

Género y cardiopatía isquémica

Izabella Rohlfs^{a,c} / María del Mar García^{a,b} / Laura Gavalda^{a,b} / María José Medrano^{d,e} / Dolors Juvinyà^{a,c} / Alicia Baltasar^{a,c} / Carme Saurina^{a,c} / María Teresa Faixedas^{a,f} / Dolors Muñoz^{a,c}

^aGREGIS Grup de Recerca en Gènere i Salut de Girona. Girona.

^bHospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona.

^cUniversitat de Girona. Girona. España.

^dGrupo de Investigación en Salud y Género de Madrid. Madrid.

^eInstituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

^fCATSALUT Región Sanitaria de Girona. Girona. España.

Correspondencia: Izabella Rohlfs. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Unitat Coronaria-REGICOR, 1.ª planta. Avda. de França, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: regicor@htrueta.scs.es

Recibido: 30 de septiembre de 2003.

Aceptado: 19 de diciembre de 2003.

(Gender and ischemic heart disease)

Resumen

Tanto el sexo como los aspectos sociológicos y antropológicos relacionados con el género son factores que contribuyen a particularizar los procesos fisiológicos y patológicos de mujeres y hombres. Sin embargo, el abordaje integral de muchas enfermedades se realiza desde la perspectiva masculina. En este sentido, la cardiopatía isquémica (CI) es una de las enfermedades donde se pueden ejemplificar claramente las diferencias biológicas y las desigualdades sociales. Las mujeres presentan la enfermedad en edades más avanzadas que los hombres, la forma de aparición es más frecuentemente «atípica» y está asociada con una mayor comorbilidad y gravedad. Por tanto, el tratamiento y el pronóstico es diferente. Además, también se han observado diferencias en relación con el conocimiento y las creencias sobre la enfermedad, así como en las actitudes adoptadas cuando aparecen los primeros síntomas. Es preciso tener en cuenta todos estos aspectos biológicos y de género porque frecuentemente ocasionan desigualdades entre los hombres y las mujeres, tanto en relación con el diagnóstico certero de la CI como en el tratamiento, la prevención o la rehabilitación posterior.

Palabras clave: Desigualdades. Género. Enfermedad cardiovascular. Enfermedad coronaria.

Abstract

Physiological and pathological processes differ in men and women, depending on factors such as sex and sociological and anthropological characteristics. However, many diseases are still approached from a masculine point of view. In this respect, ischemic heart disease is one of the diseases that most clearly reflects biological differences and social inequalities. In women, the disease presents at a more advanced age, and presentation is frequently atypical with a higher prevalence of comorbidities and greater severity. Consequently, treatment and outcome differ from those in men. Additionally, women differ in their knowledge, and beliefs regarding ischemic heart disease, as well as in their attitudes at symptom onset. Therefore, clinical practice should place significant emphasis on all these aspects in order to avoid inequalities between men and women in the correct diagnosis, treatment, prevention, and rehabilitation of ischemic heart disease.

Key words: Inequalities. Gender. Cardiovascular disease. Coronary heart disease.

Introducción

El sexo es una de las características del ser humano que contribuye a particularizar tanto los procesos fisiológicos como los patológicos. Paralelamente, se tiene que considerar el papel que desempeñan los aspectos relacionados con el entorno sociocultural y psicológico (el género) en la génesis de las enfermedades. Estos aspectos frecuentemente ocasionan desigualdades entre mujeres y hombres, tanto relacionados con los factores de riesgo como con as-

pectos de la sintomatología y diagnóstico, del tratamiento, la rehabilitación y la prevención. En este sentido, la cardiopatía isquémica (CI) es una enfermedad donde se puede observar y ejemplificar claramente el impacto de las diferencias biológicas y las desigualdades sociales en el proceso salud-enfermedad.

