

EPOC en la mujer ¿Cuándo doble o triple terapia?

COPD in women When to use dual or triple therapy?

ZULAY MONDOL-ALMEIDA • CARTAGENA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4961>

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición pulmonar heterogénea, caracterizada por síntomas respiratorios crónicos, debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis/bronquiolitis) y/o alveolares, que ocasionan una obstrucción persistente, y a menudo progresiva del flujo aéreo. Esta afección se relaciona con un antecedente exposicional al humo de tabaco, combustión de biomasa y contaminación ambiental.

Es claro que existen diferencias significativas en la anatomía y fisiología de la vía respiratoria entre hombres y mujeres, lo que influye a su vez en la epidemiología, mortalidad, manifestaciones clínicas y respuesta al tratamiento según el género; por tal razón el objetivo de este artículo es recopilar y analizar la información sobre las recomendaciones para el manejo de EPOC en la mujer, fundamentadas en las diferencias antes mencionadas. (*Acta Med Colomb 2025; 50-4 (Supl). DOI: https://doi.org/10.36104/amc.2025.4961*).

Palabras clave: EPOC, mujer, terapia de inhalación.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous lung condition characterized by chronic respiratory symptoms due to airway abnormalities (bronchitis/bronchiolitis) and/or alveolar abnormalities that cause persistent and often progressive airflow obstruction. This condition is related to a history of exposure to cigarette smoke, biomass combustion and environmental pollution.

There are clearly significant differences in airway anatomy and physiology between men and women, which, in turn, have a gender effect on the epidemiology, mortality, signs and symptoms and response to treatment. Therefore, the objective of this article is to collect and analyze information on the recommendations for managing COPD in women, based on the previously mentioned differences. (*Acta Med Colomb 2025; 50-4 (Supl). DOI: https://doi.org/10.36104/amc.2025.4961*).

Keywords: COPD, woman, inhalation therapy.

Dra. Zulay Mondol-Almeida: Especialista en Medicina Interna y Neumología. Docente Universitaria. Miembro Asociación Colombiana de Medicina Interna – ACMI. Clínica Blas de Lezo. Cartagena. (Colombia).

Correspondencia: Dra. Zulay Mondol-Almeida. Cartagena (Colombia).

E-Mail: zulaymondola@gmail.com

Definición

La EPOC según GOLD 2025 es una condición pulmonar heterogénea, caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de espuma y exacerbaciones) debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis/bronquiolitis) y/o alveolares que causan obstrucción persistente, a menudo progresiva del flujo aéreo (1); y exposición significativa a tabaco, combustión de biomasa o contaminación ambiental (2).

Epidemiología

Factores relacionados con EPOC en mujeres. En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar EPOC, mencionaremos como cada uno influye en el desarrollo de la

EPOC en la población femenina. El principal factor de riesgo identificado es el hábito tabáquico; numerosos estudios han estimado la existencia de una mayor susceptibilidad de las mujeres a los efectos nocivos del tabaco con respecto a los hombres (3).

Anteriormente, el hábito tabáquico prevalecía en hombres, sin embargo, desde los años 70s se ha observado un auge entre las mujeres a nivel mundial.

En un estudio realizado en España, se apreció la prevalencia del tabaquismo en hombres y mujeres, especialmente en mediana edad. Sorheim y colaboradores observaron qué, en pacientes con EPOC menores de 60 años, las mujeres con consumo de tabaco moderado (índice paquete-año menor de 20) presentaban niveles de volumen espiratorio forzado

en el primer segundo (FEV1), tanto en valor absoluto y porcentual, inferiores a los varones, mientras que aquellas con índices superiores a 25-30 tenían cifras similares a las de los hombres (3), lo cual sugiere una mayor susceptibilidad femenina ante exposiciones menores. La mayor susceptibilidad al tabaco en mujeres estaría determinada por factores anatómicos, como vías aéreas de menor tamaño, el diámetro de sus vías respiratorias es hasta 26-35% más pequeño que en el hombre, lo que favorece mayor concentración de partículas de humo de tabaco (3, 4).

A pesar de lo descrito, solo una cuarta parte de los fumadores desarrolla EPOC. Eso sugiere que la contaminación ambiental creciente en los países desarrollados y la exposición al humo producido por la combustión de la biomasa afecta diferencialmente a mujeres de áreas rurales y/o en países en vías de desarrollo, que cocinan en ambientes pobremente ventilados con alta concentraciones de partículas en suspensión (5).

