

Comparación clínica y funcional entre pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa y muy severa

Clinical and functional comparison between patients diagnosed with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease

Ismael Robainas del Pino^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4190-6787>

¹Hospital Neumológico Benéfico Jurídico. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia. rivesrol@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo a pesar de ser una enfermedad potencialmente prevenible.

Objetivo: Comparar clínica y funcionalmente pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa y muy severa.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo en pacientes con diagnóstico clínico-espirométrico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa o muy severa según sexo que acudieron al Hospital Neumológico Benéfico Jurídico en el periodo de septiembre de 2015 a marzo de 2017. Se empleó para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar y el análisis de significación estadística mediante la prueba t de student. La muestra estuvo constituida por 50 pacientes, 25 hombres y 25 mujeres.

Resultados: Las mujeres tuvieron menos exacerbaciones con una diferencia de las medias de 0,7 (IC 95 % masculino 2,4-3,1; femenino 1,6-2,5; $p=0,01$). La sensación de disnea fue mayor en los hombres, con una diferencia de las medias de 0,6 (IC 95 % masculino 2,4-3,1; femenino 1,8-2,5; $p=0,00$). En la capacidad al ejercicio según la PM6M las mujeres alcanzaron mejores porcentajes del predicho con una diferencia de las medias de 12,8 % (IC 95 % masculino 49,2-63,5; femenino 62,6-75,7; $p=0,00$).

Conclusiones: Los hombres presentan más complicaciones que las mujeres con iguales características espirométricas.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; sexo; espirometría.

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease is a respiratory problem with the highest prevalence and socioeconomic impact in the world, despite being a potentially preventable disease.

Objective: To compare clinically and functionally patients diagnosed with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease.

Methods: A descriptive study was carried out in patients with a clinical-spirometric diagnosis of severe or very severe chronic obstructive pulmonary disease, according to sex. They were assisted at the Benéfico Jurídico Neurologic Hospital from September 2015 to March 2017. It was used for the quantitative variables the mean and standard deviation and the statistical significance analysis using the student's t test. Fifty patients formed the sample, 25 men and 25 women.

Results: Women had fewer exacerbations with a means difference of 0.7 (95% CI male 2.4-3.1; female 1.6-2.5; $p = 0.01$). The dyspnea sensation was greater in men, with a means difference of 0.6 (95% CI male 2.4-3.1; female 1.8-2.5; $p = 0.00$). In the exercise capacity according to PM6M, women achieved better percentages than predicted with a means difference of 12.8% from (95% CI male 49.2-63.5; female 62.6-75.7; $p = 0.00$).

Conclusions: Men present more complications than women with the same spirometrical characteristics.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; sex; spirometry.

Recibido: 05/07/2019

Aprobado: 11/09/2019

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un padecimiento caracterizado por una limitación crónica al flujo aéreo, poco reversible, compleja, multicomponente, y progresiva que se asocia al humo del tabaco. Su presentación clínica es muy heterogénea,

los síntomas principales son la disnea, la tos y la expectoración, que puede tener exacerbaciones y es potencialmente prevenible.^(1,2,3,4,5,6)

En la Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica,⁽⁷⁾ en su edición 2017, se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo.

La EPOC es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo a pesar de ser una enfermedad potencialmente prevenible. Por su elevada frecuencia, su curso clínico progresivo y sus requerimientos asistenciales, constituye un problema médico de primer orden, siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y consumiendo elevados recursos sanitarios.^(3,8,9,10)

La reducción del flujo aéreo es la alteración funcional dominante en la EPOC, por lo que las mediciones espirométricas constituyen la herramienta principal para establecer el diagnóstico de la enfermedad, evaluar la gravedad y seguir el curso evolutivo. El valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), expresado como porcentaje del valor de referencia, es el mejor indicador de la severidad de la obstrucción del flujo aéreo. La medición del VEF1 tiene como ventajas: fácil realización, alta reproducibilidad y buena correlación con el pronóstico de la enfermedad.^(11,12,13,14,15,)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima la prevalencia de la EPOC en la población general en torno al 1 %, ^(3,16,17,18) y crece hasta el 8-10 % en los adultos mayores de 40 años. La EPOC es la tercera causa de muerte a escala mundial y quinta causa de discapacidad para 2020.^(19,20,) Por otra parte, la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad en los países desarrollados, con una tasa global de 33 por 100 000 habitantes, que se eleva a 176 por 100 000 habitantes en los sujetos mayores de 75 años.^(21,22,17)

Las proyecciones indican que las muertes por EPOC en Las Américas ascenderán a más de 400 000 en 2030. Este aumento se debe principalmente a la exposición a factores de riesgo prevenibles incluyendo el uso de tabaco, la contaminación ambiental e intramuros,^(23,24,25) las exposiciones ocupacionales y una elevada frecuencia de infecciones respiratorias de vías bajas durante la infancia, así como al envejecimiento de la población.^(4,15)

En Cuba, la EPOC es la sexta causa de muerte y el comportamiento anual describió en 2012: 275 muertes por EPOC, con una tasa ajustada anual de mortalidad de 5,96 por cada 100 000 habitantes entre los hombres y 2,94 por cada 100 000 habitantes entre las mujeres.⁽¹⁶⁾

Ante estos nuevos elementos se decidió realizar este estudio con el objetivo de comparar clínica y funcionalmente pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa y muy severa.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo en 50 pacientes adultos de más de 45 años de ambos sexos (25 hombres y 25 mujeres) con diagnóstico clínico y espirométrico de EPOC grave o muy grave que acudieron al Hospital Neumológico Benéfico Jurídico en el periodo comprendido de septiembre 2015 a marzo 2017.

