

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA: DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES

MARÍA SOLEDAD RODRÍGUEZ-PECCI, JAVIER DE LA FUENTE-AGUADO, JAVIER MONTERO-TINNIRELLO, ANA B. SANJURJO-RIVO, PAULA SÁNCHEZ-CONDE, FRANCISCO J. FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Povisa, Vigo, España*

**Resumen** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha aumentado su prevalencia en el sexo femenino. Los casos de mujeres se describen como más sintomáticas. A pesar de que la EPOC se ha vinculado a elevado riesgo cardiovascular, hay pocos estudios sobre diferencias por sexo. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la influencia del sexo sobre calidad de vida y síntomas, tratamiento, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular (ECV) en una población de pacientes con EPOC. En este estudio prospectivo observacional de corte transversal, se incluyeron pacientes con EPOC ingresados consecutivamente entre el 1 de septiembre de 2008 al 1 de marzo de 2010. Se registraron edad, sexo, hábito tabáquico, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular, tratamiento y gravedad de la EPOC. Se midió índice tobillo-brazo (ITB) y se realizó Euroqol-5D. Se incluyeron 246 pacientes (195 hombres). Los hombres fueron más ex fumadores (68.7% vs. 15.7%,  $p < 0.001$ ), tuvieron un VEF1 menor ( $48.7\% \pm 15.7$  vs.  $58.2\% \pm 10.9$  de teórico,  $p < 0.001$ ) y mayor frecuencia de cardiopatía isquémica (16.4% vs. 5.9%,  $p = 0.04$ ). Las mujeres presentaron más prevalencia de EPOC sin exposición al tabaco (64.7% vs. 7.2%,  $p < 0.001$ ), más síntomas de ansiedad y depresión ( $p = 0.004$ ) e ITB alterado en menor frecuencia (20% vs. 41.6%,  $p = 0.01$ ). Concluimos que hubo diferencias en la EPOC en relación al sexo, con compromiso pulmonar y cardiovascular más grave en hombres y más síntomas de ansiedad y depresión en mujeres.

**Palabras clave:** EPOC, sexo, diferencias, cardiovascular

**Abstract** *Chronic obstructive pulmonary disease: differences between men and women.* Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has increased its prevalence in females. Women have been described as more symptomatic. There are few studies considering gender differences in COPD. The aim of our study was to determine the influence of gender on quality of life, symptoms, treatment, risk factors and cardiovascular disease in a population of patients with COPD. In this prospective observational cross-sectional study, the included COPD patients were consecutively admitted between September 1, 2008 to March 1, 2010. We registered age, sex, smoking history, risk factors and cardiovascular disease, treatment and severity of COPD. We measured ankle-brachial index (ABI) and performed EuroQol-5D. Two hundred forty six patients were included (195 men). There were more former smokers among men (68.7% vs. 15.7%,  $p < 0.001$ ), men had a lower FEV1 ( $48.7\% \pm 15.7$  vs.  $58.2\% \pm 10.9$  of theoretical,  $p < 0.001$ ) and higher frequency of ischemic heart disease (16.4% vs. 5.9%,  $p = 0.04$ ). Women showed a higher prevalence of COPD without exposure to smoke cigarette (64.7% vs. 7.2%,  $p < 0.001$ ), more symptoms of anxiety and depression ( $p = 0.004$ ) and less frequently altered ABI (20% vs. 41.6%,  $p = 0.01$ ). There were differences in COPD with respect to sex with more severe pulmonary and cardiovascular disease in men and more symptoms of anxiety and depression in women.

**Key words:** COPD, sex, differences, cardiovascular

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa actualmente una de las principales causas de morbilidad en la población mundial: en 2001 ocupaba la quinta causa de muerte en el mundo y se espera que ascienda al tercer lugar en 2020. Tanto en toda Europa como en España la prevalencia se sitúa entre el 5 y 9%<sup>1-5</sup>.

Clásicamente se ha relacionado a esta enfermedad con el sexo masculino, pero en las últimas dos décadas la incidencia y prevalencia ha aumentado especialmente en las mujeres<sup>6-9</sup>. Diferentes estudios han sugerido que el sexo femenino es más susceptible al efecto nocivo del tabaco y factores tóxicos ambientales con un debut más temprano y una enfermedad más grave<sup>10</sup>.

Asimismo, las mujeres con EPOC se describen como más sintomáticas con menor capacidad funcional y peores resultados en las escalas de calidad de vida, mayor utilización de los servicios de salud y una respuesta diferente al tratamiento<sup>11-13</sup>.

Recibido: 5-VIII-2011

Aceptado: 3-IV-2012

**Dirección Postal:** Dra. María Soledad Rodríguez-Pecci, Salamanca 5, CP 26211, Vigo, Pontevedra, España  
Fax:(34-98) 6421439 e-mail:ssrodriguez78@live.com.ar

Los pacientes con EPOC duplican o triplican el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, ya que tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo y eventos cardiovasculares que, en diversos estudios, se ha asociado con la gravedad de la afectación pulmonar<sup>14-20</sup>. Sin embargo, en la literatura hay pocos estudios que se focalicen sobre la enfermedad cardiovascular (ECV) considerando las diferencias por sexo<sup>21-23</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la influencia del sexo sobre las características generales, calidad de vida, síntomas asociados, tratamiento, factores de riesgo y ECV en una población de pacientes hospitalizados con EPOC.