El estudio *Multi-Ethnic of Atherosclerosis (MESA)*, evaluó el porcentaje de población expuesta a diversas sustancias contaminantes, así como el impacto en la limitación del flujo aéreo, concluyendo que, la exposición a tres agentes de forma simultánea aumenta cinco veces el riesgo de desarrollar EPOC (OR: 5.1; IC95%: 1.5-16.7) y una exposición prolongada -más de 15 años- incrementa 3 veces el riesgo. Además, se observó que en personas que cocinan en casa con combustible de biomasa por más 13 años durante 2 horas al día, presentan una carga equivalente a un índice paquete año de 10 (exposición moderada) (6).

Estudios experimentales llevados a cabo en animales, sostienen que las mujeres pueden tener una susceptibilidad mayor a los efectos deletéreos del tabaco, debido a que los estrógenos aumentan la expresión de la enzima citocromo P450 (CYP) que está involucrada en el metabolismo de algunos de los componentes del humo del cigarrillo, como la nicotina, alquitrán, benceno, nitrosamina y carburos aromáticos policíclicos. La bioactivación de ellos por parte de CYP da lugar a sustancias reactivas de oxígeno con gran toxicidad pulmonar y potencial carcinogénico (4).

Por otro lado, el estudio *Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene)* analizó los datos de 2500 personas y concluyó que las mujeres y los afroamericanos podrían ser más susceptibles a los efectos nocivos del tabaco debido a que experimentan formas de la enfermedad más severas y de inicio temprano. Además, los resultados del estudio indican que la existencia de una historia materna de tabaquismo o enfermedades respiratorias también se asocia significativamente con el desarrollo de formas más precoces y graves de EPOC (7).

En general, durante la infancia, el asma es más común en niños que en niñas. A partir de la adolescencia y en la edad adulta, la prevalencia e incidencia del asma son mayores en mujeres. Un estudio longitudinal prospectivo cuya población inicial fue de niños de 6-7 años con diagnóstico de asma, realizó seguimiento cada 7 años hasta los 50 años. En con-

clusión, se reportó que los niños con asma grave tuvieron un riesgo ajustado 32 veces mayor de desarrollar EPOC en la adultez (IC del 95%: 3.4-269) (8), de allí la importancia de un control temprano y adecuado del asma.

Diagnóstico diferencial

Después de revisar las distintas guías clínicas sobre EPOC, no se identificaron diferencias específicas entre el algoritmo diagnóstico de EPOC entre hombres y mujeres. Según las recomendaciones de la guías GOLD, el diagnóstico de EPOC se fundamenta en demostrar la limitación del flujo aéreo con espirometría y clasificación de la enfermedad según la gravedad de los síntomas y riesgo de exacerbación (9).

Según diversos estudios publicados, las mujeres refieren mayor grado de disnea en comparación con los hombres, incluso con igual nivel de obstrucción al flujo aéreo y menor exposición tabáquica. La disnea tiende a ser progresiva, persistente y se intensifica con el ejercicio medida por la escala *Modified Medical Research Council* (mMRC) o el cuestionario *COPD Assessment Test* (CAT).

Un estudio publicado por De Torres y colaboradores, mostró que, a diferencia de lo que ocurre en varones, el mejor predictor de disnea en las mujeres es el impulso del centro respiratorio, por lo que otros factores como la ansiedad o la depresión, estarían implicados y deberían ser evaluados de forma sistemática en estas pacientes. Un estudio publicado en 2012 sobre 4500 pacientes con EPOC, 740 de los cuales eran mujeres, concluyó que ellas referían menor tos y expectoración, pero más sibilancias, debido a mayor afectación de la vía aérea y mayor hiperreactividad bronquial (10,11).

Para el diagnóstico, la espirometría debe ser estandarizada y usar fórmulas no ajustadas por la raza, como lo recomiendan las guías internacionales, el diagnóstico se realiza cuando la relación del VEF1/CVF es menor de 0.7 post broncodilatador (12). El pronóstico dependerá del grado de obstrucción (VEF1) que indica la severidad, carga sintomática (MMRC O CAT) y el riesgo de exacerbaciones.

