

EPOC en la mujer

MARTA INCHAUSTI IGUIÑIZ¹, PATRICIA SOBRADILLO ECENARRO²

¹ Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

² Hospital Universitario Araba, Sede Txagorritxu, Vitoria, Araba.

Marta.intxausti@gmail.com

RESUMEN

Durante los últimos años la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha crecido entre las mujeres. Entre los factores que podrían explicar este aumento se encuentran el aumento de hábito tabáquico en este grupo de pacientes, así como una mayor susceptibilidad a los efectos nocivos del mismo. Esta mayor susceptibilidad parece ser debida a diferencias en la anatomía de la vía aérea, de la mecánica ventilatoria, de los flujos y el depósito pulmonar o por el efecto de las hormonas sexuales. Las mujeres con EPOC presentan una forma clínica diferente a la de los hombres: mayor disnea e hiperreactividad bronquial, menor índice de masa corporal y peor calidad de vida. El patrón de comorbilidades también es diferente entre sexos con mayores tasas de ansiedad y osteoporosis en el sexo femenino. Aunque existen escasas pruebas científicas de ello también podrían responder de forma diferente al tratamiento. Asimismo el pronóstico varía entre sexos.

Nos encontramos, por lo tanto, ante un nuevo paradigma en la EPOC que convendría caracterizar más adecuadamente para un mejor abordaje clínico-terapéutico.

Palabras clave: Sexo, susceptibilidad.

Introducción

Durante muchos años la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) ha sido considerada una enfermedad de hombres, con una mayor prevalencia global en este grupo que entre mujeres. En las últimas décadas sin embargo, las enfermedades respiratorias relacionadas con el consumo de tabaco han experimentado en los países desarrollados un aumento alarmante entre las mujeres. En Estados Unidos, por primera vez, las muertes por EPOC en mujeres han superado a las de los hombres. El siguiente artículo

revisará los datos disponibles sobre las características diferenciales de la EPOC en hombres y mujeres referentes a su epidemiología, susceptibilidad, clínica, comorbilidades, exacerbaciones, respuesta al tratamiento y pronóstico.

Epidemiología

Se estima que a nivel mundial hay más de 200 millones de individuos mayores de 45 años que padecen EPOC y 3 millones de ellos mueren al año a causa de esta enfermedad. Un metanálisis que englobaba 62 estudios poblacionales

de prevalencia de EPOC entre 1994 y 2004, señaló una prevalencia de la enfermedad de 5.6% entre las mujeres y de un 9.8% en los hombres¹. Datos del National Health Interview Survey (NHIS) del 2003 mostraron una prevalencia ajustada por edad de bronquitis crónica de 52.6 casos por 1.000 habitantes en mujeres y 26.8 casos por 1000 habitantes en hombres, y una prevalencia de enfisema de 12.8 casos por 1.000 habitantes y 16.6 casos por 1.000 habitantes respectivamente. Asimismo, se observó una asociación más frecuente de bronquitis crónica y enfisema en mujeres que en hombres (7.2 vs 2.2 millones de casos) (Figura 1). Más recientemente, el estudio BOLD demostró que la prevalencia de la EPOC en mujeres es del 8.5% aunque con diferencias entre áreas geográficas². En España, el estudio EPI-SCAN determinó que la prevalencia actual de la EPOC según los criterios GOLD es del 10,2% (IC95%9,2–11,1) en la población de 40 a 80 años³. Anteriormente, el estudio IBERPOC realizado en 1997, determinó una prevalencia de EPOC del 9,1% (14,3% en hombres y 3,9% en mujeres)⁴.

La prevalencia de la enfermedad entre las mujeres es difícil de establecer, tanto por el infradiagnóstico (entre el 45-85% según áreas)⁵ como por la baja sospecha de la enfermedad en este subgrupo de pacientes. Un estudio español demostró que, ante síntomas similares, la EPOC resultó ser un diagnóstico primario más frecuen-

te en la población masculina que en la femenina (odds ratio [OR], 1.55; 95% intervalo de confianza [CI], 1.15-2.1)⁶. Según el estudio EPISCAN, en España el 73% de los pacientes con criterios de EPOC fueron infradiagnosticados, y este infradiagnóstico se distribuyó desigualmente por sexo, siendo 1,27 veces más frecuente en mujeres (86,0%) que en hombres (67,6%) (Figura 2). Extrapolando las tasas de prevalencia e infradiagnóstico de EPOC a la población, se estima que en España entre las mujeres con edades comprendidas entre 40 y 80 años existirían 628.102 mujeres con EPOC, de las cuales 540.168 aún estarían sin diagnosticar (EPISCAN)⁷.

