

Artículo especial

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: ¿somos diferentes?



### Chronic obstructive pulmonary disease in Women. Is it Different?

Tamara Alonso<sup>a,\*</sup>, Patricia Sobradillo<sup>b</sup> y Juan P. de Torres<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

#### Introducción. Epidemiología

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación crónica, progresiva y poco reversible al flujo aéreo asociada a la exposición al humo de tabaco, y en menor proporción a tóxicos inhalados laborales, ambientales o a aquellos productos derivados de la combustión de la biomasa<sup>1-3</sup>.

La EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea con una alta morbimortalidad asociada. La Organización Mundial de la Salud, en una actualización sobre la carga mundial de enfermedades (*Global Burden of Disease Study*) publicada en 2010, indica un incremento significativo del número de personas con EPOC que se estima en 328.615.000 en todo el mundo. Actualmente esta enfermedad es la tercera causa de muerte, por debajo de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular<sup>4</sup>.

Los datos del estudio EPI-SCAN, publicado en 2007, indican que la prevalencia de la EPOC en España es del 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) de la población entre 40 y 80 años<sup>5</sup>. La tasa de infradiagnóstico alcanza el 73%, aunque con una importante variabilidad geográfica y una distribución desigual por sexo, ya que es 1,27 veces más frecuente el infradiagnóstico en mujeres que en hombres (fig. 1)<sup>6</sup>.

En nuestro país el envejecimiento poblacional, más acusado en las mujeres por su mayor longevidad y su incorporación masiva al hábito tabáquico alrededor de la década de los 70, ha dado lugar a un aumento de las enfermedades respiratorias asociadas al tabaquismo en la mujer, especialmente en las de mediana edad, lo que ha incrementado no solo la prevalencia, sino también la morbimortalidad asociada. Según un estudio estadounidense la tasa de mortalidad asociada a EPOC en mujeres se quintuplicó en ese país entre los años 1971 y 2000, y en este último año, por primera vez,

el número de mujeres fallecidas por EPOC (59.936) fue superior al de varones (59.118)<sup>7</sup>.

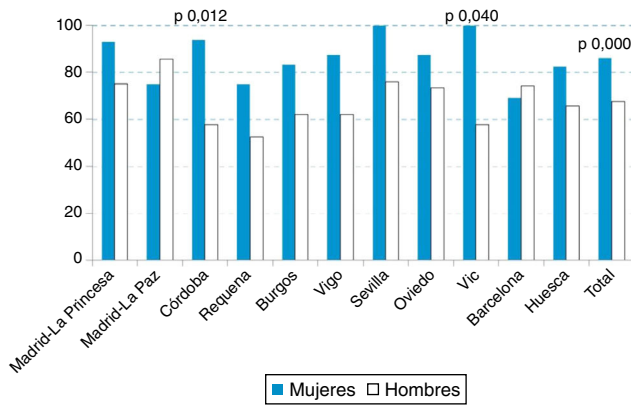
A pesar de estos datos, la EPOC aún se considera una enfermedad que afecta fundamentalmente a varones, lo que constituye un sesgo diagnóstico que contribuye al mayor infradiagnóstico en mujeres. Dos estudios de características similares, uno llevado a cabo en EE. UU. y Canadá<sup>8</sup> y otro en España<sup>9</sup>, concluyeron que existe un sesgo en el diagnóstico de EPOC en función del sexo del paciente. Los resultados indicaron que los varones tienen una probabilidad en torno a 1,5 veces mayor de recibir un diagnóstico provisional de EPOC, un sesgo que disminuye significativamente cuando se dispone de los resultados de una espirometría anormal.