El estudio de Framingham¹ fue uno de los pioneros en poner de manifiesto las diferencias según el sexo respecto a la incidencia y la letalidad de la CI. Posteriormente, otros estudios apuntaban diferencias relativas a la presentación clínica y al tratamiento, aunque

con frecuencia la investigación en ensayos clínicos no ha incluido suficientes mujeres para afirmar que las intervenciones y los tratamientos deberían ser los mismos para ambos sexos². Aunque estas diferencias actualmente ya son más conocidas, hay importantes lagunas en las guías y protocolos y también en la práctica clínica que, en la mayoría de los casos, aún mantiene como patrón de la enfermedad los hombres de mediana edad³.

Aunque la CI sea una de las principales causas de mortalidad en las mujeres, la percepción equivocada tanto entre la población leiga como entre los/as profesionales sanitarios/as de que la CI es una «enfermedad de hombres» conlleva la dificultad de que una mujer se considere población de riesgo y reconozca los síntomas de un infarto de miocardio. Asimismo, la atención sanitaria, aún hoy, es más efectiva para los hombres^{4,5}.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de las diferencias y desigualdades entre mujeres y hombres en relación con la incidencia, la mortalidad, la letalidad, la presentación, el diagnóstico y los factores de riesgo para la CI.

Método

La revisión bibliográfica se llevó a cabo en función de criterios cronológicos, temáticos y de autor. Es decir, se tomaron como punto de partida los primeros artículos publicados sobre las diferencias entre mujeres y hombres en relación con la CI (sobre todo los trabajos relativos a la incidencia y al tratamiento quirúrgico). Posteriormente, la búsqueda se realizó de acuerdo al diseño del estudio: investigaciones de tipo poblacional y comunitario, hospitalarias y ensayos clínicos. Los criterios temáticos fueron los diferentes aspectos de la enfermedad, a saber: incidencia, prevalencia, mortalidad, letalidad, factores de riesgo, pronóstico, retraso y actitudes en relación con la patología. Por último, la revisión se complementó con la búsqueda de los autores y grupos de investigación más relevantes en cuanto a la CI se refiere, principalmente en nuestro medio. El período revisado abarca desde 1981 hasta 2003, y las bases de datos utilizadas fueron MEDLINE y PubMed. La técnica de búsqueda utilizada inicialmente fue la combinación de palabras clave (*women, coronary heart disease, acute myocardial infarction, gender differences, prospective studies, clinical trials, community studies*, entre otras) y, posteriormente, las referencias de los artículos encontrados y los relacionados con éstos. El número de artículos revisados fue de 163, y se utilizaron para esta revisión los de mayor importancia en función del factor de impacto de la revista donde fueron publicados, el índice de citaciones del artículo

y la potencia del diseño del estudio. Es decir, preferentemente los estudios prospectivos y que partían de hipótesis bien definidas *a priori* y con un tamaño de muestra adecuado. Sin embargo, se excluyeron la mayoría de los resultados de los ensayos clínicos por considerar que no son representativos de la población general.

Diferencias en la incidencia, la mortalidad y la letalidad de las enfermedades cardiovasculares y de la cardiopatía isquémica

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en los adultos de la mayoría de los países desarrollados, así como del deterioro de la calidad de vida, sobre todo en mujeres mayores.

El contexto histórico y mundial

El estudio de Framingham¹ puso de manifiesto las diferencias entre hombres y mujeres. En general, durante todo el período de seguimiento y para todos los grupos de edad, las muertes en los hombres doblaban las de las mujeres. Sin embargo, una vez desarrollado un infarto agudo de miocardio (IAM), la mortalidad era mayor en las mujeres. En evaluaciones posteriores, en 1994 y según la American Heart Association⁶, el 45,2% de la mortalidad en las mujeres era debida a la CI. Respecto a la evolución de la mortalidad en las últimas décadas se ha observado un descenso global: la tasa de descenso es menor en las mujeres que en los hombres, pero el número absoluto de muertes por CI en mujeres aumenta cada año.