## Material y métodos

Este estudio prospectivo transversal fue llevado a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Povisa, un hospital privado de tercer nivel. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EPOC en base a criterios de la guía GOLD en forma consecutiva según el orden de ingreso a nuestro servicio, considerando cualquier motivo de consulta durante el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2008 hasta el 1 de marzo de 2010. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico, hábito tabáquico, factores de riesgo cardiovascular asociados como hipertensión arterial (HTA), diabetes (DM), dislipemia, obesidad; presencia de ECV confirmada considerando cardiopatía isquémica, claudicación intermitente, ictus, aneurisma de aorta; tratamiento farmacológico y gravedad de la EPOC de acuerdo a la guía GOLD. Adicionalmente, se efectuó la comparación de la definición de EPOC utilizando como criterio el límite inferior de la normalidad (LIN) y se comparó las características de los pacientes incluidos y excluidos en base a esta definición.

En situación de estabilidad clínica se obtuvo muestra de sangre para determinación de glucemia, perfil lipídico, hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva, fibrinógeno y muestra de orina aislada para determinar microalbuminuria.

Se efectuaron las siguientes mediciones: índice tobillo-brazo (ITB), peso (kg), talla (m), índice de masa corporal (IMC) (kg/talla<sup>2</sup>) y en pacientes sin ECV conocida cálculo del riesgo CV con la tabla SCORE.

Se valoró la calidad de vida y síntomas asociados a través de Euroqol-5D en su versión descriptiva.

El diagnóstico de EPOC y su gravedad fueron establecidos en base a valores de espirometría pos broncodilatador definidos en la Guía GOLD. Se consideró exacerbación de EPOC cuando se constataba un aumento de la tos, disnea o secreciones respiratorias sin hallarse infiltrado en la radiografía de tórax y que requería un cambio en el tratamiento del paciente<sup>24</sup>. El criterio de LIN para definir EPOC se realizó en base LIN de VEF1/CVF obtenido en base a la fórmula de la CECA<sup>25</sup>. El hábito de fumar fue cuantificado por el número de paquetes/año calculado según lo siguiente: número de cigarrillos diarios/20 x años de tabaquismo<sup>26</sup>. La HTA fue definida por: a) valores de presión arterial mayores a 140/90 mm Hg tomados en 3 o más oportunidades distanciadas en el tiempo con el paciente en reposo o b) por el antecedente de tratamiento con fármacos antihipertensivos<sup>27</sup>. La DM fue definida por: a) glucemias en ayunas mayores a 126 mg% en 2 o más oportunidades, b) por la presencia de hbA1c  $\geq$  6,5%

o c) por el antecedente de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina<sup>28</sup>. La presencia de dislipemia fue definida por: a) cifras séricas de colesterol total mayores a 240 mg/dl, LDL mayor a 160 mg/dl y/o triglicéridos mayores a 150 mg/dl o b) el antecedente de recibir medicación hipolipemiante<sup>29</sup>. La obesidad fue definida por un IMC mayor a 30<sup>30</sup>. Se denominó enfermedad cardiovascular confirmada a la presencia de las siguientes patologías: cardiopatía isquémica (CI) definida por criterios clínicos y enzimáticos y/o por el relato clínico de angor con o sin exámenes complementarios (electrocardiograma, enzimas cardíacas); aneurisma de aorta, definido a partir de estudios por imagen (TAC toraco-abdominal o ecocardiograma, ecografía abdominal); arteriopatía periférica, considerada ante la existencia de un ITB patológico (0.91-1.3) con o sin claudicación intermitente valorada por el Cuestionario de Edimburgo<sup>31</sup> o ante la presencia de estudios de imágenes compatibles (ecodoppler, arteriografía); accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (ACV o AIT), definidos por clínica correspondiente más imágenes de sistema nervioso central en el caso de ACV, o por el antecedente relatado más hallazgos secuelares compatibles en el examen físico. En los pacientes sin enfermedad CV previa se estimó el riesgo vascular a 10 años en base al valor obtenido en la escala SCORE utilizando los valores correspondientes a zonas de bajo riesgo<sup>32</sup>.

El ITB fue realizado con esfigmomanómetro aneroide y doppler de 8 MhzHuntleigh Modelo MD2/SD2 (*Healthcare*). Para su cálculo, se realizó la razón entre dos valores: el denominador correspondía a la máxima presión sistólica en miembros superiores y el numerador correspondía a la máxima presión sistólica pedia y/o tibial posterior tomada en ambos miembros inferiores. Se calculó el ITB para ambos miembros y se eligió el más bajo como representativo. Se establecieron 5 categorías: enfermedad arterial periférica severa (ITB < 0.4), enfermedad arterial periférica moderada (ITB 0.4-0.69), enfermedad arterial periférica leve (ITB 0.7-0.9), normal (ITB 0.91-1.3) y arterias no compresibles (ITB > 1.3)<sup>33-35</sup>.