#### Factores de riesgo

El principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC es el *hábito tabáquico* (fig. 2). Numerosos estudios han evaluado la posible existencia de una mayor susceptibilidad a los efectos nocivos del tabaco en las mujeres frente a los hombres. Un estudio publicado en 1997, que incluía 13.987 sujetos de 2 poblaciones de Dinamarca<sup>10</sup>, concluyó que el tabaquismo tenía un impacto mayor sobre el deterioro de la función pulmonar en mujeres que en hombres, resultado similar al obtenido en varios estudios previos<sup>11,12</sup>. Posteriormente, Sorheim et al.<sup>13</sup> observaron que en un grupo de pacientes con EPOC menores de 60 años las mujeres que tenían un menor consumo de tabaco (índice paquete-año menor de 20) presentaban niveles de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) en valor absoluto y en porcentaje inferiores a los varones, mientras que aquellas con índices superiores a 25-30 tenían cifras similares a las de los hombres (fig. 3).

Esta mayor susceptibilidad al tabaco en mujeres estaría determinada por factores anatómicos (vías aéreas de menor tamaño), genéticos y hormonales y podría manifestarse de forma precoz en la infancia, ya que las niñas experimentan un mayor deterioro de la función pulmonar que los niños cuando están expuestos al humo de tabaco o a la contaminación ambiental<sup>14</sup>. Foreman et al.<sup>15</sup> ana-

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [marita-med@hotmail.com](mailto:marita-med@hotmail.com) (T. Alonso).

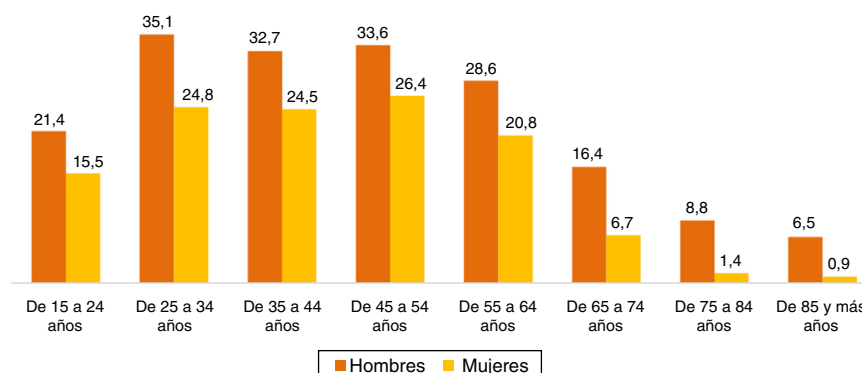


**Figura 1.** Infradiagnóstico de la EPOC en EPI-SCAN, por sexo y área. Adaptado de Ancochea J, et al.<sup>6</sup>.

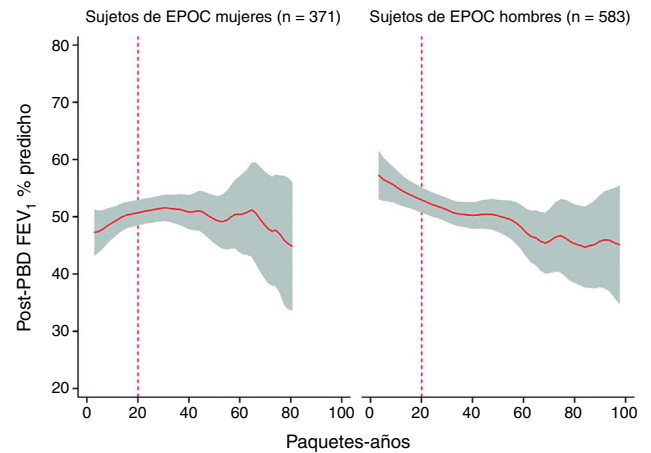
lizaron los datos de 2.500 personas incluidas en el estudio *Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene)*, que concluyó que las mujeres y los afroamericanos podrían ser más susceptibles a los efectos nocivos del tabaco debido a que experimentan formas de la enfermedad más severas y de inicio temprano. Por otra parte, los resultados del estudio indican que la existencia de una historia materna de tabaquismo o enfermedades respiratorias también se asocia significativamente con el desarrollo de formas más precoces y graves de EPOC.

