



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## EPOC en la mujer

Juan Pablo de Torres Tajés<sup>a,\*</sup> y Ciro Casanova Macario<sup>b</sup>

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

<sup>b</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Tenerife, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

EPOC  
Sexo  
Aspectos diferenciales

La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se está incrementando en todo el mundo, fundamentalmente a expensas del aumento en las mujeres. En los países desarrollados, la EPOC en la mujer es consecuencia, principalmente, de la exposición al humo de tabaco, y en los países en vías de desarrollo, a la inhalación de los productos de combustión de la biomasa.

El infradiagnóstico de la EPOC es más común en las mujeres, ya que ha sido, clásicamente, asociada al sexo masculino. Además, la enfermedad presenta aspectos diferenciales en las mujeres como son: mayor expresión de los aspectos perceptivos (disnea y calidad de vida relacionada con la salud), elevada prevalencia de desnutrición, alta prevalencia de ansiedad y depresión y un patrón de distribución del enfisema diferente al de los varones.

Una mejor caracterización fenotípica de la EPOC en la mujer nos permitirá abordar, de modo apropiado, su impacto en el sistema sanitario y diseñar estrategias terapéuticas más individualizadas.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Chronic obstructive pulmonary disease in women

#### ABSTRACT

#### Keywords:

COPD  
Sex  
Differential features

The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasing worldwide, mainly due to the increase in women. In developed countries, COPD in women is mainly a result of exposure to tobacco smoke and in developing countries to inhalation of biomass combustion products.

Underdiagnosis of COPD is more common in women since this disease has classically been associated with men. Moreover, COPD in women shows certain differential features, such as a greater expression of aspects related to perception (dyspnea and health-related quality of life), a high prevalence of malnutrition, anxiety and depression, and a distinct distribution of emphysema from that in men. Better phenotypical characterization of COPD in women would allow its impact on the health system to be more accurately evaluated and more individualized therapeutic strategies to be designed.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La prevalencia en la mujer de las enfermedades respiratorias relacionadas con el tabaco, como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón, durante décadas ha experimentado un alarmante aumento en la mayoría de los países desarrollados<sup>1,2</sup>. El grado de tabaquismo en mujeres ha aumentado de forma exponencial en los últimos 30 años, alcanzando, y a veces superando, al de los varones, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Esto es aún más preocupante si tenemos en cuenta que el grado de

tabaquismo en las adolescentes es mucho mayor que en sus pares masculinos<sup>3</sup>.

Tradicionalmente, la presencia de la EPOC en la mujer ha recibido muy poca atención de la comunidad científica internacional debido a que esta enfermedad se asociaba, sobre todo, al sexo masculino. Sin embargo, de acuerdo con estudios epidemiológicos recientes realizados en Estados Unidos, el número de casos, ingresos hospitalarios y muertes causadas por EPOC es, por primera vez en la historia, mayor en mujeres que en varones<sup>4</sup>. Se han observado tendencias similares en Canadá, el Reino Unido, Finlandia y otros países desarrollados<sup>5,6</sup>. En el mundo occidental, este aumento masivo de la morbimortalidad relacionado con la EPOC se deberá, en gran parte, al impacto que esta enfermedad tiene en la mujer.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Jupa65@hotmail.com (J.P. de Torres Tajés).

## Prevalencia y factores de riesgo

Datos de trabajos realizados en diferentes partes del mundo confirman que la EPOC está especialmente infradiagnosticada en las mujeres con EPOC y que en la comunidad médica, especialmente en atención primaria, hay una desviación hacia el sexo masculino en su diagnóstico<sup>7,8</sup>.

A pesar del elevado infradiagnóstico de la EPOC en la mujer, se ha observado un aumento en la prevalencia de la EPOC en mujeres. En los países desarrollados se ha atribuido al incremento del tabaquismo, y en los países en vías de desarrollo, se añade otro factor etiológico de gran impacto como es la exposición a los productos de la combustión de la biomasa, especialmente los utilizados para cocinar o para calefacción<sup>9</sup>.

La mayoría de los estudios publicados en la bibliografía sobre la EPOC se han realizado en poblaciones masculinas. En aquellos en los que se incluía a mujeres, se consideró al sexo femenino sólo como un factor de corrección y no como un hecho diferencial que mereciese ser investigado por su importancia<sup>10</sup>.