Susceptibilidad

La prevalencia de EPOC entre mujeres está creciendo más rápidamente que entre los hombres. Las razones son inciertas y, hasta ahora, esta progresión se ha asociado en los países industrializados al incremento del hábito tabáquico, mientras que en países en vías de desarrollo se vincula a la exposición a la combustión de biomasa. Esto podría explicar en parte dicho crecimiento, pero múltiples estudios indican que existe una mayor susceptibilidad en la mujer a la caída de la función pulmonar secundaria al tabaquismo. Una revisión sistemática y metanálisis de estudios longitu-

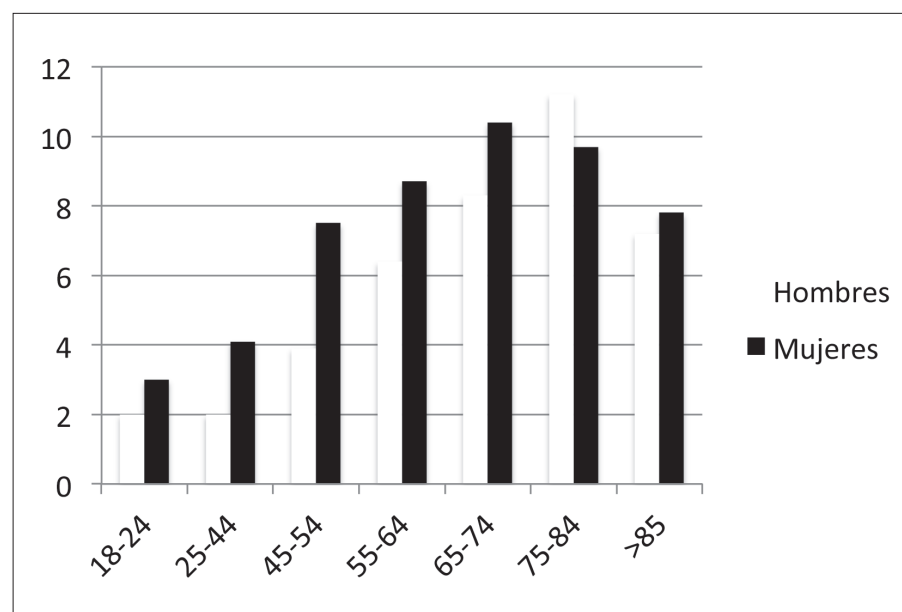


Figura 1. Prevalencia de EPOC por grupo de edad y sexo en EEUU. Media anual entre 2007 y 2009. Para más explicación ver texto.

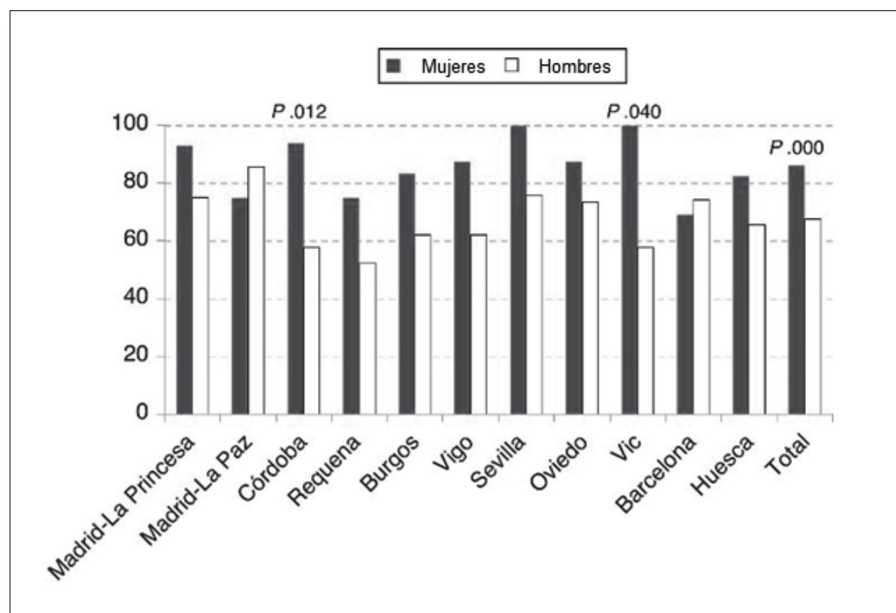


Figura 2.