La situación en España

Mortalidad. En España la CI ocasiona un 30% del total de las muertes cardiovasculares (un 24% en mujeres y un 37% en hombres)⁷. Es la primera causa de muerte en los hombres y la segunda en las mujeres. En el año 2000, cerca de 39.000 personas fallecieron en España por CI. De cada 100.000 hombres, 114 fallecieron por esta causa. En las mujeres esta tasa es de 77 por 100.000. En nuestro país también se ha evidenciado un descenso significativo de la mortalidad de forma global para todos los grupos de edad y para ambos sexos⁸ (tabla 1).

Según la distribución geográfica, en las zonas de más alta mortalidad, las tasas en mujeres son similares a las de los hombres de las zonas de mortalidad baja. El análisis de la evolución de la mortalidad por provincias muestra, sin embargo, una estabilización en ge-

Tabla 1. Mortalidad por cardiopatía isquémica en España (1980-1998). Tasas ajustadas por la población estándar europea, por 100.000 personas/año

Año	Hombres	Mujeres
1980	115,07	50,54
1981	114,27	50,84
1982	114,42	50,57
1983	114,35	51,90
1984	114,54	50,38
1985	115,15	49,94
1986	109,81	47,86
1987	108,09	47,91
1988	107,80	47,91
1989	104,64	46,58
1990	104,44	47,49
1991	105,86	47,41
1992	102,97	45,57
1993	102,85	45,59
1994	98,19	43,42
1995	98,33	44,04
1996	103,02	45,94
1997	101,00	45,14
1998	101,11	44,89

Fuente: Boix et al⁸.

neral, aunque en 30 provincias el descenso de la mortalidad es menor en las mujeres⁸ (tabla 2).

Incidenia. Los estudios poblacionales realizados en el Estado español, que nos permiten saber el número de infartos agudos de miocardio que se producen en nuestro país, son 3: el Registro Gironí del Cor (REGICOR, área de Girona con 500.000 habitantes)⁹, el MONICA-Catalunya¹⁰ (parte de la provincia de Barcelona, con unos 800.000 habitantes) y el IBERICA, que incluye 8 comunidades autónomas⁸. Para el período 1990-1992, la tasa de incidencia acumulada en el REGICOR, para la población de 35-65 años de edad, fue de 200 casos por 100.000 hombres y de 31 casos por 100.000 mujeres. Según los datos del registro MONICA-Catalunya, entre 1985 y 1994 estas tasas fueron de 210/100.000 en los hombres y de 34/100.000 en las mujeres.

Las tasas de incidencia en menores de 75 años resultantes del estudio IBERICA pueden observarse en la tabla 3.

Letalidad y mortalidad a medio y largo plazo

Diferencias entre hombres y mujeres. Una extensa revisión publicada en 1995 comparaba varios de los estudios realizados desde 1966 hasta 1994 sobre letalidad postinfarto¹¹. Respecto a la letalidad a corto plazo (hospitalaria y durante el primer mes), las mujeres presentaban una tasa bruta mayor que los hombres que, en general, se reducía considerablemente al ajustar por

Tabla 2. Mortalidad por cardiopatía isquémica (año 2000). Tasas ajustadas por edad, por 100.000 habitantes, y razón de tasas 1994-1997/1988-1991 en población de 35 a 64 años