En cuanto a los factores biológicos, estudios llevados a cabo en animales corroboran que las mujeres pueden tener una susceptibilidad mayor a los efectos deletéreos del tabaco. Los estrógenos y otros compuestos relacionados pueden aumentar la expresión de la enzima citocromo P450 (CYP) que está directamente involucrada en el metabolismo de algunos de los componentes del humo del cigarrillo, como los carburos aromáticos policíclicos. La bioactivación de estos compuestos por parte de CYP da lugar a sustancias reactivas con gran toxicidad pulmonar y potencial carcinogénico<sup>16,17</sup>.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de EPOC, además del tabaquismo, serían la *contaminación ambiental* creciente en los países desarrollados, así como la *exposición laboral* a polvos orgánicos, carbón o metales pesados y también a textiles, latón, cerámica o cristalería. Un factor etiológico de importancia creciente sería la *exposición al humo producido por la combustión de la biomasa* que afecta predominantemente a mujeres de áreas rurales y/o en países en vías de desarrollo, que cocinan en ambientes pobremente ventilados con concentraciones de partículas materiales en



**Figura 2.** Porcentaje de fumadores diarios por sexo y grupo de edad.



**Figura 3.** Relación dosis-respuesta entre el número de paquetes-año (*pack-years*) y el porcentaje predicho de volumen espiratorio forzado en el primer segundo post-broncodilatación (*Post-PBD FEV1% predicted*) en mujeres con EPOC (*female COPD subjects*) y hombres con EPOC (*male COPD subjects*), expresado mediante regresión lineal con intervalo de confianza del 95%. Adaptado de Sorheim et al.<sup>13</sup>.

el aire ambiente por encima de las recomendaciones establecidas<sup>18</sup>. Los datos publicados provenientes fundamentalmente de cohortes latinoamericanas de México y Colombia<sup>19,20</sup> sugieren que la presentación clínica de la EPOC por esta causa presenta un mayor componente de bronquitis crónica y menor de enfisema, con un perfil de supervivencia similar al de las mujeres que padecen EPOC por humo de tabaco<sup>21</sup>.

### Presentación clínica

La *disnea* es uno de los síntomas característicos de la EPOC y uno de los principales factores pronósticos que determinan la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes<sup>22</sup>.

Según los resultados de varios estudios publicados<sup>23,24</sup> las mujeres refieren mayor grado de disnea que los varones, medida por la escala *Modified Medical Research Council*, para igual grado de obstrucción al flujo aéreo y menor exposición tabáquica. Un estudio publicado por De Torres et al.<sup>25</sup> muestra que, a diferencia de lo que ocurre en varones, el mejor predictor de disnea en las mujeres es el impulso del centro respiratorio, por lo que otros factores no fisiológicos, como la ansiedad o la depresión, estarían implicados y deberían ser evaluados de forma sistemática en estas pacientes.

La tos y la expectoración crónica son otros síntomas que también caracterizan a las enfermedades respiratorias y, en concreto, a la EPOC. Un estudio publicado en 2012 sobre 4.500 pacientes con EPOC, 740 de los cuales eran mujeres, concluyó que ellas referían un mayor grado de disnea que los varones, pero menor tos y expectoración<sup>26</sup>. Los resultados de EPI-SCAN también reflejaron que las mujeres con EPOC presentaban comparativamente menor producción de esputo que los hombres, pudiendo influir en ello factores sociales<sup>6</sup>.

En cuanto a las sibilancias, estas son un síntoma más frecuente en mujeres con EPOC que en varones<sup>27</sup>, debido probablemente a que presentan mayor afectación de la vía aérea y mayor hiperreactividad bronquial, que puede ser un indicador de la alta incidencia de fenotipo mixto EPOC-asma en mujeres fumadoras<sup>28,29</sup>.