Con el aumento del consumo de tabaco en mujeres, comenzaron a aparecer estudios que indicaban que eran más susceptibles a perder función pulmonar<sup>11,12</sup>. Sin embargo, esta cuestión permanece en debate. En realidad, no hay una respuesta clara debido a las diferencias metodológicas entre las poblaciones y los parámetros utilizados para medir esta susceptibilidad (la caída del volumen espirado máximo en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>], la presencia de obstrucción bronquial, etc.). No obstante, la mayoría de los estudios epidemiológicos muestran una prevalencia mayor de la EPOC en varones<sup>13,14</sup>.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la contaminación ambiental producida por el uso de combustibles sólidos (carbón, madera, paja, o estiércol) utilizados en la generación de energía doméstica es la causa de más de 1,6 millones de muertes anuales y del 2,7% del peso global de la enfermedad<sup>15</sup>. En las áreas rurales de los países en desarrollo, la exposición al humo de la combustión de la biomasa produce más EPOC que el propio tabaco. Esto ocurre especialmente en mujeres que cocinan en ambientes pobremente ventilados del área rural, donde las concentraciones de partículas materiales en el aire ambiente están en el orden del miligramo por metro cúbico, muy por encima de las recomendaciones establecidas. Algunos estudios previos indican que la presentación clínica de la enfermedad, en sus diferentes aspectos o dimensiones, es diferente en las mujeres que presentan EPOC por biomasa<sup>16</sup>.

## Características clínicas

### Disnea

La disnea es uno de los síntomas fundamentales de la EPOC, y es el síntoma por el que consultan los pacientes con mayor frecuencia<sup>17</sup>. Un estudio previo planteaba que, para igual grado de obstrucción bronquial, las mujeres expresan un grado mayor de disnea<sup>18</sup>. Según datos aportados por nuestro grupo<sup>19,20</sup>, se indica que, para el mismo grado de obstrucción bronquial, las mujeres refieren una disnea mayor. Nuestro estudio muestra que, a diferencia de lo que ocurre en los varones, el principal factor asociado a la disnea funcional en las mujeres con EPOC es el impulso del centro respiratorio y plantea que otros factores más allá de los fisiológicos tienen un impacto importante en la disnea<sup>20</sup>.

### Tos y expectoración crónica

Otros síntomas frecuentes de la enfermedad que ayudan a considerar su diagnóstico son la tos y expectoración crónica. Hay algunos datos en la bibliografía que indican que las mujeres tienen una frecuencia mayor de tos y expectoración<sup>21</sup>; sin embargo, no hay estudios

realizados en poblaciones comparativamente similares de varones y mujeres con EPOC que permitan extraer conclusiones sólidas.

### Hiperreactividad bronquial

El fenómeno de la hiperreactividad bronquial es mucho más frecuente en el sexo femenino, tanto en mujeres sanas<sup>22</sup> como en mujeres que presentan EPOC<sup>23</sup>. Es también conocido que la presencia de hiperreactividad bronquial es un factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC, para la aparición de síntomas (tos, expectoración o sibilancias) y para el declive de la función pulmonar<sup>24</sup>. La hiperreactividad bronquial se asocia, además, a una producción mayor de marcadores inflamatorios pulmonares y sistémicos<sup>25</sup>, aunque se desconoce cómo influye este fenómeno en las mujeres con EPOC.

### Capacidad de ejercicio

La prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) es un test de esfuerzo submáximo que permite medir de una forma sencilla la capacidad de ejercicio de las personas<sup>26</sup> y es, en la actualidad, la prueba más empleada en los pacientes con enfermedades respiratorias. En estudios realizados en individuos normales se indica que las mujeres caminan menos que los varones, y esto se ha atribuido a la menor longitud de sus piernas<sup>27</sup>. No hay datos sobre la capacidad de ejercicio en mujeres con EPOC medidos a través del PM6M. Estudios recientes, empleando la prueba de ejercicio cardiopulmonar, no objetivan diferencias en la capacidad de ejercicio por sexo.

### Presencia y distribución de enfisema

Hasta hace poco el enfisema pulmonar era un diagnóstico anatomopatológico, pero en la actualidad se puede diagnosticar a través de una tomografía computarizada torácica, en la que se manifiesta como áreas de densidad menor a -950 unidades Hounsfield<sup>28</sup>.