Recogida de la información

Se realizó la revisión de las historias clínicas e interrogatorio a cada paciente. La categorización de los pacientes con EPOC en grave y muy grave para la muestra a investigar fue obtenida de la clasificación de gravedad de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) de 2008,⁽⁴⁾ basada en los valores obtenidos en la espirometría:

- Grave ($FEV1/FVC < 70 \%$; $30 \% < FEV1 < 50 \%$ predicho, con o sin síntomas crónicos.
- Muy grave ($FEV1/FVC < 70 \%$; $FEV1 < 30 \%$ predicho o $FEV1 < 50 \%$ predicho más insuficiencia respiratoria crónica ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$).^(25,26,27)

Los autores precisan que no se hace la comparación independiente entre los pacientes severos por una parte y los muy severos por la otra, puesto que en su experiencia se ha visto en la práctica que al entrar el paciente a estado de severo, no son tan significativas las diferencias de expresión clínica de la enfermedad con respecto al muy severo como lo son en las categorías inferiores al comparar los leves con los moderados o estos dos con los severos. Además, si se tomaran únicamente muestras de los pacientes clasificados como muy severos serían muy pequeñas, puesto que estos pacientes tienen altos índices de mortalidad y pocos acceden a completar los estudios necesarios para realizar esta investigación por la incapacidad física, sobre todo para la realización de la PM6M y las molestias y gastos que implican trasladarse al hospital en reiteradas ocasiones para realizarse las pruebas.

Para determinar los fenotipos clínicos, se aplicó la clasificación propuesta por la guía GesEPOC.^(7,13,28)

El índice paquetes-año se calculó mediante la fórmula de exposición acumulada referida por el paciente, también aplicada nacional e internacionalmente.^(6,21,29,30)

Para cuantificar las exacerbaciones se tomaron en cuenta solo aquellas que requirieron la intervención de tratamiento médico, fuese ambulatorio u hospitalizado, las cuales se

confirmaron por medio de la entrevista médica y la revisión de las historias clínicas individuales.

El grado de disnea se determinó durante la entrevista médica, aplicando la escala modificada del *Medical Research Council* (MMRC),^(4,20)

La capacidad al ejercicio se obtuvo mediante el porcentaje del predicho de metros caminados en la prueba de la marcha de los 6 min (incluida en el Índice de BODE), que se realizó en el hospital del estudio acorde a las normas nacionales e internacionales para su realización.^(31,32,33)

La prueba funcional ventilatoria (espirometría) fue realizada a la totalidad de los pacientes en el mismo hospital por un personal técnico altamente calificado con un equipo: *Datospir Touch de la firma Sibelmed con Neumotacómetro Fleisch* distribuyéndose los casos en una escala creada por los autores con los porcentajes del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) predicho para cada sexo.^(3,34,35)

Variables relacionadas con los aspectos de caracterización

Variables generales

1. Sexo: Se basó en la expresión genotípica del paciente. Variable cualitativa nominal dicotómica. Expresada en números absolutos y porcentos. Se utilizaron los intervalos de clases masculino - femenino.
2. Edad: Se utilizaron los siguientes intervalos de clases: 45-54 años., 55-64 años., 65-74 años., igual o mayor a 75 años.
3. Número de exacerbaciones al año: Cantidad de exacerbaciones de la EPOC en el año previo que requirieron la intervención de tratamiento médico, fuese ambulatorio u hospitalizado. Se utilizaron los siguientes intervalos de clases:
 - Dos o menos exacerbaciones al año.
 - Más de dos exacerbaciones al año.
4. Índice paquetes-año: Según la fórmula: Paquetes-año = (Nº cigarrillos x día)/20 x años de fumador. Se utilizaron los siguientes intervalos de clases:
menos de 5 (Leve), de 5 a 15 (Moderado), de 16 a 25 (Alto), mayor de 25 (Muy alto).

Variables relacionadas con la enfermedad

1. Grado de disnea: Según la escala de la disnea modificada del *Medical Research Council* (MMRC), basada en la limitación que produce la disnea en el paciente. Variable cuantitativa discreta. Expresada en números absolutos y porcentos. Se utilizaron los siguientes intervalos de clases:

- Grado 0: Ausencia de disnea salvo con ejercicio intenso.
 - Grado 1: Disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada.
 - Grado 2: Incapacidad para mantener el paso con personas de su edad, caminando en llano, o tener que parar a descansar al andar en llano.
 - Grado 3: Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos.
 - Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse.
2. Estado nutricional: Según el índice de masa corporal que es la relación entre el peso y la talla de un individuo. Se utilizaron los siguientes intervalos de clases:
- Bajo peso <18,5 Kg/m²
 - Normo peso 18,5 -24,9 Kg/m²
 - Sobre peso 25.0-29.9 Kg/m²
 - Obesidad ≥30 Kg/m²
 - Obesidad mórbida ≥40 Kg/m²
3. Capacidad al ejercicio: Porcentaje de los metros predichos caminado por el paciente en el test de la marcha de los 6 min. Se utilizaron los siguientes intervalos de clases: 100-80 %, 79-60 %, 59-40 %, 39-20 %, Menor o igual a 19 %.
4. VEF 1: Se utilizaron los siguientes intervalos de clases:
- VEF1: 49-40 %, VEF1: 39-30 %, VEF1: 29-20 %, VEF1: Menor o igual a 19%.