La capacidad de ejercicio es también, al igual que la disnea, un factor predictor de mortalidad en pacientes con EPOC y se determina mediante la realización de un test de esfuerzo submáximo, la prueba de marcha de 6 minutos (PM6 M). Varios estudios han objetivado que tanto las mujeres como los hombres con EPOC tienen una capacidad de ejercicio inferior a la esperada, siendo más importante como factor predictor pronóstico en los varones<sup>30</sup>. Inicialmente se consideraba que esta limitación se debía a la disfunción respiratoria (resistencia al flujo aéreo e hiperinsuflación pulmonar como factor independiente de mortalidad, tanto en varones como en mujeres<sup>31</sup>), si bien sabemos que se debe en gran parte al desequilibrio en la utilización de oxígeno por parte de la musculatura esquelética<sup>32</sup>. En un estudio realizado mediante prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria en cicloergómetro se observó que las mujeres con EPOC presentaban un menor pico de potencia anaerobio y una menor velocidad óptima que los hombres en probable relación con la pérdida de masa magra en los músculos de las extremidades inferiores<sup>33</sup>.

En cuanto a la presencia y distribución del enfisema existen varios estudios que objetivan las importantes diferencias entre hombres y mujeres con EPOC en cuanto a la prevalencia y distribución del enfisema. En el estudio de Martínez et al.<sup>34</sup>, del *National Emphysema Treatment Trial Research Group*, se incluyeron 1.053 pacientes, entre ellos 409 mujeres, que fueron evaluados para un programa de cirugía de reducción de volumen pulmonar comparándose datos clínicos, fisiológicos, radiológicos e histológicos en un pequeño subgrupo de pacientes. Comparativamente las mujeres tenían vías aéreas de diámetro más pequeño con paredes proporcionalmente más gruesas, siendo el enfisema menos extenso que en varones y de distribución predominantemente central. Dransfield et al.<sup>35</sup> objetivaron que, independientemente de la severidad de la enfermedad, los varones fumadores y exfumadores con EPOC presentaban áreas más extensas de enfisema en el estudio radiológico que las mujeres con esta enfermedad. Sin embargo, un estudio publicado por Hardin et al. en 2016 concluye que las mujeres en 3 subgrupos fenotípicos (EPOC de inicio temprano, enfisema grave y EPOC grado IV de la *Global Initiative for Obstructive Lung Diseases*) presentan un grado de enfisema radiológico comparable al de los varones, a pesar de tener un índice paquete-año menor<sup>36</sup>.

El estado nutricional es un parámetro clínico fundamental a evaluar en los pacientes con EPOC mediante el índice de masa corporal (IMC) o el índice de masa magra medido mediante bioimpedancia. Un estudio publicado en 1999 mostró que la mortalidad asociada a EPOC aumentaba considerablemente cuando el IMC es inferior a 21<sup>37</sup>. Varios trabajos posteriores indican que es más prevalente la existencia de una alteración nutricional en mujeres con EPOC que en varones<sup>24,30</sup>. Según un estudio publicado en 2006, una circunstancia altamente ligada al sexo femenino es la existencia de un índice de masa magra disminuido en pacientes con IMC normal, por lo que se recomienda la valoración completa y sistemática del estado nutricional en mujeres por su potencial como predictor pronóstico<sup>38</sup>.

Las agudizaciones son episodios de inestabilidad clínica que producen un deterioro significativo en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EPOC, lo que afecta a la progresión de la enfermedad y aumenta el riesgo de muerte<sup>39</sup>. Según los datos disponibles las mujeres presentan un mayor número de exacerbaciones<sup>24,40,41</sup>, pero las tasas de hospitalización son similares a las de los varones, y las de rehospitalización y supervivencia tras agudización son mejores en el género femenino<sup>42</sup>.

## Comorbilidades

La EPOC es una enfermedad compleja con manifestaciones multisistémicas, que se asocia a lo largo de su evolución con otras enfermedades o comorbilidades, que interfieren en el estado de salud y pronóstico de estos pacientes. Entre las más frecuentes se encuentran las cardiovasculares, el cáncer de pulmón, la osteoporosis, la diabetes mellitus y los trastornos de la esfera afectiva (ansiedad y depresión).