	Hombres	Razón de tasas	Mujeres	Razón de tasas
Álava	77,29	0,917	31,32	1,080
Albacete	81,07	0,737	36,95	0,530
Alicante	143,37	0,852	66,99	0,860
Almería	93,91	0,727	51,91	0,658
Ávila	94,97	1,004	35,10	2,335
Badajoz	105,96	0,701	46,57	0,867
Baleares	101,69	0,710	39,96	0,747
Barcelona	85,15	0,808	36,78	0,806
Burgos	70,84	0,631	28,60	1,015
Cáceres	100,47	0,857	41,15	0,461
Cádiz	137,78	0,843	63,91	0,691
Castellón	117,36	0,865	50,29	0,802
Ciudad Real	81,73	0,822	47,28	0,693
Córdoba	91,99	0,818	46,04	0,677
La Coruña	98,67	0,899	39,80	0,758
Cuenca	61,56	0,816	26,27	0,615
Girona	90,58	0,893	36,51	0,938
Granada	116,82	0,918	55,40	0,908
Guadalajara	72,10	1,103	20,29	1,309
Guipúzcoa	85,86	0,789	27,37	0,910
Huelva	128,13	0,793	62,55	1,254
Huesca	81,72	0,785	34,45	1,061
Jaén	85,05	0,798	41,52	0,748
León	72,51	0,655	25,30	0,866
Lleida	79,75	0,777	32,02	0,907
La Rioja	77,26	0,762	33,90	1,046
Lugo	88,14	0,925	30,91	0,688
Madrid	79,03	0,816	32,41	0,800
Málaga	123,86	0,892	55,55	0,852
Murcia	109,86	0,742	49,79	0,729
Navarra	87,60	1,168	33,99	0,929
Orense	93,67	1,123	38,22	1,077
Asturias	109,52	0,909	48,68	0,842
Palencia	79,64	0,815	32,43	0,791
Las Palmas	164,81	0,976	78,96	0,823
Pontevedra	84,91	0,818	35,63	0,801
Salamanca	89,40	0,762	36,63	0,672
Santa Cruz	124,08	0,847	59,89	0,818
Cantabria	73,76	0,641	35,08	0,650
Segovia	66,58	0,937	30,36	1,550
Sevilla	144,77	0,825	67,82	0,839
Soria	90,85	0,756	40,27	0,561
Tarragona	84,01	0,890	32,60	0,656
Teruel	81,02	0,858	23,77	0,750
Toledo	83,95	1,099	43,27	0,704
Valencia	111,35	0,912	46,27	0,777
Valladolid	96,61	0,798	36,94	0,682
Vizcaya	90,30	0,987	33,31	0,847
Zamora	88,66	0,908	33,35	1,113
Zaragoza	89,10	0,793	30,49	0,889

Fuente: Boix et al⁸.

Tabla 3. Incidencia y letalidad poblacional de infarto agudo de miocardio y angina inestable según edad y sexo (España, 2001)

	Hombres		Mujeres	
	25-74 años	> 74 años	25-74 años	> 74 años
Población	12.243.155	996.086	12.629.165	1.718.881
IAM				
Incidencia	194/100.000	1.500/100.000	38/100.000	830/100.000
Letalidad poblacional a 28 días	38,8%	74,4%	45,7%	76,0%
Letalidad hospitalaria 28 días	14%	47%	20%	41%
1 año	18%	58%	24%	52%
Angina inestable				
Prevalencia ^a	7,4%	—	7,4%	—
Letalidad 3 meses	3,0%	7,4%	3,0%	7,4%

IAM: Infarto agudo de miocardio.

^aPoblación de 45-74 años.

Fuente: Cardiopatía isquémica en España. Análisis de la situación 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Sociedad Española de Cardiología.

la edad. En otros estudios en los que se ajustó por la comorbilidad (historia previa de arteriopatía coronaria, diabetes, hipertensión o insuficiencia cardíaca), el hecho de ser mujer seguía siendo un factor independiente asociado con una mayor letalidad^{12,13}.

Por el contrario, en cuanto a la letalidad a largo plazo (a partir del primer mes, 6 meses, un año o superior al año), casi ningún trabajo de esta revisión encontró diferencias significativas en función del sexo, e incluso en algunos estudios la mortalidad en las mujeres fue inferior. Este mejor pronóstico es relevante sobre todo a partir del año de supervivencia, cuando los efectos físicos del infarto casi no están presentes.