Procesamiento de la información

El análisis estadístico se realizó en el programa EPIDAT, versión 3.1. Se utilizó como medidas de resumen los valores absolutos y los porcentajes para todas las variables, para las variables cuantitativas se aplicó la media y la desviación estándar (DE). El análisis de significación estadística se realizó mediante la prueba t de student para las variables cuantitativas, con un nivel de significación (p) menor de 0,05 ($p < 0,05$). Se compararon las medias y se utilizó el intervalo de confianza (IC) de 95 %. Los resultados se expusieron en textos, tablas y gráficos.

Resultados

La distribución de los pacientes por rangos de edades según el sexo mostró en el rango entre 65 y 74 años a 14 hombres, para 56 % del total y 16 mujeres para 64 % del total de pacientes femeninas, por ello es el rango de mayor incidencia tanto para hombres como para mujeres (30 pacientes del total de 50 que constituyó la investigación). En el resto de los rangos de edad se apreció un comportamiento similar para ambos sexos y vale destacar que el rango de edad de 45 a 54 años fue el menos frecuente con solo 3 hombres (12 %) y una mujer (4 %).

La edad de comienzo en los hombres fue mas temprana, más de 50 % entre los 45 y 64 años , 32 % entre 45 y 54 años y 36 % entre 55 y 64 años, respecto a las mujeres que presentaron 2 y 15 % respectivamente.

La edad del debut de la EPOC según el sexo mostró en el rango de edad entre los 55 y 64 años a 9 hombres, para 36 % del total de pacientes masculinos y 15 mujeres para 60 % del total de pacientes femeninas, denotando mayoría femenina y siendo el rango más frecuente de diagnóstico en cualquier estadio de gravedad de la enfermedad para ambos sexos (24 pacientes del total de 50 que constituyó la investigación). El rango de edades más precóz del estudio (45-54 años), reveló que los hombres sobrepasaron a las mujeres con 8 pacientes masculinos para 32 % por 2 femeninos para 8 % respectivamente y que en menos de 65 años ambos sexos tienen similar comportamiento, pero con diagnóstico más temprano para los pacientes del sexo masculino.

La distribución de los pacientes por el número de exacerbaciones al año según el sexo; mostró que las mujeres presentaron menos exacerbaciones al año , menos de dos, 72 % vs 40 % en los hombres.

La distribución de los pacientes por grupos de acuerdo al Índice paquetes de cigarrillos consumidos al año (IPA) según el sexo mostró que el rango de muy alto fue el más representativo para ambos sexos, 88 % para ambos sexos (tabla 1).

Tabla 1 - Características generales

Variables (n=50)		Sexo			
		Masculino n=25		Femenino n=25	
		Nº	%	Nº	%
Edad (años)	45-54	3	12	1	4
	55-64	6	24	4	16
	65-74	14	56	16	64
	≥ 75	25	8	4	16
Edad diagnóstico	45-54	8	32	2	8
	55-64	9	36	15	60
	65-74	8	32	7	28
	≥ 75	0	0	1	4
Exacerbaciones por año	2	10	40	18	72
	> 2	15	60	7	28
Tabaquismo Índice paquete/año	Leve	0	0	0	0
	Moderado	1	4	2	8
	Alto	2	8	1	4
	Muy alto	22	88	22	88

El estado nutricional basado en el IMC según el sexo mostró que el grupo normo peso fue el más frecuente para ambos sexos con 11 pacientes masculinos para 44 % y 8 mujeres para 32 % y en segundo lugar el grupo de bajo peso, con 6 hombres (24 %) por 9 mujeres (36 %). No hubo diferencias entre los sexos para esta variable, $p=0,20$ (tabla 2).

Tabla 2 - Estado nutricional por IMC según sexo

IMC (n=50)	Sexo			
	Masculino n=25		Femenino n=25	
	Nº	%	Nº	%
Bajo peso	6	24	9	36
Normo peso	11	44	8	32
sobrepeso	5	20	3	12
Obesidad	2	8	5	20
Obesidad mórbida	1	4	0	0
Total	25	100	25	100

$p= 0,20$

La tabla 3 mostró que la disnea fue mas intensa (grado IV) en los hombres 28 % y 8 % en las mujeres, estadísticamente significativa, $p=0,00$; en el grado III ambos sexos tuvieron igual comportamiento y en el grado II primaron las mujeres sobre los hombres, 24 y 40 % respectivamente.

Tabla 3 - Grado de disnea según sexo

Grado de disnea (n=50)	Sexo			
	Masculino n=25		Femenino n=25	
	Nº	%	Nº	%
I	4	16	5	20
II	6	24	10	40
III	8	32	8	32
IV*	7	28	2	8
Total	25	100	25	100

* $p=0,00$

La tabla 4 muestra la distribución de los pacientes en función de la capacidad al ejercicio según el sexo, las mujeres caminaron 36 % y los hombres 52 % en el grupo entre 60 y 79, y en el de 80 al 100, 20 % las mujeres y 8 % los hombres, estadísticamente significativas $p=0,00$.