La calidad de vida y síntomas asociados se valoró mediante el cuestionario Euroqol 5D en su versión descriptiva, cuestionario europeo validado al idioma español. Consta de dos partes, una primera que describe el estado de salud en 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor o malestar y ansiedad y depresión). El entrevistado debe elegir para cada una de ellas entre tres niveles de gravedad que describan su estado de salud "en el día de hoy": "sin problemas": 1, "algunos/moderados problemas": 2, "muchos problemas": 3. La segunda etapa comprende una escala visual analógica (EVA), vertical de 20 cm de longitud, graduada de 0 a 100 y con los rótulos "peor estado de salud imaginable" y "mejor estado de salud imaginable" en las puntuaciones 0 y 100, respectivamente. Se debe marcar una línea desde el 0 hasta el nivel que mejor indique su estado de salud "en el día de hoy"<sup>36-38</sup>.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se expresaron como medias, desviaciones estándar o como mediana, dependiendo de si tenían o no distribución normal. La normalidad de las variables numéricas se estudió con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las medias de 2 grupos se compararon con la prueba de la t de Student. Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de Chi-cuadrado de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher cuando estuviese indicado, estimando .R con IC de 95%. La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de Spearman, dependiendo del carácter continuo o discreto de los datos. Se realizó regresión logística binaria multivariante para controlar variables de confusión

o interacción. El ajuste del modelo construido se evaluó a través del test de HosmerLemeshow. En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de *p* asociado a la prueba de contraste fue a 0.05.

## Resultados

En nuestra muestra, los hombres y mujeres con EPOC tuvieron una edad media similar, sin detectarse diferencias significativas en los motivos de ingreso, tiempo de evolución de la enfermedad, porcentaje de pacientes con diagnóstico reciente, porcentaje de fumadores activos o en la cifra de paquetes/año. Los hombres fueron con mayor frecuencia ex fumadores ( $p < 0.001$ ) y tuvieron una enfermedad pulmonar más grave, expresada por un promedio de VEF<sub>1</sub> menor ( $p < 0.001$ ). Las mujeres presentaron una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar sin exposición previa conocida o actual al tabaco ( $p < 0.001$ ). Los datos generales de la población en estudio se expresan en la Tabla 1 y los motivos de ingreso discriminados según sexo en la Tabla 2.

Con respecto a los factores de riesgo y enfermedad CV, los hombres tuvieron una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares previos ( $p = 0.003$ ), de hipertrofia del ventrículo izquierdo (26.4% vs. 5.9%,  $p = 0.007$ ; *OR* = 5.2, IC 95% 1.4-18.6) y valor medio de SCORE ( $p < 0.001$ ). En las mujeres hubo una mayor prevalencia de dislipemia ( $p$

= 0.03) así como una media de HDL más elevadas que los hombres ( $p = 0.01$ ). No hubo diferencias para el resto de los factores de riesgo CV analizados.

En el estudio de la enfermedad arterial periférica, se determinó el ITB en 228 pacientes, de los que 84 presentaron un valor anormal (36.8%). Las mujeres tuvieron una menor prevalencia de ITB alterado ( $p = 0.01$ ) y en todos los casos la enfermedad era asintomática (100% vs. 66%,  $p = 0.02$ ). Las diferencias halladas con respecto a los factores de riesgo y ECV y en los resultados de laboratorio, se detallan en las Tablas 3 y 4 respectivamente.

Al comparar el tratamiento recibido, en las mujeres se detectó una mayor utilización de agonistas  $\beta_2$  inhalados y estatinas (98% vs. 82.6% y 27.5% vs. 15.9%,  $p = 0.003$  y 0.05 respectivamente) y los hombres una mayor prescripción de ácido acetil salicílico (21% vs. 7.8%,  $p = 0.03$ ).

La valoración de la calidad de vida y síntomas de ansiedad y depresión se efectuó a 154 pacientes (32 mujeres) y la única diferencia hallada fue que las mujeres refirieron tener algunos síntomas de ansiedad y depresión (puntuación 2) en un mayor porcentaje que los hombres (53.1 vs. 25%,  $pp = 0.002$ ; *OR* = 0.3, IC 95% 0.1-0.6) mientras que éstos estuvieron asintomáticos en su mayor parte (75 vs. 46%,  $p = 0.002$ ; *OR* = 0.3, IC 95% 0.1-0.6). No se hallaron diferencias en el resto de las áreas valoradas (cuidado, movilidad, dolor, actividades diarias).

TABLA 1.– Datos de la población en estudio

Variable	EPOC GOLD		EPOC LIN		<i>p</i>	<i>OR</i>	IC 95%	Hombres		<i>p</i>
	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)						
Total pacientes	195 (79.3)	51 (20.7)						145 (75)	48 (25)	
Edad (años) 70.4 ± 11	71.3 ± 11	0.4				68.4 ± 11		70.9 ± 11	0.1	
Evolución EPOC (años)	4.4 ± 5.9	4.3 ± 10.1	0.9					4.5 ± 6	4.6 ± 10	0.9
Hospitalizaciones 36 m.	2.6 ± 4.5	2 ± 2.5	0.3					2.9 ± 5	2 ± 2	0.2
Tabaquismo										
Ex fumadores	134 (68.7)	8 (15.7)	<0.001	11.8	5.2-26.6			95 (65.5)	8 (16.7)	< 0.001
Fumadores activos	47 (24.1)	10 (19.6)	0.6	1.3	0.2-6.8			41 (28.3)	10 (20.8)	0.3
Paquetes/año	46.7 ± 25	39.7 ± 26	0.4					45 ± 21	39.8 ± 26	0.5
No fumadores	7.2 (14)	64.7 (33)	< 0.001	0.04	0.01-0.09			9 (6.2)	30 (62.5)	< 0.001
Gravedad de la EPOC										
VEF1 (% valor teórico)	48.7 ± 15,7	58.2 ± 10,9	< 0.001	0.2	0.1-0.4			44.9 ± 14	57.4 ± 10	< 0.001
EPOC severo/muy severo	110 (56.4)	11 (21.6)	< 0.001					97 (66.9)	11 (22.9)	< 0.001
EPOC GOLD I	6 (3.2)	0	< 0.001					2 (1.4)	0	< 0.001
EPOC GOLD II	78 (41.3)	40 (78.4)	< 0.001					45 (32.1)	37 (77.1)	< 0.001
EPOC GOLD III	89 (47.1)	11 (21.6)	< 0.001					77 (55)	11 (22.9)	< 0.001
EPOC GOLD IV	16 (8.5)	0	< 0.001					16 (11.4)	0	< 0.001