Posteriormente, en los estudios sobre letalidad publicados a partir de 1994 sigue siendo manifiesta la dificultad de concluir al respecto de si la letalidad postinfarto es inferior o superior en las mujeres. La mayor parte de los trabajos condicionan el peor pronóstico femenino básicamente a la edad y a las peores condiciones basales, como el grado de insuficiencia cardíaca (sobre todo los grados Killip III y IV), la diabetes mellitus, la hipertensión, el tipo de infarto y su gravedad o el retraso en la llegada al hospital¹⁴⁻²⁰. En algunos de estos análisis, el sexo deja de ser significativo y, en otros, sigue siendo un factor independiente asociado con una mayor letalidad.

Desde el punto de vista comunitario, algunos estudios no encuentran diferencias significativas para ningún estrato de edad en la letalidad a los 28 días entre hombres y mujeres. Sin embargo, cuando se analizan las muertes producidas antes de llegar al hospital, la

proporción de mujeres es considerablemente menor que la de los hombres^{21,22}. En otros estudios en los que sí se encuentra una letalidad superior en las mujeres, se sugiere que ésta puede ser debida a la dificultad para reconocer en ellas los casos no fatales^{23,24}.

Diferencias en la presentación de la cardiopatía isquémica

Las mujeres presentan con más frecuencia un dolor precordial que los hombres, pero éste evoluciona raramente a IAM¹. Adicionalmente, la presentación predominante inicial de la CI en la mujer es la angina; la manifestación más frecuente de la enfermedad en el hombre es el IAM, y la angina suele ser secundaria a éste. Éstos fueron unos de los primeros resultados del estudio de Framingham que, junto con el hecho de que aproximadamente el 50% de las mujeres con dolor precordial presentan arteriogramas coronarios normales, generó la creencia de que la CI se considerara más leve o benigna en las mujeres.

La presencia de angina de esfuerzo es una variable difícil de evaluar y mesurar, ya que frecuentemente la población no sabe distinguir el origen de los dolores precordiales, y muchas veces éstos no son de origen cardíaco o isquémico. En España, el estudio PANES utilizó el cuestionario de Rose, ampliamente validado y utilizado en encuestas, para conocer la prevalencia poblacional de la angina de esfuerzo en diferentes comunidades autónomas y analizar su relación con la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Este estudio demostró la amplia variabilidad territorial de la prevalencia de la angina de esfuerzo en nuestro medio, que oscilaba entre un 11,4% en Baleares y un 3,1% en el País Vasco. Entre sus resultados, este estudio señala que el coeficiente de correlación entre la prevalencia de angina y la mortalidad por CI fue de 0,52 para los hombres y de 0,31 para las mujeres²⁵.

Hay un grupo de pacientes, predominantemente mujeres, que no tienen lesiones coronarias significativas aunque refieran la típica angina de esfuerzo, que han sido descritas como portadoras de un cuadro denominado «síndrome X». Básicamente, este síndrome consiste en una incapacidad de la circulación coronaria de aumentar el flujo delante de unas demandas elevadas de oxígeno²⁶. La edad, sobre todo a partir de los 55-65 años, influye básicamente en el número ascendente de muertes en las mujeres, pero no tanto en las diferencias clínicas, ya que éstas se determinan fundamentalmente por el distinto perfil de comorbilidades, el tipo y la localización del infarto en las mujeres respecto a los hombres^{9,27}.

Se ha sugerido que las mujeres, debido a su socialización, son más propensas a contestar positiva-

mente a los cuestionarios sobre su percepción del dolor y a aceptar y relatar la enfermedad/limitación. Hay que tener cautela al hacer tal afirmación, pues si, por una parte, se puede estar intentando buscar explicaciones para la mayor autodeclaración de la angina por parte de las mujeres, por otra, se pueden valer de tales explicaciones para minusvalorar sus quejas de dolor.

Las manifestaciones clínicas de la CI también se han estudiado más intensiva y específicamente en el hombre que en la mujer. Así, el cuadro clínico considerado como típico en el hombre (dolor precordial desencadenado por el esfuerzo, con irradiación a la mandíbula y/o brazo izquierdo, acompañado de síntomas vagales, como náusea/vómito y disnea) no tiene por qué corresponderse con el de la mujer, a la que se tiende a definir erróneamente de 2 maneras: atípica o normal²⁸. El dolor precordial en las mujeres puede tener un origen no isquémico, como es el caso del prolapso de la válvula mitral; entre ellas es más habitual durante el reposo o relacionado con el estrés psicosocial, y el electrocardiograma de reposo suele ser normal²⁷.