Tabla 4 - Capacidad al ejercicio en la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) según el sexo

Capacidad al ejercicio (n=50)	Sexo			
	Masculino n=25		Femenino n=25	
	Nº	%	Nº	%
20-39	3	12	0	0
40-59	11	44	7	28
60-79	9	36	13	52
80-100	2	8	5	20
Total	25	100	25	100

$p=0,000$

La tabla 5 muestra el VEF1 en la espirometría según el sexo y se observó que en el rango de 40 al 50 % del predicho presentó 14 hombres (56 %) y 15 mujeres (60 %), es decir, que coincidieron el mayor número de pacientes para ambos sexos en dicho rango, 29 pacientes del total de 50 que constituyó la investigación. En el rango de VEF1 de 30 al 39 % del predicho estuvieron exactamente igual hombres y mujeres. En el análisis de esta variable no hubo diferencia entre los sexos, $p:0,84$.

Tabla 5 - VEF1 según sexo

Capacidad al ejercicio (n=50)	Sexo			
	Masculino n=25		Femenino n=25	
	Nº	%	Nº	%
0-19	1	4	2	3
20-29	5	20	3	12
30-39	5	20	5	20
40-50	14	56	5	60
Total	25	100	25	100

$p=0,84$

Discusión

Los resultados de esta investigación en relación a la distribución de los pacientes por rangos de edades según el sexo coinciden con la mayoría de los estudios de EPOC en la literatura nacional e internacional, aún cuando dichos trabajos no fueron exclusivamente realizados en pacientes con los niveles de severidad grave y muy grave. En la investigación de *Torres y otros*,⁽³¹⁾ con EPOC confirmada por espirometría pero sin discriminar el grado de severidad, la edad media para los hombres fue 67 años y 63 años para las mujeres.

El estudio del Hospital Universitario Central de Asturias en España,⁽³²⁾ la edad media en los hombres fue 71,88 ($\pm 11,22$ años) y las mujeres 62,85 ($\pm 11,34$). En otros estudios realizados en varios hospitales de distintas ciudades de España, la edad tanto de hombres como mujeres fue entre 60 y 70 años.

Un artículo del Hospital Reina Sofía en España que no hizo la comparación por sexo ni grado de severidad mostró una media de edad de los pacientes con EPOC similar a la obtenida en esta investigación.⁽³⁴⁾

En el estudio realizado en Santiago de Cuba por *Legrá y otros*,⁽¹⁴⁾ la edad media estuvo entre 50-59. Otros autores encontraron el mayor número de pacientes con EPOC en el rango de edad de 60 a 69 años.⁽³⁶⁾

En el grupo de edad menor de 50 años es menos frecuente la enfermedad en sus formas graves y muy graves, porque es con el transcurso del tiempo que evolucionan a esta forma. Por otra parte, la cantidad de pacientes ubicados en el grupo de más de 75 años también es pequeña puesto que son estadísticamente escasos en la mayoría de los estudios consultados debido a altos índices de mortalidad, presencia de comorbilidades que constituyen criterios de exclusión, incapacidad física y la imposibilidad de completar las pruebas necesarias para este estudio.

Los hombres tuvieron un diagnóstico más temprano de la enfermedad que las mujeres lo cual puede deberse a la mayor percepción en la comunidad médica del riesgo de padecer EPOC en el sexo masculino, permitiendo hacer los diagnósticos más tempranamente en el hombre pero que predisponen al infradiagnóstico de EPOC en la mujer.^(17,19,21,24) Esta tendencia a diagnosticar a los hombres que llegan a consulta con síntomas sugestivos de la enfermedad de forma más rápida se basa en la tendencia establecida de que existe en el mundo una mayor prevalencia de EPOC en el sexo masculino, lo cual está validado por varios estudios poblacionales, *Johannessen*⁽⁴¹⁾ en Noruega, encontró una prevalencia de EPOC en la edad adulta de 8,6 % en hombres y 3,6 % en mujeres o *Tzanakis* y otros⁽⁴²⁾ en Grecia, donde la muestra fue cuidadosamente elegida por edades y sexo como representativa de la población, y los hombres tuvieron una prevalencia de 11,6 % frente a las mujeres con 4,8 %, también la prevalencia en Asia fue mayor en hombres que en mujeres con 16,4 % frente al 5,0 %, respectivamente.⁽⁴³⁾ Pero otros resultados no pueden ser un dogma o una regla puesto que no está totalmente confirmado que el sexo masculino tiene una prevalencia de EPOC considerablemente superior a la mujer, sobre todo en los últimos años donde el aumento del hábito tabáquico aumentó en las mujeres. Ejemplos que demuestran el infradiagnóstico en el sexo femenino serían: el estudio EPI-SCAN de 2012, un estudio epidemiológico-observacional realizado en 11 centros españoles en la población general comprendida entre los 40 y 80 años de edad con 3802 participantes (2005 mujeres y 1797 hombres), que determinó por encuestas realizadas, menos nivel de estudios a aplicados a las mujeres respecto a los hombres ($p < 0,05$) y el Infradiagnóstico fue 1,27 veces más frecuente en mujeres (86,0 %) que en hombres (67,6 %) ($p < 0,05$). En similar sentido, *Miravittles* y otros,⁽⁴⁴⁾ en 2006, demostraron que existe un sesgo diagnóstico en atención primaria, con el diagnóstico de la EPOC entre hombres y mujeres, infravalorándose, en igualdad de síntomas, a las mujeres.