Exacerbaciones de EPOC y riesgo cardiovascular

Las exacerbaciones de EPOC se asocian a un incremento de parámetros inflamatorios, biomarcadores, rigidez arterial, trombocitosis y agregación plaquetaria, todos ellos relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares. Durante las exacerbaciones, también aumentan la frecuencia cardiaca y la aparición de fibrilación auricular, además de los niveles de troponinas y NT proBNP, sugiriendo daño miocárdico e incremento de la mortalidad posterior (13).

Los eventos cardiovasculares aumentan más del doble en los días posteriores a una exacerbación. Incrementa el riesgo de MACE en un 25%. Se debería evaluar el RCV posterior a exacerbaciones, pero los score de RCV no están validados con la EPOC (13).

La evaluación pronóstica dio un cambio significativo con la aparición de índices multidimensionales como el BODE:

Body mass index (IMC), Airflow obstruction (grado de obstrucción al flujo aéreo), Dyspnea (grado de disnea), Exercise capacity (capacidad de ejercicio) que tienen un mejor valor pronóstico y representan mejor la naturaleza heterogénea de la enfermedad. El índice BODE multidimensional podría tener un mayor valor pronóstico en mujeres con EPOC, el peso proporcional de cada uno de los componentes del índice BODE variaba según el sexo, siendo la disnea por la escala mMRC y el IMC los parámetros más importantes en las mujeres (14).

El estudio ESPIRAL-ES, un estudio transversal multicéntrico realizado en España buscó describir las características clínicas de las mujeres con EPOC atendidas en la práctica diaria habitual; incluyendo un total de 1610 pacientes con diagnóstico de EPOC, reclutados con 563 médicos durante 90 días. Dentro de los hallazgos del estudio se reportó que 17.9% (n=286) fueron mujeres, con una mediana de edad de 62 años. Los hombres, en comparación con las mujeres, mostraron una mayor prevalencia de fenotipos no exacerbadores (47.9% frente a 42.2%) y exacerbadores con bronquitis crónica (22.9% frente a 18.8%), mientras que el fenotipo ACOS (superposición de ambas enfermedades) fue más frecuente entre las mujeres (21.7% frente a 12.9%) (15).

La puntuación media (DE) del CAT fue similar en hombres que en mujeres (20.8 [9.0] frente a 21.2 [8.7], $P = 0.481$), así como el impacto de la enfermedad en la calidad de vida según las puntuaciones del CAT de <5 (sin impacto), 5-9 (bajo), 10-20 (medio), >20 (alto) y >30 (muy alto). Las diferencias relacionadas con el sexo según el estado de tabaquismo fueron estadísticamente significativas ($P <0.001$), con un mayor porcentaje de hombres en comparación con las mujeres en los grupos de fumadores actuales y exfumadores; los nunca fumadores fueron más altos en mujeres (9.1%) que en hombres (0.6%). El número medio de comorbilidades fue 2.01 (1.43) (IC del 95%: 1.93-2.09) en varones y 1.99 (1.42) (IC de 95%: 1.83-2.16) ($p = 0.930$) en mujeres, pero las enfermedades cardiovasculares (hipertensión, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica) fueron más frecuentes en varones, mientras que los trastornos metabólicos (osteoporosis) fueron más frecuentes en mujeres(15).

En el estudio 3CIA, se aprecia que las mujeres con limitación grave o muy grave del flujo aéreo (<50% VEF1 1 de lo previsto) eran significativamente más jóvenes, menos fumadoras y tenían un IMC más bajo que los hombres, ($p<0.001$). También reportaron mayor grado de disnea y mayor comorbilidad evaluada mediante el índice de Charlson (2.6 vs. 2.3, $p = 0.003$). De igual manera, en el subgrupo de pacientes con función pulmonar más preservada (FEV1 1 ≥50%), las mujeres también eran más jóvenes, menos fumadoras y presentaban mayor grado de disnea y peor estado nutricional (IMC) que los hombres(14).

Tratamiento

Tradicionalmente, los estudios sobre agentes farmacológicos en la EPOC han sido diseñados sin considerar

diferencias según el sexo, por lo que la información de la que disponemos sobre las particularidades del tratamiento inhalado en mujeres es escasa, y en ocasiones contradictoria.

