que se encuentra asociada a diferentes parámetros antropométricos y datos clínicos como se demuestran en este estudio.

Observamos que el sexo masculino tiene la mayor prevalencia de la enfermedad, como se menciona en la literatura de trabajos hechos en grandes alturas⁽¹⁷⁾. Es así que la edad juega un rol muy importante en la enfermedad, mostrando que la prevalencia de la enfermedad se incrementa con la edad, además que en la altura la ventilación y la capacidad vital caen con la edad generando el ciclo de hipoxemia, eritrocitosis excesiva, Eritrocitosis de Altura.^(2,3,4)

Es así que en nuestro estudio encontramos como dato relevante que la edad promedio en el grupo caso es de $39,5 \pm 13.7$, estadísticamente significativo mayor que en el grupo de personas sanas. El sobrepeso está íntimamente relacionado a la enfermedad^(18,19) además de estar asociado a las otras variables descritas mostrando en el grupo con Eritrocitosis de altura un promedio de IMC 27.14 kg/m^2 , observando que por encima de 25 kg/m^2 se considera sobrepeso, además la magnitud de asociación con la enfermedad es relevante (OR: 5,7) y significancia estadística importante.

De igual manera sucede con las otras variables, como ser saturación de oxígeno que es un modificador de efecto importante en el sobrepeso para la Eritrocitosis, encontrándose un OR:4,8, sabiendo que una hipoxemia

sanguínea se traducirá directamente en una menor saturación. La presión arterial sistólica y diastólica también son modificadores de efecto en los pacientes con sobrepeso que presentan la enfermedad, mostrando valores de OR: 4.9 la sistólica y OR: 4.5 la diastólica. La asociación de estas variables tiene como explicación el aumento de viscosidad sanguínea con aumento en la rigidez de los vasos que se incrementa según aumenta la edad y que la probabilidad de que la eritrocitosis aumente la presión arterial especialmente diastólica es mayor.

El pulso no mostró ninguna asociación con sobrepeso ni con la enfermedad, y que luego de realizar el análisis de regresión logística y posterior cálculo de sesgo relativo, se encontró que no tiene asociación con la enfermedad, no es modificador de efecto y tampoco confundente.

CONCLUSIONES:

Los pacientes con Eritrocitosis de Altura tiene como factor de riesgo el sobrepeso que es modificado por la edad, sexo, saturación de oxígeno y presión arterial sistémica.

Este estudio apoya los hallazgos encontrados con anterioridad, y nos permite identificar posibles preguntas de investigación que lleguen a demostrar la causalidad de esta enfermedad y llegar a conclusiones objetivas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Solano R. F. *Eritrocitosis*, In *Medicine* 1996; 7(30) 1305 -1309
2. Vargas E., Villena M., Castillo CG.m, de Quiroga A., Contreras G., *Fisiología de la adaptación respiratoria a la vida en altura*, Bodas de Plata 1963-1988, IBBA pág 22-51
3. León V. F., Arregui A. *Desadaptación a la vida en grandes alturas*, eds IFEA, UPCH Lima Perú tomo 85, 1994
4. Vargas E. , Villena M. *Factores predominantes en la etiopatogenia de la enfermedad de Monge (EPA) en La Paz, Bolivia (3600 - 4000 m.)* En León V.F Arregui A eds IFEA, UPCH de Hipoxia: Investigaciones básicas y clínicas, Homenaje a C. Monge, 1993
5. Aparicio O., Antezana G., Vargas E., Villena