Hay 3 estudios en la bibliografía que muestran las importantes diferencias de sexo en la prevalencia y la distribución del enfisema en pacientes con EPOC. En un estudio retrospectivo reciente del grupo multicéntrico NETT (National Emphysema Treatment Trial) se comparó, desde el punto de vista fisiológico, radiológico e histológico, las características de varones y mujeres que estaban siendo evaluados para un programa de cirugía de reducción de volumen pulmonar quirúrgico<sup>29</sup>. En comparación con los varones, las mujeres tenían vías aéreas de diámetro más pequeño con paredes proporcionalmente más gruesas, y enfisema menos extenso, que se caracterizaba por orificios más pequeños y de distribución predominantemente central. Estos hallazgos fueron luego corroborados por Dransfield et al<sup>30</sup> en una población con menor grado de obstrucción bronquial. Recientemente, Mair et al<sup>31</sup>, al analizar las características de la distribución del enfisema y su relación con las características clínicas en pacientes con EPOC, observaron que las mujeres también presentaban una distribución más central del enfisema y que esta distribución era independiente del grado de gravedad.

### Hiperinsuflación pulmonar

En la EPOC, la hiperinsuflación pulmonar (HP) es uno de los factores determinantes de la disnea, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, y ha demostrado ser un factor predictivo independiente de mortalidad<sup>32</sup>. La alteración de la mecánica inspiratoria, que condiciona la HP, se expresa, adecuadamente, a través de la capacidad inspiratoria (CI). Una relación de CI/CPT (capacidad pulmonar total) < 0,25 indica una hiperinsuflación grave que condiciona, de manera significativa, la supervivencia de pacientes con EPOC. La mayoría de los estudios publicados sobre el impacto de la HP en los pacientes se han llevado a cabo sólo con varones, pero datos recientemente publicados por nuestro grupo indican que también la CI/CPT es un factor pronóstico en las mujeres<sup>33</sup>.

### Estado nutricional

El estado nutricional es un parámetro clínico fundamental en la valoración de pacientes con EPOC, que, además, ha demostrado tener valor pronóstico<sup>34</sup>. Generalmente, su evaluación en la práctica clínica diaria se hace mediante el índice de masa corporal (IMC) o el índice de masa magra (IMM) determinada por bioimpedancia<sup>35</sup>. Varios estudios muestran una prevalencia alta de alteración nutricional en mujeres con EPOC, lo cual indica que es mayor que en varones y resaltando la presencia de un fenómeno altamente ligado al sexo femenino, como es la presencia de un IMM bajo en pacientes con un IMC normal<sup>36</sup>.

### Exacerbaciones

Existe un escaso conocimiento de las características y el impacto que las exacerbaciones tienen en las mujeres con EPOC. Los datos existentes indican que las mujeres tienen más exacerbaciones, consultan de forma más frecuente en urgencias y tienen un riesgo mayor de ser ingresadas. Esto se atribuye a que, generalmente, esperan más tiempo hasta consultar<sup>37,38</sup>. También sabemos que, una vez ingresadas, su supervivencia es mejor, salvo que requieran ingreso en cuidados intensivos para recibir soporte ventilatorio, donde su mortalidad es mayor<sup>39</sup>. Debido a que en el futuro inmediato las exacerbaciones en mujeres serán una importante causa mundial de morbimortalidad, se debe realizar un mayor esfuerzo en poder identificar, caracterizar y determinar su etiología e impacto en el curso de la enfermedad.

### Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud está directamente relacionada con las hospitalizaciones, la mortalidad y el uso de recursos sanitarios<sup>40</sup>. El cuestionario respiratorio de calidad de vida Saint George's es el cuestionario más utilizado para valorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC<sup>41</sup>. En varones con EPOC la calidad de vida está directamente asociada a la disnea, la capacidad de ejercicio, el grado de obstrucción bronquial, el nivel de oxígeno arterial, la presencia de ansiedad y/o depresión<sup>42</sup> y con la mortalidad. Los datos existentes indican que las mujeres, en comparación con los varones, presentan una mayor afectación de su calidad de vida relacionada con la salud<sup>43</sup> y esto estaría relacionado con factores no fisiológicos, como la presencia de ansiedad o depresión, lo cual es altamente prevalente en el sexo femenino<sup>44</sup>.