Los valores son medias ± desvío estándar en los casos correspondientes, EPOC GOLD: diagnóstico de EPOC de acuerdo a guía GOLD, LIN: Límite inferior de la normalidad (ver texto)

Al realizar el análisis de regresión logística multivariante considerando edad (mayor y menor de 70 años), gravedad de la EPOC (leve/moderado y grave/muy grave) y antecedentes de tabaquismo como covariables, se mantuvo la asociación entre sexo y eventos CV ( $p = 0.003$ ), presencia de HVI ( $p = 0.007$ ), dislipemia ( $p = 0.004$ ), ansiedad y

depresión ( $p = 0.006$ ) perdiendo significancia estadística la asociación entre sexo masculino y mayor prevalencia de ITB alterado ( $p = 0.1$ ).

La edad mayor a 70 años se asoció a la presencia de enfermedad CV ( $p = 0.001$ ) y la gravedad de la EPOC clase I/II se asoció a una mayor prevalencia de eventos CV ( $p = 0.009$ ) mientras que la clase III/IV presentó una mayor prevalencia de ITB alterado ( $p = 0.03$ ) (Tabla 5).

Dado que la edad media de la población de nuestro estudio es avanzada, se consideró el diagnóstico de la EPOC utilizando el LIN de VEF/CVF para descartar la posibilidad de sobrediagnóstico. Al utilizar este criterio quedaron excluidos 53 pacientes (21.5%) de los cuales 3 eran mujeres. Los pacientes EPOC por criterio LIN fumaban activamente en un 26.4% vs 11.3% de los excluidos ( $p = 0.02$ ,  $OR = 2.8$ , IC 1.1-6.9). Los pacientes excluidos por criterio LIN tenían mayor prevalencia de tabaquismo previo (73.6% v. 53.4%,  $p = 0.008$ ,  $OR 0.4$ , IC 0.2-0.8), HTA (77.4% vs. 51.8%,  $p = 0.001$ ,  $OR 0.3$ , IC 0.1-0.8), de eventos CV (47.2% vs. 20.7%,  $p < 0.001$ ,  $OR 0.2$ , IC 0.1-0.5), de claudicación intermitente (24.5% vs. 9.8%,  $p = 0.005$ ,  $OR 0.3$ , IC 0.1-0.7), mayor edad media ( $76 \pm 9.3$  vs.  $69 \pm 11.1$ ,  $p < 0.001$ ) pero con una enfermedad más leve dada por un mayor VEF<sub>1</sub> y VEF/CVF ( $60 \pm 14$  vs.  $48 \pm 14.4$  y  $0.68 \pm 0.02$  vs.  $0.55 \pm 0.08$ ,  $p < 0.001$ ). Al comparar los motivos de ingreso entre ambos grupos, los EPOC por criterio LIN tuvieron una mayor prevalencia de exacerbación de EPOC con respecto a los excluidos por LIN (80.8% vs. 56.6%,  $p = 0.005$ ) mientras que estos últimos tuvieron un mayor porcentaje de ingresos por insuficiencia cardíaca (15.1% vs. 3.6%,  $p = 0.005$ ). No hubo diferencias en el resto de las variables estudiadas.

Al comparar las diferentes variables de acuerdo al sexo considerando sólo el grupo de EPOC definido por criterio

TABLA 2.– Motivos de ingreso

Motivo de Ingreso	Hombres	Mujeres	<i>p</i>
	N (%)	N (%)	
Exacerbación de EPOC	149 (76.4)	37 (72.5)	0.5
Infección respiratoria			
Insuficiencia cardíaca	13 (6.7)	2 (3.9)	
Neumonía	11 (5.6)	7 (13.7)	
Descompensación de DM	1 (0.5)	2 (2)	
Cardiopatía isquémica	2 (1)	1 (2)	
Hemoptisis	2 (1)	0	
Intoxicación alimentaria	0	1 (2)	
Derrame pleural	1 (0.5)	0	
Hepatitis	1 (0.5)	0	
Fractura de cadera	1 (0.5)	0	
ACVA	2 (1)	1 (2)	
Epilepsia	1 (0.5)	0	
Hemorragia digestiva	1 (0.5)	0	
Anemia	2 (1)	0	
I.R.C	2 (1)	0	
Neoplasia de pulmón	2 (1)	0	
Infarto esplénico	1 (0.5)	0	
Hematoma partes blandas	1 (0.5)	0	
Infección partes blandas	1 (0.5)	0	