Según el estudio ECLIPSE<sup>41</sup> las enfermedades cardiovasculares son menos prevalentes en las mujeres con EPOC, mientras que la osteoporosis y los trastornos de la esfera afectiva son más frecuentes que en los hombres. Los resultados del estudio ECCO<sup>43</sup> indican que existen importantes diferencias por sexo en las comorbilidades de estos pacientes, y que estas pueden ser infravaloradas si se utiliza como único método de cuantificación el índice de Charlson. Según este estudio las mujeres con EPOC tienen una prevalencia inferior de cardiopatía isquémica que los varones, pero superior de insuficiencia cardiaca, osteoporosis y diabetes, entre otros.

Los síntomas de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC son muy frecuentes y causan un importante impacto en la enfermedad, tanto por su influencia en el control de los síntomas y en la calidad de vida, como por su relación con el pronóstico. Los estudios al respecto indican que las mujeres presentan niveles muy superiores de ansiedad y depresión, incluso cuando la afectación de la enfermedad es moderada en términos de obstrucción al flujo aéreo y de síntomas respiratorios<sup>44</sup>. La presencia de ansiedad y depresión en las mujeres con EPOC se asocia a un mayor riesgo de exacerbación, estancias hospitalarias más largas, persistencia del hábito tabáquico, menor actividad física, mayor mortalidad y, posiblemente, menor adherencia al tratamiento<sup>26</sup>.

La osteoporosis es una de las comorbilidades más importantes asociadas a la EPOC con una prevalencia cercana al 35%, afectando de forma predominante a mujeres, especialmente en la posmenopausa. Factores como la edad, el tabaquismo o el uso de corticoides sistémicos están implicados en el desarrollo de osteoporosis en estos pacientes, y se correlaciona con formas más graves de la enfermedad y con un bajo estado nutricional. Por todo ello, en el abordaje clínico de los pacientes con EPOC es fundamental realizar una densitometría ósea y una medición de marcadores analíticos de mineralización ósea para iniciar el tratamiento de forma precoz con bifosfonatos, calcio (si la ingesta dietética es insuficiente) y suplementos de vitamina D en los casos en los que exista deficiencia<sup>45</sup>.

## Pronóstico

La calidad de vida relacionada con la salud es un parámetro directamente relacionado con las hospitalizaciones, la utilización de recursos sanitarios, la respuesta al tratamiento o la mortalidad en pacientes con EPOC, y puede evaluarse mediante el cuestionario respiratorio de calidad de vida Saint George's. Las mujeres con EPOC, en comparación con los varones, tienen una mayor afectación de la calidad de vida relacionada con la salud y comienzan a experimentar síntomas a una edad más precoz y con un grado de obstrucción al flujo aéreo menor. En los varones, parámetros como la disnea, la capacidad de ejercicio, el grado de hiperinsuflación o

la presencia de comorbilidades se correlacionan significativamente con la puntuación total en el cuestionario respiratorio de calidad de vida Saint George's. Sin embargo, en las mujeres, solo la disnea y la presión arterial de oxígeno obtienen una correlación significativa, lo que sugiere la necesidad de encontrar otros posibles factores que evaluar, como la ansiedad o la depresión, que expliquen el deterioro mayor y más precoz de la calidad de vida en las mujeres<sup>46</sup>.

En la valoración pronóstica de la enfermedad tradicionalmente se había utilizado únicamente la afectación de la función pulmonar medida por el porcentaje predicho de FEV<sub>1</sub>. La aproximación pronóstica dio un giro de 180° con la aparición de índices multidimensionales como el BODE: *Body mass index* (IMC), *Airflow obstruction* (grado de obstrucción al flujo aéreo), *Dyspnea* (grado de disnea), *Exercise capacity* (capacidad de ejercicio) que tienen un mejor valor pronóstico y representan mejor la naturaleza heterogénea de la enfermedad<sup>47</sup>. Un estudio publicado en 2007 indica que el peso proporcional de cada uno de los componentes del índice BODE varía entre hombres y mujeres, de forma que en ellas es más importante el grado de disnea según escala *Modified Medical Research Council* y el IMC<sup>30</sup>. A pesar de estas variaciones, su valor como predictor de mortalidad (respiratoria y por todas las causas) es excelente en ambos sexos<sup>31</sup>.