### Presencia de comorbilidades

Aunque la EPOC es una enfermedad de origen pulmonar, tiene importantes consecuencias sistémicas, lo cual se deduce de la elevación de los valores de numerosos marcadores inflamatorios, incluso en fase estable de la enfermedad<sup>45</sup>.

Es conocido que la enfermedad se asocia y es, también, un factor de riesgo para otras enfermedades prevalentes como las cardiovasculares, el cáncer de pulmón, la osteoporosis, la anemia, la diabetes mellitus tipo 2, y las ya mencionadas ansiedad y depresión. Algunas de ellas, sobre todo las dependientes de las hormonas femeninas (como la osteoporosis o la enfermedad cardiovascular), tienen menor prevalencia durante la edad fértil, para luego, tras la menopausia, volverse igual, o más, prevalentes que en los varones. Estudios recientes indican que hay diferencias de sexo en las comorbilidades en los pacientes con EPOC y que éstas pueden estar infravaloradas por el instrumento más comunmente utilizado para registrarlas, como es el índice de Charlson<sup>46</sup>.

### Ansiedad y depresión

La ansiedad y la depresión causan un importante impacto en la EPOC, tanto por su estrecha relación con la presentación clínica de la

enfermedad (influencia en la disnea y calidad de vida) como por su relación con el pronóstico<sup>47</sup>.

Estudios previos indican que estos trastornos son 3 veces más frecuentes en los pacientes con EPOC en comparación con la población general<sup>48</sup>. Esto es aún más importante si tenemos en cuenta que trabajos recientes indican que, en mujeres con EPOC, la prevalencia de estos trastornos duplica a la de los varones, incluso en los estadios iniciales de la enfermedad. Las mujeres con EPOC también muestran un grado mayor de estrés psicológico y una sensación peor de control de los síntomas<sup>49</sup>. Todos estos fenómenos se han asociado a un peor funcionamiento en las tareas sociales, una frecuencia mayor de exacerbaciones, estancias más prolongadas durante los ingresos y un incremento de la mortalidad.

### Respuesta inflamatoria sistémica

No hay datos concluyentes sobre posibles diferencias en la respuesta inflamatoria entre varones y mujeres con EPOC. Algunos trabajos indican que las mujeres son, biológicamente, más susceptibles a los efectos deletéreos del tabaco. Los estrógenos y los compuestos relacionados pueden aumentar la sobreexpresión de la enzima citocromoxidasa P450 (CYP) en los pulmones y en el hígado. Esta enzima está directamente involucrada en el metabolismo de varios de los constituyentes del humo del cigarrillo<sup>50</sup>. Este estudio publicado recientemente<sup>52</sup> propone, de manera hipotética, el papel de los hidrocarburos aromáticos policíclicos contenidos en el humo del cigarrillo como sustrato xenobiótico de las enzimas CYP. En su forma original, estas sustancias son inofensivas en pequeñas dosis, pero, tras su bioactivación por dichas enzimas, pueden transformarse en productos muy tóxicos para los pulmones.

### Respuesta al tratamiento

#### Abandono del hábito tabáquico

Varios estudios han demostrado que las mujeres fumadoras tienen mayor dificultad que los varones para abandonar el hábito tabáquico<sup>52</sup>. Recientemente, se ha confirmado que las que lograban hacerlo obtenían un mayor beneficio que sus pares masculinos, representado por una mejoría en el FEV<sub>1</sub> más rápida y mayor<sup>51</sup>. Los tratamientos de abandono del hábito tabáquico deberían diseñarse específicamente para las mujeres, donde el importante papel que desempeña en ellas el peso y la imagen corporal tiene un impacto negativo en su posible éxito. Asimismo, la alta prevalencia de ansiedad y depresión en las mujeres fumadoras con EPOC debería tenerse especialmente en cuenta en el momento de abordar el abandono del hábito tabáquico. Desgraciadamente, los estudios indican que a las mujeres fumadoras se les ofrece técnicas de deshabitación tabáquica con menor frecuencia que a los varones<sup>52</sup>.

#### Manejo y eficacia del tratamiento inhalatorio

El tratamiento mediante inhaladores de uso ambulatorio es el pilar fundamental en el que se apoya el tratamiento de la EPOC. El personal médico debe controlar de forma cuidadosa su utilización correcta, para garantizar que la medicación pautaada llega apropiadamente a su lugar de acción.