TABLA 3.– Factores de riesgo y enfermedad cardiovascular

Variable	EPOC GOLD		<i>p</i>	OR	IC 95%	EPOC LIN		<i>p</i>
	Hombres n (%)	Mujeres n (%)				Hombres n (%)	Mujeres n (%)	
Dislipemia	48 (24.6)	20 (39.2)	0.03	0.5	0.2-0.9	33 (22.8)	19 (39.6)	0.02
HTA	109 (55.9)	32 (62.7)	0.3	0.7	0.3-1.4	71 (49)	29 (60.4)	0.1
Obesidad	66 (33.8)	17 (33.3)	0.9	1	0.5-1.9	47 (32.4)	16 (33.3)	0.9
Diabetes	53 (27.2)	14 (27.5)	0.9	0.9	0.4-1.9	36 (24.8)	11 (22.9)	0.7
SCORE	$4 \pm 2.5$	$1.9 \pm 1.3$	$< 0.001$			$3.9 \pm 2.6$	$1.9 \pm 1.3$	$< 0.001$
Claudicación intermitente	32 (16.4)	0	$< 0.001$			19 (13.1)	0	0.008
Enfermedad arterial periférica (ITB < 0,9)	74 (41.6)	10 (20)	0.01	0.3	0.1-0.6	54 (40.3)	10(21.3)	0.01
Aneurisma de aorta	3 (1.5)	0	0.4	0.7	0.7-0.8	2 (1.4)	0	0.4
Accidente cerebrovascular	11 (5.6)	2 (3.9)	0.7	1.4	0.3-6.8	7 (4.9)	1(2.1)	0.4
Cardiopatía isquémica	30 (15.4)	3 (5.9)	0.07	2.9	0.8-9.9	16 (11)	3(6.3)	0.3
Eventos CV previos (CI, ACVA, EAP, AA)	60 (30.8)	5 (9.8)	0.003	4	1.5-10.8	36 (24.8)	4(8.3)	0.01

Los valores son medias  $\pm$  desvío estándar. ITB: Índice tobillo-brazo. CI: cardiopatía isquémica. EAP: enfermedad arterial periférica. AA: aneurisma de aorta.

TABLA 4.– Diferencias en valores de laboratorio

Determinaciones	Hombres	Mujeres	p
Microalbuminuria (mg/g)	79 ± 258.5	52.3 ± 169.7	0.4
Colesterol (mg/dl)	171 ± 37.2	185 ± 46.8	0.08
HDL (mg/dl)	48 ± 17	54 ± 16	0.01
LDL (mg/dl)	105 ± 31	111 ± 37	0.3
Triglicéridos (mg/dl)	84.8 ± 40.5	82.5 ± 40	0.5
PCR (mg/dl)	3.5 ± 5	3.5 ± 4.9	0.9
Fibrinógeno (ng/dl)	501.6 ± 160	503.2 ± 156.5	0.9
Hemoglobina glucosilada (%)	6.8 ± 1.3	6.8 ± 1.3	0.6

Los valores son medias ± desvío estándar. PCR: proteína C reactiva

TABLA 5.– Análisis multivariado

Variable Dependiente	Covariables	OR	IC (95%)	p
Eventos CV previos	Sexo	5.4	1.8-16.3	0.003
	Antecedente tabaquismo	1.3	0.7-2.9	0.4
	Gravedad EPOC	2.3	1.2-4.4	0.009
	Edad	3.3	1.6-6.7	0.001
Dislipemia	Sexo	0.4	0.2-0.9	0.04
	Antecedente tabaquismo	1.6	0.8-3.2	0.1
	Gravedad EPOC	1.3	0.8-2.4	0.4
	Edad	1.8	0.9-3.3	0.07
Presencia de ITB alterado	Sexo	0.6	0.2-1.3	0.2
	Antecedente tabaquismo	0.6	0.3-1.2	0.2
	Gravedad EPOC	1.9	1-3.3	0.03
	Edad	0.9	0.5-1.7	0.8
Hipertrofia del VI	Sexo	7.6	1.7-33	0.007
	Antecedente tabaquismo	1	0.4-2.4	0.9
	Gravedad EPOC	2	0.9-4.4	0.06
	Edad	1.4	0.6-3.1	0.3
Síntomas de ansiedad/depresión	Sexo	0.2	0.1-0.6	0.006
	Antecedente tabaquismo	1.2	0.5-3	0.6
	Gravedad EPOC	0.7	0.3-1.6	0.4
	Edad	1.9	0.9-4.1	0.09

LIN, no hubo diferencias con respecto al análisis realizado en la población original definida por criterio GOLD (Tablas 1 y 3) así como tampoco hubo diferencias en los motivos de ingreso ( $p = 0.6$ ).

## Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio fue que las mujeres con EPOC tuvieron menos exposición al tabaco, una

enfermedad pulmonar más leve pero con mayor utilización de agonistas  $\beta_2$ , mayores síntomas de ansiedad y depresión y una alta prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, en comparación con los hombres.

Las características demográficas de la muestra son similares a la mayoría de los datos comunicados en otros estudios<sup>13, 21-23, 39-43</sup>.