## Tratamiento

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC en el mundo desarrollado, por lo que el *abandono del hábito tabáquico* es la principal medida a llevar a cabo para enlentecer el declive progresivo de la función pulmonar que acontece en esta enfermedad<sup>2</sup>. Como hemos expuesto con anterioridad, las mujeres parecen ser más susceptibles que los varones a los efectos nocivos del tabaco, y algunos estudios muestran que tienden a dejar de fumar con menor frecuencia y que su tasa de éxito en la deshabituación tabáquica a largo plazo es inferior a la de los hombres, probablemente debido a que experimentan menor beneficio sintomático tras el cese del hábito. Sin embargo, según los resultados del *Lung Health Study*, las mujeres que dejan de fumar de forma definitiva experimentan una mejoría en la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) 2,5 veces mayor que el incremento que se produce en varones<sup>48</sup>. Algunos de los fármacos más utilizados en deshabituación tabáquica, como el bupropion o la vareniciclina, parecen ser igualmente eficaces en mujeres que en varones, mientras que la terapia sustitutiva con nicotina obtiene mejores resultados en hombres<sup>49</sup>.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC son los *broncodilatadores de larga duración* administrados mediante dispositivos de inhalación, siendo la técnica inhalatoria fundamental para garantizar la eficacia de los mismos. Un estudio publicado en 1994 objetivó que las mujeres, en comparación con los varones, y sin diferencias según la edad, realizaban la técnica inhalatoria de forma más incorrecta presentando fallos en cada uno de los pasos a realizar, por lo que una correcta educación sobre la utilización de los dispositivos es imprescindible para optimizar el tratamiento<sup>50</sup>. Tradicionalmente, pocos estudios sobre agentes farmacológicos en la EPOC han sido diseñados para valorar su eficacia según el sexo, por lo que la información de la que disponemos sobre las particularidades del tratamiento inhalado en mujeres es escasa, y en ocasiones contradictoria. Vestbo et al.<sup>51</sup> reanalizaron en el ensayo TRISTAN la eficacia de la combinación salmeterol/fluticasona sobre la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>), la tasa de exacerbaciones y la calidad de vida de los pacientes con EPOC, sin encontrar diferencias significativas entre géneros. Sin embargo, un metaanálisis más reciente publicado por Soriano et al.<sup>52</sup> objetivó una mejoría de la función pulmonar en pacientes con EPOC en los 6 primeros meses de tratamiento con corticoides inhalados, siendo superior en mujeres (una vez más reforzando la idea de una mayor hiperreactividad bron-

quial en estas pacientes) y en aquellos que habían abandonado el hábito tabáquico. Los resultados del estudio UPLIFT, que evaluaba los efectos de bromuro de tiotropio sobre la función pulmonar, la calidad de vida de los pacientes y las exacerbaciones, no mostraron diferencias significativas en cuanto a género<sup>53</sup>. Aunque estos trabajos aportan información relevante que puede tener implicaciones terapéuticas, son necesarios nuevos estudios para perfilar de forma más precisa el correcto tratamiento farmacológico de las mujeres con EPOC.

La *rehabilitación respiratoria* ha demostrado ser un pilar fundamental del tratamiento de la EPOC, ya que mejora la disnea, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y disminuye las exacerbaciones y el consumo de recursos sanitarios. Los programas de rehabilitación deben integrar el entrenamiento de la musculatura periférica con el entrenamiento muscular respiratorio específico, la educación psicosocial/conductual y la intervención nutricional, entre otros. Se recomienda que la duración mínima de los programas sea de 8 semanas o 20 sesiones, con una frecuencia de 2 a 5 sesiones por semana<sup>39,54</sup>. Los estudios que evalúan la respuesta de los pacientes con EPOC a los programas de rehabilitación pulmonar no han mostrado diferencias significativas de género en cuanto al beneficio obtenido, si bien cabe recalcar que las mujeres obtienen un beneficio muy superior en los primeros meses de entrenamiento físico, aproximándose el efecto a largo plazo<sup>55</sup>.