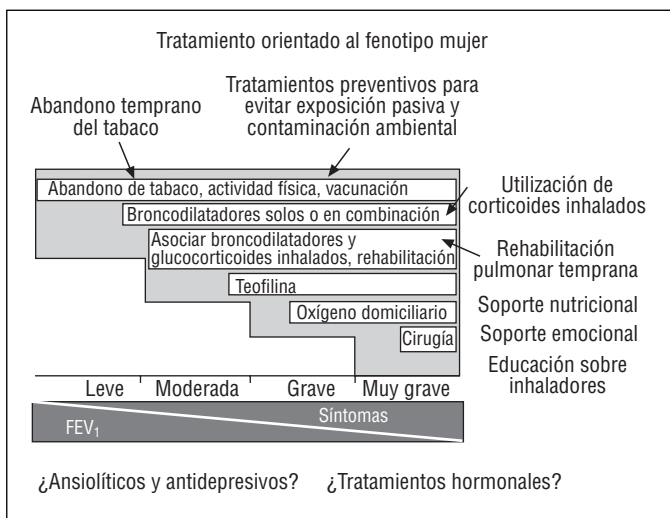
Un pequeño estudio realizado en pacientes con EPOC nos indica que las mujeres de todas las edades tienen una técnica inhalatoria más deficiente en comparación con los varones. En dicho estudio se analizó cada uno de los pasos de la técnica inhalatoria (coordinación entre inspiración profunda y disparo, inspiración profunda y mantenimiento del período de apnea), mostrando las mujeres una técnica inadecuada en cada uno de ellos<sup>53</sup>. Los efectos y la eficacia del tratamiento inhalatorio en mujeres con EPOC es un campo que no se ha explorado de forma adecuada y han mostrado resultados contradicto-

**Tabla 1**

Las características diferenciales pulmonares y extrapulmonares de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la mujer

<b>Diagnóstico</b>
Infradiagnóstico especialmente en el sexo femenino
Desviación hacia el sexo masculino en el diagnóstico de EPOC en AP
<b>Características pulmonares</b>
Se presenta más comúnmente con síntomas de bronquitis crónica
Mayor disnea para igual grado de obstrucción bronquial
Mayor prevalencia de hiperreactividad bronquial
Mejoría temprana espirométrica tras el abandono del tabaco
Mayor beneficio a los corticoides inhalados inicialmente
<b>Características sistémicas</b>
Menor capacidad de ejercicio para igual grado de obstrucción bronquial
Mayor prevalencia de malnutrición
Mayor prevalencia de ansiedad y depresión
Mayor deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud
Mayores beneficios psicosociales como resultado de la RP
<b>Pronóstico</b>
Mejor supervivencia para igual grado de gravedad

AP: atención primaria; RP: rehabilitación pulmonar.



**Figura 1.** Posible esquema terapéutico adaptado a las características especiales de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en las mujeres. FEV<sub>1</sub>: volumen espirado máximo en el primer segundo.

rios. En un primer estudio realizado por Vestbo et al<sup>54</sup>, se analizó la eficacia de la combinación de fluticasona/salmeterol y no observaron diferencias por sexo, en relación con la pérdida de función pulmonar (FEV<sub>1</sub>), frecuencia de exacerbaciones y uso de medicación de rescate. Sin embargo, posteriormente, Soriano et al<sup>55</sup> observaron diferencias en el efecto de los corticoides inhalados sobre la caída del FEV<sub>1</sub>, siendo superior en las mujeres a los 6 meses, lo cual indica un efecto diferencial hacia el sexo femenino quizás explicado por presentar una mayor hiperreactividad bronquial.

#### Respuesta al tratamiento con rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar (RP) ha demostrado que, sin producir cambios significativos en la función pulmonar, produce importantes mejorías en otros parámetros fundamentales de la enfermedad, como son la disnea, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio<sup>56</sup>. Se ha demostrado que los programas de RP disminuyen la frecuencia de exacerbaciones, las consultas médicas y el consumo de recursos sanitarios, teniendo un impacto positivo en elementos que probablemente disminuyen la mortalidad de esta enfermedad<sup>57</sup>.