Infradiagnóstico de EPOC en el estudio EPISCAN por sexo y área. Para más explicación ver texto.

dinales sobre la pérdida de función pulmonar concluyó que las mujeres fumadoras tenían una caída anual del FEV1 significativamente mayor que los hombres fumadores de la misma edad⁸. El estudio EUROSCOP demostró que las mujeres con EPOC y una relación FEV1/FVC menor que la media, perdían función pulmonar más rápidamente (32ml/año) que las mujeres con menor obstrucción, pero en cualquier caso mucho más rápido que en hombres (8ml/año). Otro estudio noruego demostró que a pesar de una edad más joven, un inicio tardío del tabaquismo y menos paquetes-año consumidos, las mujeres con EPOC tenían una reducción de la función pulmonar similar a la de los hombres. En subgrupos de sujetos con EPOC de inicio precoz (antes de los 60 años) o baja exposición al tabaco (<20 paq/año), el sexo femenino se asociaba con una función pulmonar menor, con un FEV1 un 5,7% menor en el grupo de baja exposición (p=0.012) y un FEV1 3.8% menor en el grupo de inicio precoz (p=0.057), lo que sugiere que el sexo femenino se asocia con una peor función pulmonar y una enfermedad más intensa en la EPOC. Concluyendo que el efecto del sexo femenino es más pronunciado cuando el nivel de exposición al tabaco es menor.

Distintos factores parecen influir en esta mayor susceptibilidad de la mujer: la predisposición genética, las características de la vía aérea, flujo y depósito de partículas, la inflamación y las hormonas sexuales.

Predisposición genética

Un estudio sobre 84 familias con EPOC de inicio precoz encontró un predominio de mujeres afectas con una prevalencia muy alta (71.4%)⁹. Un estudio posterior de familiares de primer grado de fumadores y exfumadores, demostró que mujeres familiares de primer grado tenían significativamente un menor FEV1 en comparación a los familiares varones de primer grado. Estas diferencias sólo se observaron en individuos fumadores o exfumadores, lo que implica una predisposición genética para daño pulmonar relacionado con el tabaco que es específica del sexo.

Vía aérea

En un estudio reciente que empleaba la Tomografía Axial Computerizada (TAC), se observó que, ajustando por tamaño del pulmón, las mujeres poseen vías aéreas significativamente más estrechas que los hombres¹⁰. Las vías aéreas de las mujeres son de promedio un 17% más pequeñas que las de los hombres y por tanto, cada cigarrillo supone proporcionalmente una mayor exposición al humo de tabaco. Las niñas tienen un crecimiento pulmonar más precoz y acelerado que los niños, pero en la edad adulta las mujeres presentan pulmones de un menor tamaño¹¹. En un estudio británico, el inicio precoz del tabaquismo (<16 años) se

asoció a un menor FEV1 en fumadores y exfumadores de ambos sexos, pero este efecto fue más evidente en mujeres fumadoras¹². De la misma manera, en otro estudio se demostró que la exposición precoz a una cantidad de tan sólo 5 cigarrillos/día, se traducía en un crecimiento pulmonar en niñas 5 veces menor comparado con los niños¹³.

Por otra parte, exámenes histológicos revelan que las mujeres presentan unos bronquiolos con paredes más gruesas (componente epitelial y adventicia) y un lumen más estrecho. Esto sugiere que las mujeres y los hombres podrían responder de manera distinta en lo que se refiere al tipo y localización del daño pulmonar en relación con el tabaco. Un análisis de pacientes enfisematosos del National Emphysema Treatment Trial (NETT) mostró que las mujeres presentaban en global un enfisema menos intenso, y particularmente en la periferia del pulmón¹⁴.

Flujos y depósito de partículas

El depósito de partículas en el pulmón depende del tamaño de las partículas inhaladas, el patrón ventilatorio y la estructura pulmonar. Por lo general, la mayoría de las partículas se depositan en las vías aéreas proximales, sobre todo las partículas de gran tamaño y con frecuencias respiratorias elevadas. Por el contrario, el depósito en la pequeña vía aérea se ve favorecido cuando las partículas son menores 5 de μm , se aumenta el volumen circulante y la frecuencia respiratoria se reduce. Aunque no está bien estudiado, hay pruebas anecdóticas que sugieren que las mujeres fumadoras tienden a inhalar más profundamente y a contener el aliento durante más tiempo que los hombres, lo que podría explicar la mayor inflamación y remodelado en las vías aéreas de las mujeres. En un estudio se demostró que las mujeres tienen un mayor depósito pulmonar de partículas ultrafinas (entorno 0.05 μm de diámetro) que los hombres en condiciones de respiración controladas (mismo volumen circulante y frecuencia respiratoria), aunque la razón de este aumento de depósito se desconoce¹⁵.