El tratamiento con *oxigenoterapia crónica domiciliar* (OCD) está indicado en pacientes con EPOC e hipoxemia grave en reposo, ya que mejora su calidad de vida y supervivencia, pero el efecto diferencial de esta terapia según el género no está claramente definido. Estudios como el de Miyamoto et al.<sup>56</sup> objetivaron que las mujeres en tratamiento con OCD tenían una supervivencia mejor que la de los varones, con independencia de la etiología de la insuficiencia respiratoria. Los estudios posteriores llevados a cabo por Crockett et al.<sup>57</sup> y Franklin et al.<sup>58</sup> también confirmaron estos datos. Por el contrario, un estudio reciente publicado por Machado et al.<sup>59</sup> mostró que en pacientes con EPOC en tratamiento con OCD la supervivencia es significativamente inferior en las mujeres, en las personas con menor IMC y en aquellos con mayor grado de insuficiencia respiratoria. Estas discrepancias en los resultados hacen necesaria la realización de nuevos estudios que evalúen la posible existencia de una diferencia entre ambos sexos en la respuesta al tratamiento con OCD.

Lamentablemente no contamos con información específica sobre el efecto del género en los resultados del tratamiento quirúrgico (cirugía de reducción de volumen pulmonar) o endoscópico (válvulas o coils) para reducción de volumen pulmonar en pacientes con enfisema. Es de esperar que dadas las características singulares de la presentación clínica de la enfermedad en las pacientes con EPOC también encontremos diferencias en la respuesta a estos tratamientos.

## Conclusiones

La EPOC constituye un problema de salud creciente en las mujeres. Por ello, resulta prioritario establecer estrategias divulgativas y formativas que incidan sobre la importancia de la EPOC en este género, lo que permitiría mejorar la sospecha clínica y reducir el infradiagnóstico. Del mismo modo, es fundamental lograr una mejor caracterización diferencial, con especial atención a la presencia de comorbilidades como la osteoporosis, la ansiedad o la depresión, que optimice el abordaje terapéutico de estas pacientes.

## Agradecimientos

En nuestros agradecimientos nos gustaría poder incluir por su importante contribución en la redacción de este manuscrito a María

Pilar Ausín (Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona), J.B. Soriano (Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa [IP], Madrid) y Julio Ancochea (Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, IP, Madrid).