Los estudios indican, en general, que no hay diferencias significativas entre ambos sexos en cuanto a la respuesta a los programas de RP. Aparentemente habría un beneficio en los meses iniciales a favor de las mujeres, para luego perderse rápidamente e igualarse el efecto al de los varones<sup>58</sup>. Los programas de RP han estudiado, fundamentalmente, el efecto sobre los parámetros clínicos (disnea, calidad de vida) y funcionales (FEV<sub>1</sub>, PM6M), pero también, recientemente, se ha observado que puede mejorar otros aspectos especialmente afectados en las mujeres con EPOC, como son la ansiedad, la depresión o el automanejo de la enfermedad<sup>59</sup>.

#### Respuesta al tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliar (OCD)

Varios estudios han analizado el efecto diferencial por sexo del tratamiento con OCD. Miyamoto et al<sup>60</sup> fueron los primeros en notificar que las mujeres que recibían este tratamiento vivían más tiempo que sus pares masculinos, independientemente de la causa de la insuficiencia respiratoria. Franklin et al<sup>61</sup> confirmaron los datos previamente publicados y resaltaron el hecho de que el número de pacientes, que necesitan este tratamiento, está creciendo de manera más rápida en las mujeres que en los varones. Por el contrario, un estudio reciente de Machado et al<sup>62</sup>, con un mejor diseño estadístico (ajustado por edad, consumo de tabaco y comorbilidades), mostró que las mujeres en tratamiento con OCD tienen un peor pronóstico respecto a los varones. Para poder determinar si realmente hay una diferencia entre ambos sexos en la respuesta a la OCD y, por lo tanto, poder diseñar tratamientos específicos, es fundamental conocer el mecanismo exacto por el cual este tratamiento mejora la supervivencia de los pacientes con EPOC.

#### Respuesta al tratamiento quirúrgico

En la actualidad no hay datos que nos puedan aclarar si hay diferencias de sexo en la respuesta a los tratamientos quirúrgicos disponibles, ya sea la cirugía de reducción de volumen pulmonar o el trasplante de pulmón. Dado que existen importantes diferencias de sexo en la expresión clínica de la enfermedad (tabla 1), se debería evaluar de forma específica la respuesta a estos tratamientos.

#### Valoración pronóstica de la enfermedad

Tradicionalmente, la EPOC se ha valorado fundamentalmente a través de la afectación de la función pulmonar representada por el FEV<sub>1</sub>. Es por ello que toda la valoración de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico vital se han centrado únicamente en dicho parámetro.

En los últimos años se ha explorado la posibilidad que índices multidimensionales, como el índice BODE (Bode mass index, Obstruction, Dyspnea y Exercise), tengan un valor pronóstico mayor y representen de una manera más fiel la gran heterogeneidad de la enfermedad<sup>63</sup>.

Estudios recientes indican que el peso que cada una de las dimensiones tiene en el índice BODE es diferente en varones y mujeres con EPOC<sup>64</sup>, pero, al igual que sucede en los varones, dicho índice es el mejor predictor de mortalidad también en las mujeres<sup>33</sup>.

Una mejor caracterización de la expresión clínica en la mujer permitiría identificar las diferencias que pudieran haber en la historia natural, expresión fisiológica y en el comportamiento clínico de la enfermedad. Esta información podría utilizarse para establecer estrategias de tratamiento específicamente diseñadas para las mujeres con EPOC (fig. 1).