El retraso en la búsqueda de asistencia

Muchos estudios señalan que las mujeres presentan un mayor tiempo de demora entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital, y lo asocian a la edad superior a 65 años, la historia previa de angina, la diabetes y la presentación del dolor durante la noche²⁹⁻³¹. En nuestro medio, Marrugat et al¹⁷ han descrito que la mediana de tiempo entre la presentación de los síntomas y la monitorización en las mujeres que padecen un primer infarto es de una hora más que en los hombres.

Asimismo, pocos estudios analizan la relación entre el contexto femenino (determinado por las relaciones de género) y las razones del retraso sin requerir la asistencia médica. Algunas de ellas podrían ser: los factores culturales relacionados con la percepción del dolor y la percepción del riesgo de enfermedad, los factores sociales, como la situación en la que se encuentra la mujer cuando aparecen los síntomas, la dependencia de parientes u otras personas para el traslado al hospital, los factores psicológicos, como la depresión o la soledad emocional o la presencia de enfermedades como la diabetes (que puede asociarse con alteraciones en la percepción de la isquemia). Todas estas razones pueden producir que las mujeres, al llegar más tarde al hospital, lo hagan en unas condiciones desfavorables tanto para la efectividad del tratamiento trombolítico como para la eficacia de los tratamientos de revascularización quirúrgica, que a su vez condicionan un peor pronóstico a corto plazo. Las situaciones anteriormente citadas son difícilmente analizables desde una perspectiva epidemiológica y con técnicas cuanti-

tativas, como se ha realizado en la mayor parte de la bibliografía revisada para este artículo. La controversia respecto a este punto se solucionaría, o se clarificaría, si el enfoque de análisis se realizara de manera cualitativa y desde una perspectiva sociológica y antropológica, aunque si no se tiene en cuenta la perspectiva de género, este tipo de análisis tampoco sería suficiente³².

Diferencias en los factores de riesgo asociados a la cardiopatía isquémica

Tanto los hombres como las mujeres comparten algunos factores de riesgo cardiovascular, mientras que otros difieren en función del sexo y la edad³³⁻³⁵. En general, se pueden dividir en los factores considerados no modificables —como la edad avanzada, la historia familiar y la predisposición genética— y en los factores potencialmente modificables —como la hipertensión, las dislipemias, el consumo de tabaco, la diabetes, el consumo de alcohol, la obesidad y el sedentarismo—.

Es conocido que el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol son considerablemente menos frecuentes en las mujeres (tabla 4). Algunos estudios transversales sobre la prevalencia de la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes realizados en España no muestran unas diferencias relevantes entre sexos en cuanto a la exposición a estos factores. Solamente el sobrepeso y el sedentarismo son más frecuentes en las mujeres españolas (tabla 4).

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular en ambos sexos²⁷. Es más prevalente entre los hombres jóvenes o con una edad mediana, y alcanza el pico máximo alrededor de los 70 años para descender a partir de esta edad. La prevalencia de HTA en las mujeres mayores de 75 años alcanza el 80%. A partir de esta edad la HTA es un fac-

Tabla 4. Prevalencia de estilos de vida de riesgo cardiovascular por sexo y edad (porcentaje que declara presentar el factor) (1999)

	Sedentarismo	Obesidad	Tabaquismo	Excesivo consumo de alcohol
Ambos sexos	46	11,2	32,6	0,9
Hombres	41	10,6	40,6	1,3
Mujeres	50	11,7	24,9	0,2

Fuente: INE. Encuesta de discapacidades, deficiencias y estado de salud.

tor que se asocia con una mayor intensidad a la aparición de CI en las mujeres que en los hombres, y su presencia es mucho más frecuente en las mujeres con CI que en los hombres²⁷.