Se tomó como referencia dos agudizaciones al año puesto que es la cantidad a partir de la cual se habla de paciente agudizador de forma general para la ATS/ERS/SEPAR y es el punto de referencia para la mayoría de las investigaciones revisadas.

Los autores no encontraron en la literatura estudios previos que comparen la incidencia de exacerbaciones en las formas grave y muy grave de la enfermedad según el sexo.

En el estudio de *Espinoza* y otros,⁽⁴⁷⁾ 32,1 % de los pacientes había reportado tener 1-2 agudizaciones el año previo a la entrevista y 29,1 % más de dos agudizaciones, lo que refleja que estos episodios son frecuentes en pacientes con EPOC, y se relacionan con la gravedad de la misma. En el reporte de *Van den Bemt L* y otros⁽⁵¹⁾ se reportó historia de

exacerbaciones en 35,9 %. De manera similar, *Legrá y otros*⁽¹⁴⁾ y *Cano Lucena y otros*⁽⁵²⁾ investigó en pacientes hospitalizados y coincidió con este estudio en que en los EPOC grave y muy grave, presentaron un alto porcentaje de exacerbaciones pero sin comparar según el sexo.

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 con EPOC de cualquier grado de severidad 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.⁽¹⁷⁾ También se sabe que, una vez ingresadas, su supervivencia es mejor, salvo que requieran ingreso en cuidados intensivos para recibir soporte ventilatorio, donde su mortalidad es mayor.⁽³⁰⁾

Es unánime el criterio de que los pacientes que padecen EPOC grave y muy grave, son los que mayor índice de tabaquismo acumulado presentan. Un estudio anterior de pacientes con EPOC según el sexo en España por *Almagro y otros*⁽³¹⁾ en 2010 donde la mayoría de los pacientes eran grave y muy grave obtuvo un IPA mayor de 25 paquetes año en 31,9 % de los hombres y 33 % de las mujeres.

Connett⁽⁴⁰⁾ en 2003 en una muestra bien extensa de pacientes con EPOC en general, también encontró un IPA mayor de 25 en 20,2 % de los hombres por 16,1 % en las mujeres. De igual forma *Torres y otros*⁽⁴¹⁾ en el 2007 con una muestra de 50 hombres e igual número de mujeres encontró un IPA mayor de 25 en 27 de los hombres por 28 mujeres ($p < 0,001$).

Dichos resultados apoyan la temática de que la mujer está alcanzando al hombre en los niveles de consumo de tabaco y que en ciertas poblaciones puede incluso superarlos. Esta investigación mostró que tanto hombres como mujeres tienen altos índices de tabaquismo, lo cual no es una sorpresa puesto que está demostrado que el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para enfermar de EPOC y lógicamente para terminar en los grados de mayor deterioro de la función ventilatoria.

Los resultados estado nutricional basado en el IMC según el sexo son probablemente los de más consenso con investigaciones anteriores, por ejemplo publicaciones como la de *Torres* de 2009, en un estudio de pacientes fallecidos por EPOC según el sexo; que se encontraban en estadios avanzados de severidad de la enfermedad las medias del IMC fueron de 26 +5 para los hombres y 23,7 +5 para las mujeres con una ($p = 0,03$),⁽³¹⁾ es decir, que estaban en rangos de normopeso y bajo peso. De igual forma en el estudio publicado por *Almagro y otros*⁽³¹⁾ en 2010, en pacientes hospitalizados en España, los hombres presentaron una media de IMC de 26,9 +5,2 y las mujeres 26,9 +5. También *Ancochea y otros*,⁽¹⁷⁾ en 2012,

comparó 272 hombres con 114 mujeres con EPOC, sin discriminar en grados de severidad y obtuvo un IMC de $28,0 \pm 4,7$ para el sexo masculino y $27,8 \pm 5,0$ para las mujeres ($p=0,6$). *Montes de Oca* y otros,⁽⁴⁵⁾ en el estudio PLATINO en varias ciudades del continente americano en 2010, también agrupó a la mayoría de los pacientes con EPOC de ambos sexos en las categorías de bajo peso y normo peso con un 27,4 % vs. 10 % con sobrepeso. *Torres* y otros⁽⁴³⁾ en su estudio del 2007 con una muestra muy similar en cantidad a esta investigación, con 52 hombres y 52 mujeres obtuvo una media del IMC para los hombres de 28 y una de 25 para las mujeres.

Existe la hipótesis de que la desnutrición proteico-energética o el bajo peso en los pacientes con EPOC se debe a un metabolismo excesivo con alto consumo de calorías para mejorar la oxigenación sanguínea y a la destrucción muscular. Un equipo del Instituto de Investigación del Hospital del Mar, en Barcelona, realizó un estudio en 2011, en el que demostró que los pacientes con EPOC grave no presentan fenómenos de destrucción muscular hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, sobre todo cuando aún se preserva una buena masa muscular.⁽⁴⁶⁾ El citado equipo, coordinado por *Barreiro*, demostró que “en los casos graves de la enfermedad sin pérdida de masa muscular no se ha observado ningún indicador de destrucción de la musculatura, ni signos avanzados de apoptosis”. Se obtuvieron muestras para biopsias de músculos respiratorios y de las extremidades inferiores de cada paciente y se analizaron a partir de cuatro marcadores de apoptosis encontrando que no había diferencias entre el número de núcleos en fase de apoptosis en los músculos respiratorios y periféricos de los enfermos de EPOC graves respecto al grupo de control. Es decir, el hecho de padecer EPOC no hace necesariamente que haya más destrucciones musculares ni bajos valores del IMC como refieren algunas literaturas.