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Jamal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005;294:1255-9.
2. Centers for Disease Control and Prevention Cigarette smoking among adults- United States. *JAMA*. 1995;273:369-70.
3. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boy and girls. *N Engl J Med*. 1996;335:931-7.
4. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic Pulmonary Disease Surveillance- United States, 1971-2000. *MMWR*. 2002;51:SS1-16.
5. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*. 2002;121:121S-126S.
6. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender differences in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from the Danish longitudinal population study. *Eur Respir J*. 1997;10:822-7.
7. Chapman KR, Tashkin DP, Pye D. Gender Bias in the Diagnosis of COPD. *Chest*. 2001;119:1691-5.
8. Miravittles M, De la Roza C, Naberan K, Lamban M, Gobartt E, Martín A, et al. Attitudes toward the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:3-8.
9. Bruce N, Pérez-Padilla R, Albalak R. The health effects of indoor air pollution exposure in developing countries. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002. Publication No. WHO(2002)/SDE/OEH/02.05. Geneva Blanc PD.
10. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999;54:1119-38.
11. Xu X, Li B, Wang L. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur Respir J*. 1994;7:477-83.
12. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Shouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insights into gender differences. *Eur Resp J*. 1994;7:1056-61.
13. Anthonisen NR. Lessons from Lung Health Study. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1:143-5.
14. Zielinski J, Bednarek M, and the Know the Age of Your Lung Study Group. Early Detection of COPD in a High-Risk Population Using Spirometric Screenig. *Chest*. 2001;119:731-6.
15. Blanc PD. The role of household exposure in lung disease among women. *Eur Respir Mon*. 2003;25:118-30.
16. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Regalado J, Velazquez A, Sanchez 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.
17. 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.
18. PAARC. Group Coopératif. Pollution atmosphérique et affections respiratoires chroniques ou à répétition. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1982;18:87-99.
19. De Torres JP, Casanova C, Hernandez C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest*. 2005;128:2012-6.
20. De Torres JP, Casanova C, Montejó 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.
21. Gift AG, Shepard CE. Fatigue and other symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do women and men differ? *JOGN*. 1999;28:201-8.
22. 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.
23. Kanner RE, Connet JE, Murray DA, Buist AS, Lee WW, Tashkin DP, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. For the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:956-61.
24. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a Risk Factor for COPD in a Longitudinal Study. *Chest*. 2004;126:59-65.
25. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128:1995-2004.
26. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
27. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six Minute Walking Distance In Elderly Normal Subjects. *Eur Respir J*. 1999;14:270-4.
28. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2006;61:485-90.
29. Martinez FJ, Curtis JL, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Gender Differences in Severe Pulmonary Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:243-52.
30. Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG, Estepa RSJ, Reilly J, Bailey WC. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest*. 2007;132:464-70.
31. Mair G, Miller JJ, McAllister D, Maclay J, Connell M, Murchison JT, et al. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J*. 2009;33:536-42.
32. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. The Inspiratory to Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;171:591-7.
33. De Torres JP, Cote CG, López MV, Casanova C, Díaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:528-35.
34. Schols AM, Slagen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1791-7.
35. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westertep KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:421-4.
36. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al; COSMIC Study Group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100:1349-55.
37. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad Emerg Med*. 2005;12:1173-9.
38. 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.
39. Kollef MH, O'Brien JD, Silver P. The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest*. 1997;111:434-41.
40. Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997;52:67-71.
41. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J*. 1996;9:1160-6.
42. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Izumi T. Physiologic factors that determine the Health-Related Quality of Life in patients with COPD. *Chest*. 1996;110:896-903.
43. Larson J, Kirchgessner J, McCutcheon J. Quality of Life in chronic obstructive pulmonary disease: Gender differences (Abstract). *Amer J Respir Crit Care Med*. 1998;157(Part 2):A869.
44. De Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Montejó de Garcini A, Aguirre-Jaime A, 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.
45. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:367-70.
46. Almagro P, López García F, Cabrera F, Montero L, Morchón D, Díez J, Soriano J; GRUPO EPOC DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*. 2010;104:253-9.
47. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT, et al; National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:2345-53.
48. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006;100:1767-74.
49. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*. 2007;167:60-7.
50. Ben-Zaken Cohen S, Paré PD, Paul Man SF, Sin DD. COPD and Lung Cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:113-20.
51. Connett JE, Murray RP, Buist AS, Wise RA, Bailey WC, Lindgren PG, et al; Lung Health Study Research Group. Changes in smoking status affect women more than men: results of the Lung Health Study. *Am J Epidemiol*. 2003;157:973-9.
52. 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.
53. 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;150:1256-6.
54. Vestbo J, Soriano JB, Anderson JA, Calverley P, Pauwels R, Jones P; 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.
55. 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.
56. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131:4S-42S.
57. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:630-6.
58. Foy CG, Rejeski J, Berry MJ, Zaccaro D, Woodard CM. Gender moderates the effects of exercise therapy on health-related quality of life among COPD patients. *Chest*. 2001;119:70-6.
59. Paz-Diaz H, Montes de Oca M, Lopez JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86:30-6.
60. 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.
61. 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.
62. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP, Santarosa MG, 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.
63. 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.
64. De Torres JP, Casanova C, De Garcini AM, Jaime AA, Celli BR. COPD heterogeneity: gender differences in the multidimensional BODE index. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:151-5.