## Bibliografía

- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012;48:247–57.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2015 [consultado 14 Abr 2016]. Disponible en: www.goldcopd.org.
- Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: A metaanalysis. Chest. 2010;138:3–6.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2163–96.
- Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol. 2009;45:41–7.
- Ancochea J, Miravittles M, García Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. Arch Bronconeumol. 2013;49:223–9.
- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002;1:SS6.
- Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. Chest. 2001;119:1691–5.
- Miravittles M, de la Roza C, Naberan K, Lamban M, Gobartt E, Martín A, et al. Problemas con el diagnóstico de la EPOC en atención primaria. Arch Bronconeumol. 2006;42:3–8.
- 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.
- Xu X, Li B, Wang L. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. Eur Respir J. 1994;7:477–83.
- Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: New insight into gender differences. Eur Respir J. 1994;7:1056–61.
- Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: Are women more susceptible to smoking effects than men? Thorax. 2010;65:480–5.
- Sin DD, Cohen SB, Day A, Coxson H, Pare PD. Understanding the biological differences in susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease between men and women. Proc Am Thorac Soc. 2007;4:671–4.
- Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:414–20.
- Cohen SB, Paré PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women. Examining sex differences in cigarette smoke metabolism. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:113–20.
- Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early-onset COPD. Curr Opin Pulm Med. 2013;19:140–4.
- De Torres JP, Casanova C. EPOC en la mujer. Arch Bronconeumol. 2010;46 Supl 3:23–7.
- Camp PG, Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Alva LF, McDougall JE, Sin DD, et al. COPD phenotypes in biomass smoke-versus tobacco smoke-exposed Mexican women. Eur Respir J. 2014;43:725–34.
- Torres-Duque CA, García-Rodríguez MC, González-García M. Is chronic obstructive pulmonary disease caused by wood smoke a different phenotype or a different entity? Arch Bronconeumol. 2016;52:425–31.
- Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:393–7.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002;121:1434–40.
- PAARC. Group Coopératif Pollution atmosphérique et affections respiratoires chroniques ou à répétition. Bull Eur Phisiothol Respir. 1982;18:87–99.
- De Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. Chest. 2005;128:2012–26.
- 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.
- Naberan K, Azpeitia A, Cantoni J, Miravittles M. Impairment of quality of life in women with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2012;106:367–73.
- Kanner RE, Connett JE, Altose MD, Buist S, Lee WW, Tashkin DP, et al. Gender differences in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:956–61.
- Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest. 2004;126:59–65.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: What are its features and how important is it? Thorax. 2009;64:728–35.
- De Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR. COPD heterogeneity: Gender differences in the multidimensional BODE index. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2:151–5.
- De Torres JP, Cote CG, López MV, Casanova C, Díaz O, Marín JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. Eur Respir J. 2009;33:528–35.
- Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis. 1992;146:935–40.
- Yquel RJ, Tessonneau F, Poirier M, Moinard J, Pillet O, Manier G. Peak anaerobic power in patients with COPD: Gender related differences. Eur J Appl Physiol. 2006;97:307–15.
- Martínez FJ, Curtis JL, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:243–52.
- Dransfield MT, Warko GR, Foreman MG, Estepar RSJ, Reilly J, Bailey WC. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. Chest. 2007;132:464–70.
- Hardin M, Foreman M, Dransfield MT, Hansel N, Han MK, Cho MH, et al. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. Eur Respir J. 2016;47:104–12.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1856–61.
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordest BG, Andersen T. Body mass, fat free body mass and prognosis in COPD patients from a random population sample. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:79–83.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50 Supl 1:1–16.
- Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PM, et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:317–22.
- Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010;11:122.
- González AV, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. Thorax. 2010;66:38–42.
- Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD: The ECCO study. Respir Med. 2010;104:253–9.
- Di Marco F, Verga M, Reggente M, Casanova FM, Santos SP, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. Respir Med. 2006;100:1767–74.
- Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van der Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: A systematic review. Eur Respir J. 2009;34:209–18.
- De Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A. Gender associated differences in determinants of quality of life in patients with COPD: A case series study. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:72.
- Celli BR, Calverley PM, Rennard SI, Wouters EF, Agustí A, Anthonisen N, et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2005;99:1546–54.
- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist S, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:381–90.
- Han MK, Postma D, Mannino D, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: Why it matters. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1179–84.
- 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.
- Vestbo J, Soriano JB, Anderson JA, Calverley P, Pauwels R, Jones P, et al. TRISTAN Study Group. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. Respir Med. 2004;98:1045–50.
- Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. Chest. 2007;131:682–9.
- Tashkin D, Celli BR, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT trial. Respir Med. 2010;104:1495–504.
- Güell Rousa MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G, Morante Vélez F, San Miguel M, Cejudo P, et al. Rehabilitación respiratoria. Arch Bronconeumol. 2014;50:332–44.
- Foy CG, Rejeski J, Berry M, Zaccaro D, Woodard M. Gender moderates the effects of exercise therapy on health-related quality of life among COPD patients. Chest. 2001;119:70–6.

56. Miyamoto K, Aida A, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y. Gender effect on prognosis of patients receiving long-term home oxygen therapy. The Respiratory Failure Research Group in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:972–6.
57. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. Survival on long-term oxygen therapy in chronic airflow limitation: From evidence to outcomes in the routine clinical setting. *Intern Med J*. 2001;31:448–54.
58. 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.
59. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, Bilderbarck AL, Fazolo GP, Santarosa MG, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:1546–54.