- M. *Poliglobulia Patológica de Altura diversidad clínica y exámenes complementarios*. Anuario I.B.B.A. 1988-1989; 65-83
6. Spielvogel H., Paz Zamora M., Daigh A Tuts., Jere D. Haas, Beard John L. *Sobre la incidencia de la Eritrocitosis en la población masculina de La Paz*, Comunicación Rápida I.B.B.A 1988; 2, 17-27
7. Wintrobe, Lee GR., Bithell CT., Foerster J., Athens WJ., Lukens NJ., *Hematología Clínica* InterMédica, 1994, 9a De, Vol 2 pág 1084-1099
8. Vargas PE., Paz ZM., Ergueta J., Pinto ME., Medeiros S *Obesidad y eritrocitosis Valoración funcional respiratoria*, Anuario I.B.B.A. 1971-1973
9. F. Xavier Pi- Sunyer et al. Members, Ex officio Members, Consultant and San Antonio Cochrane Center From the Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in adults. *Executive Summary of the Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults* Arch Intern Med / vol 158, sept 28, 1998 pag. 1855-67
10. Bernard Henry John, M. *Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio*, ed. Científicas y Técnicas, S .A. 9na Edición 1994 cáp. 24 pag 571-621
11. Leon Velarde F, *La enfermedad de Monge, enfoque multifactorial* en V.F. Arregui A. Eds. IFEA, UPCH de Hipoxia: Investigaciones básicas y clínicas, Homenaje a C. Monge, 1993
12. Fletcher R H, Fletcher S W, Wagner E H. *Clinical epidemiology. The Essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
13. Hennekens C H& Buring J E. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1987, 64-72
14. Hulley S B, Cummings S R. *Designing Clinical Research*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988
15. Sackett D L, Haynes R B, Guyatt G H, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1991
16. Pagano M, Gauvreau K *Principles of Biostatistics*. Belmont, CA: Duxbury Press, 1993

17. Frisancho A.R, *Adquisición de la adaptación fisiológica a la altura*, Acta Andina (1992) 1: 17-20
18. Bachman James, Keeling T.B. *Altitude illness*, Frisco Medical Center, summit Vista Professional Building Highway 9 and School Road Frisco, Colorado 80443
19. Bray George A. *Obesidad*, Conocimientos actuales sobre nutrición ; cáp. 4 pág 28-46
20. Levine M, Walter S, Lee Hui, Haines T., Holbrook, Moyer V., for the Evidencie Based Medicine Working Group *How to Use an Article about Harm*, 1997

TABLA 1

RELACION DE SEXO Y ERITROCITOSIS DE ALTURA

Sexo	Porcentaje
Varón	92%
Mujer	8%

TABLA 2

DESCRIPCIÓN DE DATOS CLINICOS Y ANTROPOMETRICOS EN LA POBLACIÓN TOTAL

Variable	X	SD	IC 95%
EDAD	34.5	14.8	(32.5 - 36.5)
IMC *	25.4	3.4	(24.8 - 25.9)
SatO ₂	88.1	4.8	(87.5 - 88.8)
PAS*	121	13.4	(119.2 - 122.9)
PAD*	83.4	10.1	(82.2 - 84.9)
Pulso	74.9	10.6	(73.4 - 76.4)

X = Promedio

SD= Desviación standar

IC 95% = Intervalo de confianza 95%

IMC = Indice de masa corporal

PAS = Presión arterial sistólica *

PAD = Presión arterial diastólica

TABLA 3

DESCRIPCIÓN DE DATOS CLINICOS Y ANTROPOMETRICOS
EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS DE ALTURA

Variable	X	SD	IC 95%
EDAD	39.5	13.7	(36.8 - 42.2)
IMC	27.1	3.5	(26.4 - 27.8)
SatO ₂	86.5	4.9	(85.5 - 87.5)
PAS	125	13.6	(122.4 - 127.8)
PAD	85.9	12.8	(83.4 - 88.4)
Pulso	74.6	10.7	(72.5 - 76.7)

TABLA 4

DESCRIPCIÓN DE DATOS CLINICOS Y ANTROPOMETRICOS
EN PACIENTES SIN LA ENFERMEDAD

Variable	X	SD	IC 95%
EDAD	29.6	14.3	(26.8 - 32.4)
IMC	23.6	3.6	(22.9 - 24.3)
SatO ₂	89.7	4.2	(88.9 - 90.5)
PAS	117	12	(114.7 - 119.4)
PAD	80.4	8.8	(78.7 - 82.1)
Pulso	75.1	10.5	(73.1 - 77.2)

TABLA 5

ASOCIACION DE DATOS ANTROPOMETRICOS Y CLINICOS
CON LA ERITROCITOSIS DE ALTURA

Variable	OR	IC 95%	TEST HOMOGENEIDAD (M-H) p
IMC	5.7	(3.1 - 10.4)	0.000
Sexo	5.6	(3.1 - 10.3)	0.000