Inflamación

Una hipótesis alternativa, pero no excluyente, se refiere a la susceptibilidad para la inflamación e hipersecreción de moco ante la exposición al humo de tabaco en las muje-

res. En casos de enfermedad muy avanzada, la pequeña vía aérea presenta una remodelación extensa y como consecuencia existe un gran aumento del volumen de tejido en todas sus capas (epitelio, lámina propia, músculo liso y adventicia). Adicionalmente, se ha demostrado un inicio muy precoz de la inflamación de la vía aérea. En estudios con TAC, se ha demostrado que todas las mujeres fumadoras entorno a los 20 años de edad, presentan datos radiológicos de bronquiolitis (inflamación de la pequeña vía aérea) e inflamación sistémica¹⁶. Con la progresión de la EPOC, la remodelación de la vía aérea progresa y se acompaña de hipersecreción mucosa que puede llegar a alterar el aclaramiento ciliar normal. Se ha estudiado la posible relación del estrógeno y la regulación/estimulación de las glándulas mucosas epiteliales, lo que sugiere que las mujeres tienen un mayor riesgo de hipersecreción mucosa y consecuentemente una peor evolución sintomática y pronóstica¹⁰.

Por otra parte, se reconoce que la EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica asociada a una progresiva infiltración pulmonar por células inflamatorias (innatas y adquiridas) incluso después del cese del hábito tabáquico. La mayor sensibilidad del sistema inmunitario femenino podría ser un factor determinante de la intensidad de la bronquitis crónica en las mujeres.

Hormonas sexuales y función pulmonar

Existen datos que sugieren que las hormonas sexuales afectan la función pulmonar¹¹ y diversos estudios muestran que mujeres postmenopáusicas en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS) experimentan una menor caída de la función pulmonar y menor inflamación que mujeres postmenopáusicas que no reciben hormonas exógenas¹⁷. En el Cardiovascular Health Study, se realizó una espirometría a más de 2000 mujeres mayores de 65 años que pudieran dar información sobre el uso de THS. El FEV1 fue generalmente más alto en mujeres en tratamiento con THS en el momento del estudio (1.82 L vs. 1.66 L, $p < 0.0001$) incluyendo fumadores y no fumadores. Las consumidoras de TSH eran también un 25% menos propensas a tener una obstrucción de la vía aérea que aquellas que no estaban en terapia en ese momento. De todas formas se necesitan más estudios para aclarar esta relación con las hormonas sexuales¹⁸.

Clínica

Distintos estudios muestran que la presentación clínica es diferente en las mujeres con EPOC que en los hombres. Ellas refieren más disnea¹⁹, similar tos y menor expectoración²⁰, a pesar de un grado de obstrucción similar. Es más, presentan mayor intensidad de la disnea a pesar de un índice tabáquico acumulado menor. Un estudio llevado a cabo en España²¹ mostraba que el principal factor implicado en la aparición de la disnea en las mujeres, a diferencia de los hombres, es el impulso del centro respiratorio, lo que abre la posibilidad a que existan otros factores más allá de los fisiológicos en el desarrollo de la disnea. En esta diferente forma de presentación también podrían intervenir factores socioculturales como por ejemplo en la hipersecreción bronquial, ya que las mujeres tienden a tragarla y negar su presencia. Estas diferencias también podrían marcar pronósticos dispares. Así, un estudio reciente indicaba que el subgrupo B de la clasificación GOLD 2011, caracterizado por un mayor nivel de disnea, mostraba una supervivencia significativamente menor que el grupo C, a pesar de que éste se presenta con un grado de limitación del flujo aéreo mayor²². Se desconoce si existen diferencias en relación con el sexo en este aspecto.

La hiperreactividad bronquial es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de EPOC, se asocia con una mayor presencia de síntomas y una caída mayor de la función pulmonar. Ésta es más frecuente en las mujeres tanto si tienen o no EPOC²³. Un estudio epidemiológico italiano mostró mayor frecuencia de HRB, determinada por la pendiente de la curva dosis-respuesta en el test de la metacolina, en hombres respecto a mujeres. Pero estas diferencias parecen desaparecer al corregir los datos por el grado de obstrucción al flujo aéreo²⁴.

Entre las pruebas simples para evaluar la tolerancia al ejercicio, la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos (TM6M) ha demostrado ser un predictor de supervivencia independiente de otras variables. A su vez, permite discriminar a los pacientes con una mayor tasa de ingresos hospitalarios debidos a exacerbaciones; esto ha hecho que se extienda su uso en la valoración de los pacientes con enfermedades respiratorias²⁵. Un estudio que comparó esta

prueba en mujeres sanas y mujeres con EPOC mostró que la distancia recorrida en el TM6M era menor en las mujeres con EPOC y que esto se relacionaba con la edad y el estadio GOLD. La edad, el Índice de Masa Corporal (IMC), el hábito tabáquico, las comorbilidades, la disnea medida por la escala MRC y el FEV1% se mostraron como predictores para la distancia recorrida en el TM6M. Sin embargo, no existen datos que comparen esta prueba en hombres y mujeres. Estudios llevados a cabo con la prueba de ejercicio cardiopulmonar no muestran diferencias entre sexos en la capacidad de ejercicio.