La definición de obstrucción al flujo aéreo a partir de un cociente fijo puede clasificar de forma inadecuada la presencia de obstrucción en edades extremas y el



sobrediagnóstico es especialmente relevante en mayores de 70 años debido a los cambios fisiológicos que ocurren con el paso de los años<sup>44</sup>. Esto ocurre especialmente si se considera población general, muchas veces asintomática, tal como lo expuso Hardiey y col.<sup>45</sup>. El uso del LIN para diagnosticar obstrucción puede evitar las limitaciones comentadas ya que considera los valores en base a edad y sexo<sup>46</sup>. En nuestra serie, al utilizar el criterio LIN para definir obstrucción, quedó excluida una población con una edad más avanzada y un deterioro en la función pulmonar menor pero con mayor número de comorbilidades. A pesar de ello, el uso de esta clasificación no afectó los resultados analizados con respecto al sexo al compararlos con los obtenidos de la muestra original. Una explicación razonable es que en esta serie la mayoría de los pacientes padecían un deterioro importante de la función pulmonar y síntomas secundarios a la misma, por lo que la posibilidad de sobrediagnóstico disminuye en estas condiciones.

Las mujeres tuvieron una mejor función pulmonar con una menor exposición al tabaco y hubo un elevado porcentaje con diagnóstico de EPOC sin haber fumado previamente. Numerosos autores han descrito una mayor gravedad de la EPOC en los hombres en relación a una mayor exposición al tabaco en coincidencia con nuestros hallazgos. Por el contrario, en otros estudios han hallado una mayor susceptibilidad del sexo femenino al efecto nocivo de esta sustancia que sería explicada por factores genéticos u hormonales asociados al género con una enfermedad más avanzada o de similar gravedad en correlación con una menor exposición al tabaco en las mujeres<sup>10, 39-41, 47-49</sup>.

Nuestros datos revelan una elevada prevalencia del sexo femenino en el grupo de EPOC sin exposición constatada al tabaco, en coincidencia con los resultados de dos estudios realizados en España por Carrasco-Garrido y col. y Orozco-Levi y col. que analizaron las diferencias en la EPOC según el sexo y a los EPOC no fumadores respectivamente y con el estudio de Birringy y col. llevado a cabo en una población inglesa<sup>10, 50, 51</sup>. Según diferentes revisiones, las mujeres estarían especialmente expuestas a tóxicos ambientales en relación con actividades domésticas (vapores que surgen de la cocción de alimentos) o laborales (industrias textiles o del calzado)<sup>12, 52, 53</sup>. En este sentido, nuestra serie está constituida en su mayor parte por población rural que hasta hace 3-4 décadas utilizaba cocina de leña para preparar los alimentos.

Respecto a las manifestaciones clínicas, en nuestra serie, las mujeres comunicaron mayor cantidad de síntomas de ansiedad y depresión que los hombres. Este hecho es una constante en prácticamente todos los estudios realizados al respecto, en donde se define a las mujeres con EPOC como más sintomáticas, con mayor prevalencia de ansiedad y depresión y menor capacidad funcional para un mismo nivel de gravedad de la enfer-

medad<sup>10, 13, 39, 42</sup>. Asimismo, otros autores han descrito que son las que más consultan a los servicios de salud<sup>11, 54</sup>. En la misma línea, referente al tratamiento, hubo una mayor utilización de agonistas  $\beta_2$  en el sexo femenino a pesar de tener una enfermedad más leve que los hombres. Estos hallazgos pueden estar en relación con datos publicados que sugieren una mayor hiperreactividad bronquial en el sexo femenino con mejor respuesta a los broncodilatadores y una mayor predominancia de bronquitis crónica con respecto a los hombres en los que predominaría el enfisema<sup>40, 43</sup>.

La ECV ocupa un lugar muy importante en la mortalidad de los pacientes con EPOC. Diferentes estudios sugieren que esta población duplica o triplica el riesgo de mortalidad de causa CV y que ésta representa la mayor parte de las muertes<sup>16, 19, 55</sup>. Una situación que participa en la morbimortalidad CV es que los factores clásicos de riesgo están presentes en la EPOC en gran frecuencia<sup>18, 56, 57</sup>. La prevalencia de los factores de riesgo CV en nuestra muestra fue superior a la mayoría de los estudios publicados<sup>23, 56, 58</sup> aunque considerando diferencias según sexo sólo hubo disparidad en la prevalencia de dislipemia, más frecuente en mujeres. En nuestro conocimiento, sólo el estudio de Barr y col. comparó las diferencias en el perfil lipídico en la EPOC considerando el sexo y describió una mayor prevalencia de dislipemia en mujeres con EPOC, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>22</sup>.

Es sabido que en las mujeres en etapa postmenopáusica, el descenso en el nivel de estrógenos favorece una situación de mayor riesgo CV por múltiples mecanismos entre los que figura una alteración en el perfil lipídico con disminuciones en los valores de HDL y mayores niveles de colesterol total y LDL<sup>59</sup>. Si bien no está registrado en nuestra muestra, teniendo en cuenta la edad media de las mujeres es muy probable que la gran mayoría de las mismas fuesen menopáusicas con una posible explicación a nuestros hallazgos; sin embargo, serían útiles estudios adicionales sobre el tema que aclarasen otros factores contribuyentes.