La distribución de los pacientes en función del grado de disnea según el sexo mostró que los hombres presentaron mayor grado de disnea que las mujeres estos resultados, no coincide con varios estudios previos de la literatura internacional,^(14,24) por ejemplo, en el estudio de *Dowson* y otros,⁽⁴⁹⁾ las mujeres con EPOC muestran grados de disnea más elevados que los hombres. Aunque este estudio no se refirió únicamente a los grados más severos de la enfermedad. Y esto pudiera ser diferente en dichos estadíos, como lo representó la investigación de *B. Lamprecht* en Austria, en 2013 con un estudio multicéntrico, donde la muestra en general reflejó mayor grado de disnea por la escala de la MMRC para las mujeres (OR 1,74, 95 % CI 1,59-1,90; $p,0.0001$); sin embargo en los grados III y IV de severidad no hubo diferencias significativas según el sexo, obteniendo altos grados de disnea en esta escala en 88 % de las mujeres por 91 % de los hombres.

La disnea es uno de los síntomas fundamentales de la EPOC, y es el síntoma por el que consultan los pacientes con mayor frecuencia.⁽⁷⁾ Un estudio previo planteaba que para igual grado de obstrucción bronquial, las mujeres expresan un grado mayor de disnea.⁽⁴³⁾ Según datos aportados por *Torres y Casanova* en 2007,^(48,50) se indica que para el mismo grado de obstrucción bronquial, las mujeres refieren una disnea mayor y 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 plantean que otros factores más allá de los fisiológicos tienen un impacto importante en esa disnea.

En el estudio publicado en la Revista de Patología Respiratoria por *Mayoralas* y otros⁽⁵³⁾ se describen las características clínicas y sociodemográficas de una muestra muy significativa de mujeres españolas con EPOC (1,732 pacientes) reclutadas en las consultas de Neumología de varios centros españoles. Esta población femenina presentaba un elevado grado de disnea (46,9 % de las pacientes tenían una puntuación entre 3-5 en la escala Medical Research Council).

Un estudio donde si se tomaron en cuenta la estratificación de los pacientes con EPOC según el nivel de gravedad por cada sexo fue el de *Montes de Oca* y otros⁽⁴⁵⁾ de 2009 que arrojó que los pacientes con EPOC grave y muy grave presentaron los grados III y IV de la escala MRC en 62,2 % de las mujeres por solo 27,1 % de los hombres.

Esta discrepancia de resultados en los estudios se puede deber a que la disnea puede ser percibida de forma diferente por pacientes con igual grado de obstrucción bronquial, además de no correlacionarse enteramente con medidas de función pulmonar como la espirometría. Esta discordancia con algunos parámetros funcionales se explica porque en su génesis y evolución coexisten factores fisiológicos, ambientales, sociales y psicológicos. Este último aspecto es más evidente en fases de mayor gravedad de la EPOC, donde son más prevalentes los trastornos de ansiedad, la depresión y la somatización, lo que lleva a los pacientes a mostrar importantes oscilaciones en su valoración de la disnea.

En este estudio durante el interrogatorio se persivió un mayor grado de preocupación por los pacientes masculinos que veían limitadas sus actividades cotidianas por la disnea en mayor embergadura que las mujeres, pues ellos, acostumbraban a realizar actividades con mayor carga de esfuerzo físico, como hacer las compras del hogar a largas distancias, e incluso algunos trabajaban fuera de casa y tuvieron que abandonar esas actividades, lo cual repercutió de forma marcada en su percepción de limitación, mientras que las mujeres eran en su mayoría jubiladas, amas de casa, dedicadas a labores con menor carga física, que de

forma esporádica se sometían a ejercicios físicos intensos y por eso no notaban limitación de sus actividades por la disnea.

La comparación de sintomatología en los pacientes con EPOC es compleja. Por un lado, no existen demasiados trabajos dedicados a la epidemiología de síntomas y por otro, los parámetros empleados en las investigaciones revisadas son diferentes: los grupos de edad no coinciden, otros utilizan solo varones o los tamaños muestrales en algunas ocasiones son escasos.

La distribución de los pacientes en función de la capacidad al ejercicio en la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) según el sexo reflejó que las mujeres con EPOC grave y muy grave caminaron más en la PM6M que los hombres ya que tanto en el grupo de los que caminaron entre 60 y 79 % del predicho como los del 80 al 100 % del predicho primaron las mujeres: 9 (36 %) hombres vs 13 (52 %) mujeres y 2 (8 %) hombres vs 5 (20 %) mujeres respectivamente. No hubo pacientes en el rango de 0 a 19 % del predicho en ninguno de los sexos. La media del por ciento de metros caminados en la PM6M para el sexo masculino fue de 56,4 (DE±17,4) con IC: 49,2-63,5 y para el femenino fue de 69,2 (DE±15,9) con IC: 62,6-75,5 con una diferencia de las medias de 12,8 y una $p=0,00$ por lo cual si hubo diferencias estadísticamente significativas, siendo las féminas las que tuvieron mejores resultados en la prueba.