El enfisema pulmonar contribuye de manera clara a la limitación al flujo aéreo en la EPOC y puede ser cuantificado utilizando la TAC. Distintos estudios han demostrado que existen diferencias en la presentación y distribución del enfisema entre sexos. Así, como se comentaba anteriormente, las mujeres con EPOC enroladas en el National Emphysema Treatment Trial presentaban vías aéreas de diámetro más pequeño con paredes proporcionales más gruesas y enfisema menos extenso, con distribución fundamentalmente central e independiente del grado de gravedad de la enfermedad²⁶.

A pesar de que la hiperinflación pulmonar medida por una relación Capacidad Inspiratoria/Capacidad Pulmonar Total <0.25 es un factor independiente de mortalidad en los pacientes con EPOC, la mayoría de los estudios sobre la misma se han llevado a cabo sólo en varones. Sin embargo, el valor pronóstico de la hiperinflación pulmonar ha sido confirmado en mujeres²⁷.

El IMC es un parámetro clínico con valor predictivo independiente de mortalidad en pacientes con EPOC. Las mujeres con EPOC parecen tener una mayor prevalencia de alteraciones nutricionales que los hombres; así como un índice de masa magra más bajo en pacientes con un IMC normal²⁸.

La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) incluye aspectos físicos, psicológicos y sociales que son únicos para cada individuo y, en el caso de la EPOC, está directamente relacionada con las hospitalizaciones, el uso de recursos sanitarios y la mortalidad. Las mujeres con EPOC presentan peores valores en todos los dominios

físicos y mentales. El componente físico del cuestionario SF-12 se observó especialmente alterado en las mujeres con EPOC comparado con el de varones de la misma edad y el mismo grado de intensidad de la enfermedad²⁹. Estas diferencias podrían estar regidas por factores no fisiológicos como la mayor presencia de ansiedad y depresión en estas pacientes³⁰.

Exacerbaciones

Las exacerbaciones de la EPOC son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con EPOC y parecen presentar características diferentes en las mujeres. Éstas se automedican con agentes anticolinérgicos con menor frecuencia y demoran la consulta médica, lo que conlleva un mayor número de exacerbaciones, mayor número de consultas en los Servicios de Urgencias y un mayor riesgo de ser ingresadas³¹. Durante el ingreso parecen tener mejor pronóstico, con menor mortalidad global, aunque parecen presentar mayor mortalidad en el caso de requerir ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos³². A pesar de recibir los mismos cuidados médicos durante el ingreso presentan menores tasas de reingreso que los hombres³³ (Figura 3).

Comorbilidades

Las diferencias en la presencia de comorbilidades entre sexos no se ha estudiado de manera extensa, aunque distintas

observaciones sugieren que las comorbilidades podrían diferir entre sexos. Así la cardiopatía isquémica, el alcoholismo y la diabetes mellitus son más frecuentes entre los varones con EPOC, mientras que la insuficiencia cardíaca crónica, la osteoporosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, el reflujo gastroesofágico y la depresión aparecerían con más frecuencias en las mujeres³⁴.

La ansiedad y la depresión son las comorbilidades mejor estudiadas en relación a la diferencia entre sexos. Las mujeres con EPOC presentan niveles más altos de ansiedad y depresión¹⁹ y peor calidad de vida, incluso en los estadios iniciales de la enfermedad. Los síntomas relacionados con la enfermedad y los factores asociados con la calidad de vida podrían ser determinantes más importantes de depresión en estas mujeres que las variables fisiológicas y biológicas. La prevalencia de osteoporosis y osteopenia es elevada en los pacientes con EPOC y se relaciona con la intensidad de la limitación del flujo aéreo. Sin embargo, la prevalencia de estos procesos es mayor en mujeres que en los hombres para cualquier grado de la EPOC³⁵.