En el ensayo TRISTAN, Vestbo y colaboradores , evaluaron la eficacia de la combinación salmeterol/fluticasona sobre la función pulmonar (FEV1), tasa de exacerbaciones y calidad de vida de los pacientes con EPOC, sin encontrar diferencias significativas entre géneros(16).

Sin embargo, un metaanálisis más reciente publicado por Soriano et al.⁵² objetivó una mejoría de la función pulmonar en pacientes con EPOC en los 6 primeros meses de tratamiento con corticoides inhalados, siendo superior en mujeres (una vez más reforzando la idea de una mayor hiperreactividad bronquial en estas pacientes) y en aquellos que habían abandonado el hábito tabáquico. Los resultados del estudio UPLIFT, que evaluaba los efectos de bromuro de tiotropio sobre la función pulmonar, la calidad de vida de los pacientes y las exacerbaciones, no mostraron diferencias significativas en cuanto a género⁵³ . Aunque estos trabajos aportan información relevante que puede tener implicaciones terapéuticas, son necesarios nuevos estudios para perfilar de forma más precisa el correcto tratamiento farmacológico de las mujeres con EPOC (17).

Las mujeres experimentan mejoras en la disnea con LABA-LAMA similares a los hombres en comparación con LAMA o LABA solos. (18).Comparando LABA LAMA con ICS-LABA, mejora en el FEV1 Se observan tanto en hombres como en mujeres en diversos grados. Sólo los hombres tuvieron una reducción significativa de las exacerbaciones (19) , pero las mujeres tuvieron mejores respuestas con respecto a la disnea y la calidad de vida con LABA-LAMA en comparación con ICS-LABA (20).En conjunto, no hay evidencia que respalde el tratamiento diferente que se da a las mujeres con EPOC respecto a sus pares masculinos en términos de terapias inhaladas.

De igual manera, no existe evidencia que respalde el manejo no farmacológico diferencial de las personas con EPOC según el sexo. A pesar de los mayores beneficios de dejar de fumar en la función pulmonar en las mujeres que en los hombres(20), a las mujeres les resulta más difícil dejar de fumar y son más propensas a recaer. La oxigenoterapia a largo plazo en mujeres con EPOC ofrece beneficios con respecto a la supervivencia similares a los de los hombres (21, 22).

Pese a todo lo anteriormente expuesto, la terapia doble o triple inhalada, se realiza de manera indistinta en hombres y mujeres. La clasificación del paciente según la herramienta GOLD A, B, E es clave para guiar el tratamiento inicial. En donde se benefician de doble terapia los pacientes del grupo B , aquellos con 1 exacerbación moderada (es decir, que no requiere admisión a hospitalización, con mMRC > 2 puntos o CAT > 10 puntos.

Según la guía GOLD 2025, la triple terapia se recomienda como tratamiento inicial en pacientes con EPOC y eosinófilos $\geq 300/\mu\text{L}$, incluso si es un diagnóstico reciente. Para

pacientes de alto riesgo (Grupo E) que ya reciben doble terapia (LAMA/LABA) y tienen eosinófilos $\geq 100/\mu\text{L}$, se debe escalar a triple terapia(12).

Existen múltiples ensayos aleatorizados, doble ciego, realizados durante 52 semanas de tratamiento para comparar la eficacia de la triple terapia vs la doble terapia, logrando demostrar que los pacientes que usaron triple terapia mejoraron la puntuación del cuestionario respiratorio de Saint George hasta de 4 puntos, aumento del Vef1, REDUCCION DE hospitalizaciones y tasas de exacerbaciones moderadas o graves, reducción de mortalidad por cualquier causa, los resultados fueron similares en los ensayos IMPACT, TRILOGY, TRIBUTE y ETHOS(16,23).

En la guía colombiana de EPOC, la triple terapia (un inhalador que combina un corticosteroide inhalado, un betaagonista de acción prolongada y un anticolinérgico de acción prolongada) se recomienda en pacientes con EPOC de alto riesgo que han experimentado exacerbaciones a pesar de la terapia dual con LABA + LAMA (betaagonista de acción prolongada + anticolinérgico de acción prolongada). También se considera en pacientes con eosinofilia alta o historial de asma (24).