Los resultados de esta investigación difieren con muchos de los estudios de EPOC en la literatura nacional e internacional.^(19,29,30,39) Torres y otros⁽⁴³⁾ en España y Estados Unidos reflejaron mayor cantidad de metros caminados por los hombres respecto a las mujeres, de igual forma lo obtuvieron Torres y otros⁽⁴³⁾ y Celli y et al⁽¹¹⁾ en 2005 pero ninguno de estos trabajos evaluaron únicamente a los pacientes grave y muy grave, sino a todos los grados de severidad en conjunto.

Sin embargo, Cote⁽⁵⁴⁾ en 2006 encontró un por ciento del predicho caminado en la PM6M de 70 %±28 para los hombres y 79 %±23 para las mujeres, ($p:0,0001$), es decir que obtuvo mejores valores de la PM6M en las mujeres al igual que este trabajo.

Se usó por los autores el por ciento del predicho de metros caminados en vez de los valores absolutos en metros, pues consideró más representativo el valor en por ciento del predicho para su ecuación de referencia que un número en metros más “frío” que no ejemplifica cuan lejos o cerca se quedó el paciente de lo que debía caminar en esta prueba, además, exponer un simple número de metros caminados no permite comparar con otros pacientes de forma fidedigna. Por ejemplo la paciente “A” caminó X metros y el paciente “B” caminó N metros, y si X es mayor que N el lector interpretaría que la paciente “A” tiene mejor capacidad al

ejercicio por caminar más metros en la PM6M pero pudiera ser que como las ecuaciones de referencia de valores normales de la PM6M toman en cuenta la talla, edad y peso; la paciente “A” al ser por ejemplo más alta tendría sancadas mayores y con menos pasos caminaría más metros que el sujeto “B” más pequeño, por tanto, para la paciente “A” caminar esos X metros fue más fácil, que para el sujeto “B”, pero ella pudo haber quedado en menor por ciento de su predicho que el sujeto “B”, que por ser más pequeño caminó menos metros pero alcanzando valores más cercanos a su predicho.

El objetivo de los autores al incluir la variable VEF1 en la investigación fue comparar dentro de las categorías de severo y muy severo los niveles de obstrucción para cada sexo, lo permite subdividir aún más la severidad de la obstrucción, para tomar conductas terapéuticas individualizadas disminuir el riesgo de exacerbaciones, hospitalización, costo de tratamiento, nivel de incapacidad y riesgo de muerte.

La investigación de *Ancochea* y otros⁽¹⁷⁾ de 2013 en pacientes con EPOC sin discriminar en grado de severidad, se reflejó que las mujeres presentaron mejores porcentos del VEF1 predicho que los hombres, al igual que en el trabajo de *Fukuchi* y otros⁽⁵⁴⁾ en Japón, la obstrucción de la vía aérea fue significativamente mayor en hombres que en mujeres, pero ese estudio solo tuvo un 6 % de su muestra en los estadios grave y muy grave. A modo general puede encontrarse mucha disparidad de resultados en este aspecto al revisar la literatura, por lo cual es difícil llegar a conclusiones en esta comparación.

Al comparar clínica y funcionalmente a los pacientes con diagnóstico de EPOC severa y muy severa según el sexo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, el fenotipo clínico, el estado nutricional, el índice paquetes año y el grado de obstrucción en la espirometría según el sexo. Si hubo diferencias en la edad del diagnóstico siendo más tempranamente diagnosticados los hombres. Las mujeres tuvieron menos exacerbaciones, la sensación de disnea fue mayor en los hombres y en la capacidad al ejercicio según la PM6M las mujeres alcanzaron mejores porcentos del predicho.

Referencias bibliográficas

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016[acceso: 10/11/2014]:6-10. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>

2. Organización Panamericana de la Salud. Sistema de información regional de mortalidad 2014[acceso: 10/11/2014]. Disponible en: <http://www.paho.org/ncds>
3. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Factsheet N°315. Geneva: World Health Organization; 2013[acceso: 12/03/2016]. Disponible en: <http://bit.ly/1nytnII>
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014[acceso: 10/11/2016]. Disponible en: <http://bit.ly/1qucRLp>
5. Organización Panamericana de la Salud. Informe sobre Control del Tabaco para la Región de las Américas. Washington D.C. OPS; 2013[acceso: 10/11/2014]. Disponible en: <http://bit.ly/1r1SO1B>
6. Jiménez Ruiz CA, De Granda Orive JI, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, De Higes Martínez E, Pascual Lledó JF, *et al.* Normativa sobre tratamiento del tabaquismo en pacientes hospitalizados. Arch Bronconeumol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.11.004>
7. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, *et al.* Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2017;53(6):324-35.
8. Almagro P, Sangil A, Custardoy J, San Román Terán C, Martín Escudero JC, Díez Manglano J, *et al.* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Los tiempos están cambiando? Rev Clin Esp. 2013;213:152-7.
9. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, *et al.* Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 2013;309:2353-61.
10. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Arch Bronconeumol. 2017;53:128-49.
11. Celli BR, Locantore N, Tal-Singer R, Riley J, Miller B, Vestbo J, *et al.* Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. Eur Respir J. 2018;51:1702146.
12. Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Mullerova H, *et al.* For the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characteristics, stability and outcomes of the GOLD 2011 copd groups in the ECLIPSE cohort. Eur Respir J. 2013;42:636-42.

13. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria CF, 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.
14. Legrá N, Grave de Peralta YT, Riverón I, del Campo E, Silvera S. Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *MEDISAN.* 2014;18:1274.
15. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347-65.
16. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Cuba. 2018. La Habana 2018. ISSN 0574-6132.
17. 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.
18. Calle M, Alcázar B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez JM, Fuentes M, *et al.* Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2017;12:417-26.
19. Aryal S, Enrique Díaz Guzmán E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Transl Res.* 2013;162:208-18.
20. Gutiérrez SA, Domínguez A, Valenzuela A. Eficacia de los criterios clínicos y factores de riesgo en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Int Mex.* 2014;30:247-56.
21. 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.
22. Aryal S, Díaz-Guzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J COPD.* 2014;9:1145-54.
23. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10: 24.
24. Conté JE, Murria RP, Buist AS, Robert A, Wise RA, Lindgren PG, *et al.* Changes in smoking status affect women more than men: results of the lung health study. *American Journal of Epidemiology.* 2003. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg083>

25. Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R, *et al.* A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:259-71.
26. Matkovic Z, Miravitlles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med.* 2013;107:10-22.
27. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:128-49.
28. López Campos JL, Asensio Cruz MI, Castro Acosta A. Results from an Audit Feedback Strategy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease In Hospital Care: A Joint Analysis from the AuDIPOC and European COPD Audit Studies: *Plos One* 2014; 9: e110394.
29. de Torres CG, Cote MV, Lopez C, Casanova O, Díaz JM, Marine V. *et al.* A. Aguirre-Jaime and B.R. Celli: Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(3):528-35.
30. Enríquez Rodríguez AI. Diferencias entre hombres y mujeres con enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en las consultas externas de neumología. *Arch Bronconeumol.* 2014;57:26-4.
31. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *P. Respiratory Medicine.* 2010;104:253-59.
32. Arenas de Larriva L, Caballero Ballesteros N, Pascual Martínez L, Sánchez Osuna, LM. Resultados en calidad asistencial de la hospitalización de la exacerbación grave de la EPOC en un hospital de tercer nivel y comparativa con dos hospitales comarcales. artículo original. *Rev Esp Patol Torac.* 2016;28(4)192-7.
33. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciurba F, Casaburi R, *et al.* COPD Biomarker Qualification Consortium. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1483-93.
34. Gutierrez Veloz O. Caracterización epidemiológica, clínica y espirométrica de pacientes con EPOC en el Policlínico Docente Centro de Santi Spíritus. 2007. Disponible en: <http://www.monografias.com>
35. Venero Fernández SJ. Epidemiología y estrategia para manejo de las enfermedades respiratorias crónicas en Cuba. Taller de intercambios de experiencias en materias de

cuidados integrales al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La Habana del 23 al 27 de noviembre de 2015.

36. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, McCormack MC, Peng E, Pierre-Louis S, *et al.* Effects of Allergic Phenotype on Respiratory Symptoms and Exacerbations in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:187-92.

37. Gruenberger JB, Vietri J, Keininger DL, Mahler DA. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:937-44.

38. Martín Palmero Á, Castro Alija MJ, Gómez Candela C. Evaluación y tratamiento nutricional en el paciente con EPOC. *Monogr Arch Bronconeumol.* 2017;3:218-27.

39. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Farooqi AO, McCauley DI, *et al.* Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest Medline.* 2012;141:1216-23.

40. de Vries K, Booji H, Goei JT. Hyperreactivity of the bronchial tree to drugs, chemicals and physical agents. In: Orié NJM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis II.* Assen, the Netherlands: Royal Van Gorcum, 1964.

41. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *int j tuberc lung dis.* 2005;9(8):926-32.

42. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest.* 2004;125:892-900.

43. de Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A, Aguirre Jaime A, R Celli B. COPD heterogeneity: Gender differences in the multidimensional BODE index. *International Journal of COPD.* 2007;2(2):151-55.

44. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, Montemayor T, Gobartt E, Martín A, *et al.* Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respiratory Medicine.* 2006;100:1973-80.

45. Montes de Oca, Tálamo C, Halbert RJ, Perez Padilla, R López MV, Muiño A *et al.* Health status perception and airflow obstruction in five American Cities. The PLATINO study. *Respir Med.* 2008;102:624-50.

46. Barreiro E, Ferrer D, Sánchez F, Minguella J, Marín Corral J, Martínez Llorens J, *et al.* Inflammatory cells and apoptosis in respiratory and limb muscles of patients with COPD. *J Appl Physiol.* 2011;111(3):808-17.

47. Espinosa MJ, Peña C, Soto EJ, Jareño J, Miravittles M. Variabilidad de los síntomas respiratorios en la EPOC grave. Arch Bronconeumol. 2012;48:37.
48. Van den Bemt L, Smeele IJM, Kolkman M, Grol R, van Weel C. Low body mass index, airflow obstruction, and dyspnea in a primary care COPD patient population. Primary Care Respiratory Journal. 2010;19:118-23.
49. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. High resolution computed tomography scanning in alpha 1 antitrypsin deficiency, relationship to lung function and health status. Eur Resp J. 2001;17:1097-104.
50. 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.
51. 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;8:169;18.
52. Mayoralas Alises S, Díaz Lobato S, Antón E, Ribera X, Unzueta I, Martín A. Características clínicas y sociodemográficas de mujeres diagnosticadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en España: estudio ECME. Rev Patol Respir. 2016;19:3-10.
53. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, *et al*; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:44-52.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.