Respuesta al tratamiento

Abandono del hábito tabáquico

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EPOC en los países desarrollados y el cese del hábito tabáquico es la intervención primaria que ha

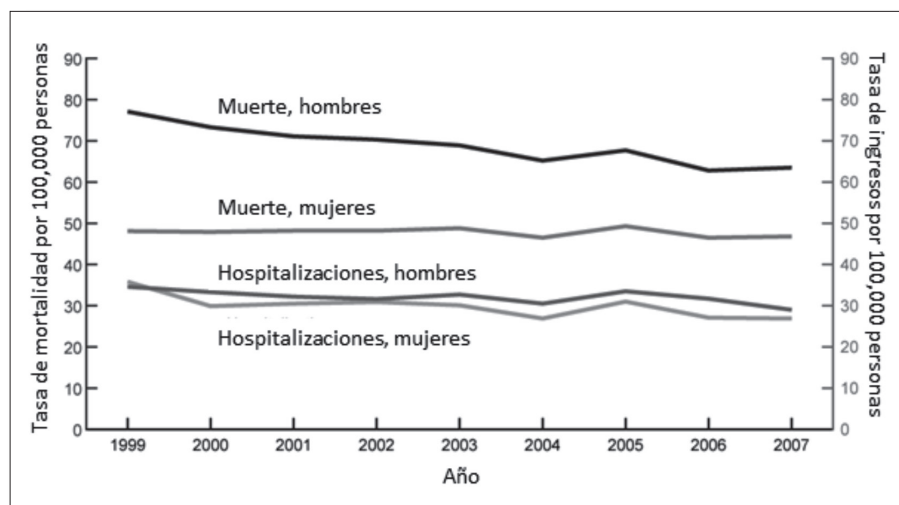


Figura 3.

Tasas de hospitalización y muerte en pacientes con EPOC por sexo en EE.UU. entre 1999 y 2007.

demostrado ralentizar la pérdida de función pulmonar. Diferentes estudios han demostrado que a las mujeres se les ofrece tratamientos de deshabituación con menor frecuencia que a los hombres³⁶ y además presentan menores tasas de éxito en el abandono del hábito tabáquico así como en el mantenimiento de dicho abandono. Esto se ha atribuido, en parte, a que las mujeres perciben un beneficio sintomático menor cuando consiguen la abstinencia tabáquica⁹, a que experimentan mayor depresión con los intentos³⁷ y a que presentan una dependencia conductual mayor pero menor dependencia nicotínica³⁸. Sin embargo, aquéllas que consiguen la abstinencia obtienen una mejoría del FEV1 hasta 2.5 veces mayor que los hombres³⁹. En relación con los distintos tratamientos farmacológicos anti tabaco, mientras que bupropion y vareniclina parecen tener la misma eficacia en hombres y mujeres, las mujeres parecen tener menores tasas de éxito a largo plazo con la terapia sustitutiva con nicotina⁴⁰. La diferencia en la eficacia de la sustitución con nicotina entre hombres y mujeres puede estar relacionada con la curva plana de la respuesta de la nicotina en las mujeres⁴⁰ o debido al metabolismo acelerado de la nicotina en la mujer respecto al observado en el hombre. Como se ha comentado antes, las mujeres con EPOC presentan con mayor frecuencia ansiedad y depresión así como una mayor preocupación por la imagen corporal. Todo esto debería tenerse en cuenta a la hora de planificar una estrategia de deshabituación tabáquica.

Tratamiento broncodilatador

En general los estudios sobre los agentes farmacológicos en la EPOC no han sido diseñados para establecer el impacto del tratamiento según el sexo y además estos estudios incluyen una proporción de hombres mucho mayor que de mujeres. En consecuencia, existen pocos datos sobre las diferencias entre sexos relativos a los diversos fármacos disponibles. Existe asimismo escasa información sobre el efecto de la anatomía y fisiologías pulmonares sobre la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos inhalados. Mientras que las mujeres parecen tener una mayor respuesta al β 2-adrenérgico de acción corta (salbutamol) medida en cifras de volumen de aire pero no en porcentaje del valor previo⁴¹, no existen diferencias en la función pul-

monar, los síntomas y la calidad de vida con el bromuro de tiotropio⁴² ni parecen existir diferencias en la eficacia de la combinación de salmeterol/fluticasona sobre el FEV1, la tasa de exacerbaciones y la calidad de vida⁴³. Respecto a los corticoides inhalados, la budesonida demostró reducir la expectoración entre los hombres pero no entre las mujeres⁴⁴ y la probabilidad de un deterioro respiratorio (tanto de síntomas como del número de exacerbaciones) tras la interrupción del tratamiento con corticoides inhalados parece ser mayor entre las mujeres con EPOC. Por otro lado, la azitromicina parece ser más eficaz en la prevención de exacerbaciones en la mujer frente al hombre, aunque la diferencia no fue significativa⁴⁵. Podrían existir, asimismo, diferencias en las prescripciones, la técnica inhalatoria y la adherencia a los tratamientos. Así, la técnica de inhalación, en cualquiera de sus pasos, es más deficitaria en las mujeres⁴⁶ y la proporción de mujeres con enfermedad leve o moderada en tratamiento dobla a la de sus pares masculinos⁴⁷. Además, ellas reciben con mayor frecuencia inhaladores en polvo seco que en MDI⁴⁸ (un 4% vs un 43% en los varones)⁴⁶.