Nuestros datos revelan mayor prevalencia de ECV en el sexo masculino. Esto coincide con los datos publicados en la mayor parte de los estudios que evalúan comorbilidad CV en la EPOC<sup>10, 22, 23, 39</sup>. La EAP forma parte del espectro de las enfermedades CV y comparte con ellas los mismos factores de riesgo. De forma sorprendente, la literatura referente a EAP en la EPOC es escasa y solo existe un estudio en el que se realizó ITB a pacientes EPOC hallando una asociación entre severidad de la enfermedad pulmonar e ITB alterado pero no realizaron discriminación en cuanto al sexo<sup>60</sup>. En nuestra muestra, los hombres fueron los únicos que tuvieron síntomas de claudicación intermitente con mayor porcentaje de ITB alterado y predominio de enfermedad moderada/severa con respecto a las mujeres que presentaron enfermedad asintomática en la totalidad de los casos. La asociación

entre sexo masculino y arteriopatía periférica puede estar explicada por el mayor hábito de fumar que a su vez se asocia a una enfermedad pulmonar más grave en los mismos. Con respecto al predominio de enfermedad asintomática que describimos en las mujeres, no existen datos similares publicados pero revisiones recientes sugieren un incremento progresivo en el riesgo y enfermedades CV en el sexo femenino, que llegará a equipararse a los hombres debido a la mayor edad alcanzada por las mujeres y a que, conjuntamente a su mayor participación social y laboral, ha aumentado el tabaquismo en las mismas. En el mismo sentido, la presencia de EAP asintomática se ha considerado no sólo como índice de progresión del daño aterosclerótico en otros sectores del organismo sino también como predictora de mayor mortalidad CV con respecto a la enfermedad que se presenta con claudicación intermitente<sup>35, 61-64</sup>.

Las diferencias halladas entre hombres y mujeres con EPOC en nuestro estudio, coinciden con las descritas según el género en poblaciones de pacientes no EPOC. Así, diferentes autores han publicado mayor prevalencia de ECV y factores de riesgo CV incluido el tabaquismo en hombres<sup>65-67</sup>. Las mujeres han sido caracterizadas como más sintomáticas y con mayor discapacidad residual en diversas enfermedades crónicas así como más susceptibles de padecer trastornos psiquiátricos con respecto a los hombres<sup>67, 68</sup>. Por todo ello es probable que a pesar del diagnóstico de EPOC, sean las características –genéticas, ambientales y de conducta– que diferencian a un sexo del otro, las que determinen fundamentalmente los hallazgos en esta población de pacientes EPOC.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Por tratarse de pacientes internados, la muestra está constituida fundamentalmente por EPOC moderados y severos por lo que no puede asimilarse a toda la población de pacientes con EPOC y ello también relativiza los hallazgos de diferencias encontradas en la prevalencia de enfermedades asociadas. En segundo lugar, incluimos sólo pacientes ingresados en Medicina Interna pudiendo existir diferencias en relación al motivo de ingreso y a los antecedentes cardiovasculares si se consideraran a los pacientes EPOC ingresados en otros servicios. Finalmente, evaluamos más hombres que mujeres, pero ello coincide con la mayor prevalencia de la EPOC en hombres descrita en estudios realizados en España<sup>4</sup>.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que existen diferencias en la EPOC con respecto al sexo, vinculadas a la mayor exposición al tabaco en hombres y que se traduce en un mayor deterioro funcional pulmonar y en una incrementada prevalencia de enfermedades cardiovasculares. A pesar de ello, las mujeres manifiestan una mayor frecuencia de síntomas pulmonares y consumo de medicación broncodilatadora. Es esperable que el incremento en el consumo de tabaco en el sexo femenino que ha ocurrido desgraciadamente en las últimas décadas

se traduzca en el futuro en la igualdad de gravedad de manifestaciones clínicas.

**Agradecimientos:** una mención especial a la Dra. Dolores Corbacho Abelaira del Servicio de Neumología del Hospital Povisa por su invaluable aporte en el análisis de los datos en lo que respecta al cálculo del LIN y obtención de datos a tal fin.

**Conflictos de Interés:** Ninguno que declarar.

## Bibliografía

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412.
3. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 993-1013.
4. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. *Chest* 2000; 118: 981-9.
5. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio R, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64:863-68.
6. Varkey AB. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 98-103.
7. Soriano JB, Maier WC, Egger P. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789-94.
8. Lacasse Y, Brooks D, Goldstein RS. Trends in the epidemiology of COPD in Canada, 1980 to 1995. COPD and rehabilitation committee of the Canadian Thoracic Society. *Chest* 1999; 116: 306-13.
9. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691-95.
10. Carrasco-Garrido P, Miguel-Diez J, Rejas-Gutierrez J. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Spain from a gender perspective. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 1471-9.
11. Suh D, Lau H, Pokras SM. Sex differences in ambulatory visits for chronic obstructive pulmonary disease, based on the National Ambulatory Medical Care Survey and the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey from 1995 to 2004. *Resp Care* 2008; 53: 1461-9.
12. Cote CG, Chapman KR. Diagnosis and treatment considerations for women with COPD. *Int J Clin Pract* 2009; 3: 486-93.
13. Ferrari R, Tanni SE, Lucheta PA. Gender differences in predictors of health status in patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 37-43.
14. Sin DD, Paul Man SF. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8-11.
15. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567-72.
16. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, Juul-Moller S, Valind S, Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function:

- a study from "men born in 1914", Malmo, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086-91.
17. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809-14.
  18. Curkendall SM, De Luise C, Jones JK, Lanes S. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70.
  19. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
  20. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Di.* 2009; 4: 337-49.
  21. Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 394-9.
  22. Graham Barr R, Celli BR, Mannino DM, et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med* 2009; 122: 348-55.
  23. Huiart L, Erns P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640-6.
  24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2009) En: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003>. Published Last Modified Date. Consultado el 8/02/2010.
  25. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin F, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40.
  26. Prignot J. Quantification and chemical markers of tobacco exposure. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 1-7.
  27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
  28. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: S62-S69.
  29. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *Circulation* 2002; 106: 3143-373.
  30. Expert Panel on the Identification Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899-917.
  31. Leng GC, Fowkers FG. The Edinburgh claudication questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1101e-9.
  32. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
  33. Al-Qaisi M, Note DM, King DH, Kaddoura S. Ankle Brachial Pressure Index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 833-41.
  34. Manzano L, García-Díab JD, Gómez-Cerezo J, et al. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 662-70.
  35. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Treatment in Primary Care Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
  36. Group The EuroQol. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
  37. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53-72.
  38. Badia X, Roset M, Monserrat S. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 79-86.
  39. Agusti A, Calverley P, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122-36.
  40. Camp PG, Coxon HO, Levy RD. Sex differences in emphysema and airway disease in smokers. *Chest* 2009; 136: 1480-8.
  41. Lizak M, Singh S, Lubina S, Zembala M. Female and male chronic obstructive pulmonary disease patients with severe dyspnea do not profit less from pulmonary rehabilitation. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 413-8.
  42. Laurin C, Lavoie K, Bacon S, et al. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 148-55.
  43. Martinez F, Curtis J, Sciruba S, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 243-52.
  44. Izquierdo-Alonso JL, De Lucas P, Rodriguez JM, Rodriguez JP, Pons S. Características clínicas de dos poblaciones diagnosticadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por criterios espirométricos GOLD o por el límite inferior de la normalidad. *Revista de Patología Respiratoria* 2010; 13: 159-64.
  45. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellinseng I, Bakke PS, Morkve O. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-22.
  46. Mannino DM, Buist AS, Vollmer W.M. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: What defines abnormal lung function? *Thorax* 2007; 62: 237-41.
  47. Greaves I, Richardson L. Tobacco use, women, gender, and chronic obstructive pulmonary disease. Are the connections being adequately made? *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 675-9.
  48. Torres J, Cote CG, Lopez M, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 528-35.
  49. Carlson C, Cushman M, Enright PL, Cauley J, Newman A. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 423-8.
  50. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Antó J, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 542-6.
  51. Biring S, Brightling C, Entwisle J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. A descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1078-83.
  52. Pederson A, Hoyak K, Mills S, Camp PG. Reflecting the changing face of chronic obstructive pulmonary disease. Sex and gender in public education materials on COPD. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 683-5.
  53. Han M, Postma D, Mannino DM, et al. Gender and chronic



- obstructive pulmonary disease. Why it matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1179-84.
54. Dales R, Mehdizadeh A, Aaron S, Vandemheen K, Clinch J. Sex differences in the clinical presentation and management of airflow obstruction. *Eur Respir J* 2006; 18: 319-22.
  55. Calverley P, Anderson J, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2007; 356: 775-89.
  56. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, et al. Cardiovascular risk factors in chronic obstructive pulmonary disease: Results of the ARCE Study. *Arch Bronconeumol* 2008; 238: 233-8.
  57. McClay JD, McAllister DA, MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634-41.
  58. Antonelli-Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997;10: 2794-800.
  59. Eapen D, Kalra G, Rifa, L, Eapen C, Merchan, M, Khan B. Raising HDL cholesterol in women. *Int J Womens Health* 2009; 9: 181-91.
  60. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 270-7.
  61. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergkvist D. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007; 45: 1185-91.
  62. Vavra A, Kibbe M. Women and peripheral arterial disease. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009; 5: 669-83.
  63. Mc Grae Mc Dermott M, Fried L, Simonsick E. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning. The women's Health and Aging Study. *Circulation* 2000; 101:1007-12.
  64. Brevetti G, Bucur R, Balbarini A. Women and peripheral arterial disease: same disease, different issues. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 382-8.
  65. Silander K, Alanne M, Kristiansson K, et al. Gender differences in genetic risk profiles for cardiovascular disease. *PloS One* 2008; 3: 3615-30.
  66. Winston G, Graham Barr R, Carrasquillo O, Bertoni A, Shea S. Sex and racial/ethnic differences in cardiovascular disease risk factor treatment and control among individuals with diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2009; 32:1467-9.
  67. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007; 176: 1-44.
  68. Kaur S, Stechuchack K, Coffman C, Allen K, Bastian L. Gender differences in health care utilization among veterans with chronic pain. *JGIM* 2007; 22: 228-33.

-----

Septiembre 12 [1807]. Sábado

*El día 9, a las tres de la tarde, por fin se marcharon los ingleses dejando la ciudad en manos de los nuestros. Hubo muchas ceremonias previas de agradecimiento y discursos, en que parece se ha distinguido aquella ciudad [Montevideo], que públicamente ha reconocido la caballerosidad de los dominadores y cosas por el estilo. En cuanto se retiraron los ingleses penetraron nuestras tropas. Hubo alegrías, salvas y repiques de campanas y banderas españolas al aire. Sólo algunas mujerzuelas de la vida desentonaron en medio de tanta alegría burlándose de los malos uniformes de nuestras tropas voluntarias. Cosa típica de mujeres que deben haberse apegado a los petimetres ingleses. De todos nodos no deja de ser una amarga ironía.*

Alberto M. Salas  
(1915-1995)

*Diario de Buenos Aires 1806-1807.* Buenos Aires:  
Sudamericana, 1981, p 590-1