En conclusión, la profesión médica necesita cambiar su percepción y enseñanza de la EPOC como una enfermedad masculina, una percepción errónea que ha persistido desde sus primeros años en las facultades de medicina. Resulta esencial entender cómo afecta la EPOC a las mujeres para establecer un diagnóstico adecuado y lograr una gestión y un tratamiento eficaces para la enfermedad. Es necesario seguir investigando para encontrar las mejores maneras de ayudar a las mujeres que padecen EPOC, ya que presenta manifestaciones clínicas y respuestas específicas al tratamiento propias de la mujer, que podrían resultar terapias dirigidas con mejor respuesta.

Referencias

- POCKET GUIDE Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease POCKET GUIDE TO COPD DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION A Guide for Health Care Professionals [Internet]. 2024. Available from: www.goldcopd.org
- Rostron BL, Chang CM, Pechacek TF. Estimation of cigarette smoking-attributable morbidity in the United States. *JAMA Intern Med.* 2014 Dec 1;174(12):1922–8.
- Alonso T, Sobradillo P, de Torres JP. Chronic obstructive pulmonary disease in Women. Is it Different? *Arch Bronconeumol.* 2017 Apr 1;53(4):222–7.
- Cohen SBZ, Paré PD, Man SFP, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: Examining sex differences in cigarette smoke metabolism. Vol. 176, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2007. p. 113–20.
- Blaha MJ, DeFilippis AP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): JACC Focus Seminar 5/8. Vol. 77, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier Inc.; 2021. p. 3195–216.
- Blaha MJ, DeFilippis AP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): JACC Focus Seminar 5/8. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jun 29;77(25):3195–216.
- Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2010;7(1):32–43.
- Tai A. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2014;69(9):789–90.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2024. Available from: www.goldcopd.org
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: What are its features and how important is it? Vol. 64, *Thorax.* BMJ Publishing Group; 2009. p. 728–35.
- Kanner RE, Connell JE, Altose MD, Buist AS, Lee WW, Tashkin DP, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD: The lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):956–61.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. 2025.
- Manuel Mirón Rubio Pere Almagro Mena Emma Folch Ferré Salud Santos Pérez Anna Solé Tresserres C. Manejo de la exacerbación de la EPOC en hospitalización a domicilio. 2012.
- Perez TA, Castillo EG, Ancochea J, Pastor Sanz MT, Almagro P, Martínez-Camblor P, et al. Sex differences between women and men with COPD: A new analysis of the 3CIA study. *Respir Med.* 2020 Sep 1;171.
- Trigueros JA, Riesco JA, Alcázar-Navarrete B, Campuzano A, Pérez J. Clinical features of women with COPD: Sex differences in a cross-sectional study in Spain ("The ESPIRAL-ES study"). *International Journal of COPD.* 2019;14:2469–78.
- Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [Internet]. Vol. 388, www.thelancet.com. 2016. Available from: www.thelancet.com
- Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT® trial. *Respir Med.* 2010 Oct;104(10):1495–504.
- D'Urzo AD, Singh D, Donohue JF, Kerwin EM, Ribera A, Molins E, et al. Efficacy of aclidinium/formoterol 400/12 μg , analyzed by airflow obstruction severity, age, sex, and exacerbation history: Pooled analysis of ACLIFORM and AUGMENT. *International Journal of COPD.* 2019;14:479–91.
- Wedzicha JA, Singh D, Tsiligianni I, Jenkins C, Fucile S, Fogel R, et al. Treatment response to indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in exacerbating COPD patients by gender: A post-hoc analysis in the FLAME study. *Respir Res.* 2019 Jan 8;20(1).
- Tsiligianni I, Mezzi K, Fucile S, Kostikas K, Shen S, Banerji D, et al. Response to Indacaterol/Glycopyrronium (IND/GLY) by Sex in Patients with COPD: A Pooled Analysis from the IGNITE Program. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2017 Jul 4;14(4):375–81.
- Miyamoto K, Aida A, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y, et al. Gender effect on prognosis of patients receiving long-term home oxygen therapy. Vol. 152, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* American Thoracic Society; 1995. p. 972–6.
- Franklin KA, Gustafson T, Ranstam J, Ström K. Survival and future need of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease-gender differences. *Respir Med.* 2007 Jul;101(7):1506–11.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1076–84.
- Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia 2023 – Revista Colombiana de Neumología.