Oxigenoterapia crónica domiciliar

Las mujeres parecen ser más susceptibles a la hipoxemia que los hombres, aunque dicha hipoxemia parece tener un efecto menos negativo en la supervivencia de las mujeres. Mientras que la incidencia y prevalencia de inicio de terapia con oxígeno se están incrementando de una manera más llamativa en las mujeres, la supervivencia en este grupo de mujeres en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliar (OCD) es mayor⁴⁹. Sin embargo, estos resultados se contradicen con los de estudios posteriores que muestran⁵⁰ un peor pronóstico en las mujeres con OCD respecto a los hombres. Es por ello que debe hacerse un esfuerzo por diseñar estudios para conocer estas diferencias y poder así personalizar el tratamiento.

Rehabilitación Pulmonar

La rehabilitación pulmonar ha demostrado mejorar la disnea, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio en los pacientes con EPOC. En líneas generales no existen dife-

rencias en los resultados de estos programas entre hombres y mujeres, aunque los beneficios en los varones se observan a los tres meses y se incrementan a los 18 meses, mientras que en las mujeres la mejoría se da a los 3 meses y se mantiene, sin incrementarse, a los 18 meses⁵⁰. Éstas parecen presentar mayores beneficios en los aspectos emocionales y psicosociales⁵¹.

Pronóstico

Las mujeres con EPOC tienen mayor riesgo de ser hospitalizadas y de fallecer por dicha enfermedad que los hombres⁵². Así en los años 2000-2005 la tasa anual de mortalidad fue del 5% en los hombres y del 11% en las mujeres⁵⁰ y entre 1980 y 2000 las hospitalizaciones en los varones aumentaron un 12% mientras que en las mujeres incrementaron un 43% (Figura 3). Del mismo modo, las mujeres parecen tener mayor riesgo de fallecer por las comorbilidades asociadas a la enfermedad, con mayores tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica cuando se tiene en cuenta el consumo tabáquico⁵³ (Figura 4).

Conclusión

Nos encontramos ante un cambio en el paradigma de la EPOC que está pasando de ser una enfermedad casi exclusiva de hombres a una enfermedad con una prevalencia cada vez mayor entre el sexo femenino.

Aunque son necesarios más estudios para completar el conocimiento sobre las diferencias entre sexos, sabemos que las mujeres tienen mayor susceptibilidad al humo del tabaco y que existen diferencias claras en la forma de presentación clínica, comorbilidades, exacerbaciones, respuesta al tratamiento y pronóstico entre hombres y mujeres con EPOC. Aspectos que deberán tenerse en cuenta en la práctica clínica ante el cambio demográfico que se espera en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
2. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
3. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, et al. [The EPI-SCAN survey to assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Spanish 40-to-80-year-olds: protocol summary]. *Arch Bronconeumol* 2009;45:41-7.
4. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
5. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008;63:402-7.

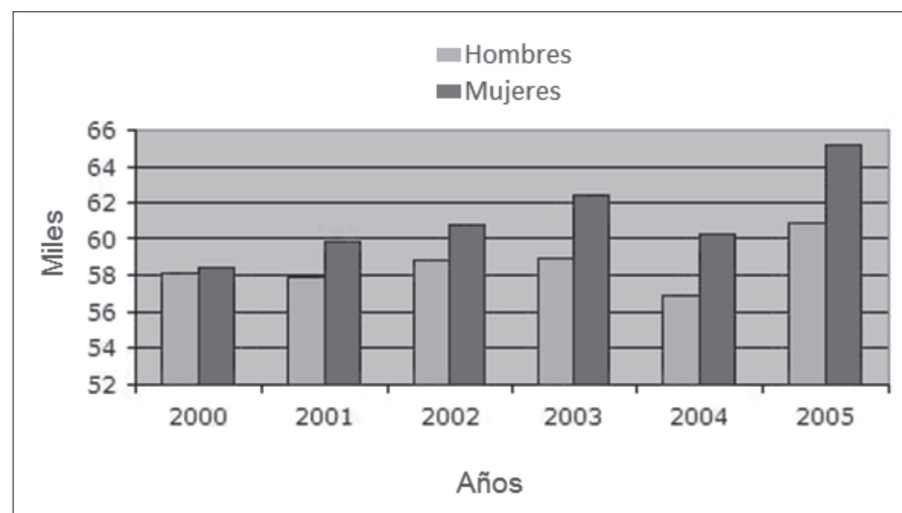


Figura 4.
Tasas de mortalidad en EPOC por sexo en EEUU entre 2000 y 2005.

6. Miravittles M, de la Roza C, Naberan K, et al. [Attitudes toward the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care]. *Arch Bronconeumol* 2006;42:3-8.
7. Ancochea J, Miravittles M, Garcia-Rio F, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol* 2013;49:223-9.
8. Gan WQ, Man SF, Postma DS, Camp P, Sin DD. Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2006;7:52.
9. Han MK, Postma D, Mannino DM, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1179-84.
10. Sheel AW, Guenette JA, Yuan R, et al. Evidence for dysanapsis using computed tomographic imaging of the airways in older ex-smokers. *J Appl Physiol* (1985) 2009;107:1622-8.
11. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999;54:1119-38.
12. Patel BD, Luben RN, Welch AA, et al. Childhood smoking is an independent risk factor for obstructive airways disease in women. *Thorax* 2004;59:682-6.
13. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996;335:931-7.
14. Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG, Estepar RS, Reilly J, Bailey WC. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest* 2007;132:464-70.
15. Jaques PA, Kim CS. Measurement of total lung deposition of inhaled ultrafine particles in healthy men and women. *Inhal Toxicol* 2000;12:715-31.
16. Tam A, Sin DD. Why are women more vulnerable to chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Rev Respir Med* 2013;7:197-9.
17. Cevrioglu AS, Fidan F, Unlu M, et al. The effects of hormone therapy on pulmonary function tests in postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:221-7.
18. Carlson CL, Cushman M, Enright PL, Cauley JA, Newman AB, Cardiovascular Health Study Research G. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:423-8.
19. Di Marco F, Verga M, Reggente M, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006;100:1767-74.
20. de Torres JP, Campo A, Casanova C, Aguirre-Jaime A, Zulueta J. Gender and chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers. *Respiration* 2006;73:306-10.
21. de Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and respiratory factors associated with dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2007;8:18.
22. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using the New GOLD Classification: A Study of the General Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:975-81.
23. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1413-20.
24. Kanner RE, Connett JE, Altose MD, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:956-61.
25. de Torres JP, Casanova C, Cote CG, et al. Six-minute walking distance in women with COPD. *COPD* 2011;8:300-5.
26. Mair G, Miller JJ, McAllister D, et al. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J* 2009;33:536-42.
27. de Torres JP, Cote CG, Lopez MV, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009;33:528-35.
28. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med* 2006;100:1349-55.
29. Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Izquierdo JL, Anton E, de Lucas P, Martin A, Group MS. Health-related quality of life in outpatient women with COPD in daily practice: the MUVICE Spanish study. *Respir Med* 2009;103:1303-12.
30. de Torres JP, Casanova C, Hernandez C, et al. Gender associated differences in determinants of quality of life in patients with COPD: a case series study. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:72.
31. Tsai CL, Clark S, Cydulka RK, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Factors associated with hospital admission among emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad Emerg Med* 2007;14:6-14.
32. Kollef MH, O'Brien JD, Silver P. The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest* 1997;111:434-41.
33. Gonzalez AV, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. *Thorax* 2011;66:38-42.
34. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.

35. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003;114:10-4.
36. Singleton JK, Levin RF, Feldman HR, Truglio-Londrigan M. Evidence for smoking cessation: Implications for gender-specific strategies. *Worldviews Evid Based Nurs* 2005;2:63-74.
37. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine therapy: influence of baseline smoking behavior. *Nicotine Tob Res* 2003;5:111-6.
38. Bjornson W, Rand C, Connett JE, et al. Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health Study. *Am J Public Health* 1995;85:223-30.
39. Connett JE, Murray RP, Buist AS, et al. Changes in smoking status affect women more than men: results of the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 2003;157:973-9.
40. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha-4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
41. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
42. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
43. Vestbo J, Soriano JB, Anderson JA, et al. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respir Med* 2004;98:1045-50.
44. Watson L, Schouten JP, Lofdahl CG, et al. Predictors of COPD symptoms: does the sex of the patient matter? *Eur Respir J* 2006;28:311-8.
45. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
46. Goodman DE, Israel E, Rosenberg M, Johnston R, Weiss ST, Drazen JM. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1256-61.
47. Dales RE, Mehdizadeh A, Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch J. Sex differences in the clinical presentation and management of air-flow obstruction. *Eur Respir J* 2006;28:319-22.
48. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19:127-36.
49. Franklin KA, Gustafson T, Ranstam J, Strom K. Survival and future need of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease—gender differences. *Respir Med* 2007;101:1506-11.
50. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:524-9.
51. Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, ZuWallack R. Functional status in pulmonary rehabilitation participants. *J Cardiopulm Rehabil* 1999;19:35-42.
52. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997;10:822-7.
53. Nilsson S, Carstensen JM, Pershagen G. Mortality among male and female smokers in Sweden: a 33 year follow up. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:825-30.