Dislipemias

Tanto la hipercolesterolemia como los valores altos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son un importante factor de riesgo cardiovascular en ambos sexos. Sin embargo, estas cifras se mantienen bajas en las mujeres hasta la menopausia y empiezan a aumentar a partir de entonces³⁶. El mismo mecanismo, pero a la inversa, sucede con las lipoproteínas de alta densidad (HDL): los valores son altos hasta la menopausia y disminuyen después de ésta. Las bajas concentraciones de HDL son especialmente patológicas para las mujeres. Algunos estudios³⁷ sugieren que una elevación independiente de los triglicéridos, que no implicaría un aumento del riesgo coronario entre los hombres, tiene un efecto de aumento del riesgo para las mujeres, principalmente cuando se asocia a unas bajas cifras de HDL; sin embargo, otros estudios no corroboran estos resultados³⁸.

Diabetes mellitus

La prevalencia de la diabetes mellitus es similar en hombres y mujeres de una edad mediana. Sin embargo, el riesgo de desarrollar CI, o específicamente un IAM, es mucho mayor en las mujeres diabéticas respecto a los hombres diabéticos, y el pronóstico es peor que en los hombres^{39,40}. El IAM en mujeres diabéticas puede presentarse a una edad más temprana que en el resto. Tanto el riesgo de reinfarto como el de insuficiencia cardíaca también están aumentados en presencia de esta afección. Las mujeres que padecen diabetes también tienen un riesgo más elevado de presentar episodios de IAM sin la presencia de dolor anginoso⁴¹.

Algunos estudios sugieren que los valores de colesterol ligados a las HDL (cHDL) son inferiores en las mujeres diabéticas que en los hombres diabéticos; este factor puede explicar el mayor riesgo para la enfermedad en el sexo femenino⁴². Este riesgo, aumentado por el hecho de ser diabético, es independiente de otros factores, como la hipertensión, la obesidad o las dislipemias.

Consumo de tabaco

Numerosos estudios han demostrado desde hace años la relación existente entre el tabaquismo y la CI,

admitiéndose en la actualidad que las personas fumadoras tienen un riesgo de presentar una CI 2-4 veces superior que las no fumadoras⁴¹. Varios estudios señalan que el tabaquismo es el principal factor de riesgo de IAM, tanto para las mujeres como para los hombres de mediana edad, aunque la reducción de la edad de aparición del IAM es más drástica en ellas. Se estima que en las mujeres menores de 50 años, la incidencia de CI es mayoritariamente atribuible al tabaco⁴².

En España, siguen siendo los hombres los que fuman más, pero el abandono del consumo de tabaco, que es más acentuado entre ellos, y la incorporación de las mujeres jóvenes contribuye a una disminución acelerada de esta diferencia; en las cohortes de mujeres jóvenes el número de fumadoras ya se ha igualado al de los fumadores⁴³, lo que apunta a que se producirá un incremento de todas las enfermedades relacionadas con el tabaco.

A pesar de ello, los estudios específicos sobre la relación entre el tabaco y determinadas afecciones en la mujer son todavía insuficientes y, a veces, poco concluyentes. Así, en cuanto a la mortalidad, algunos estudios han encontrado que las mujeres presentaban menor riesgo que los hombres⁴⁴⁻⁴⁶, mientras que otros han descrito un riesgo similar^{47,48}. Sin embargo, Prescott et al⁴⁹ describieron recientemente que una vez ajustado por el tipo de inhalación, las mujeres presentan un mayor riesgo de CI que los hombres y una relación dosis-respuesta más acusada.

En cuanto al abandono del tabaco, la experiencia de otros países indica que, al menos a largo plazo, presenta cifras parecidas entre ambos sexos⁵⁰. Sin embargo, las mujeres presentan una mayor tendencia a ganar peso cuando abandonan el tabaco y una peor tolerancia de la abstinencia durante los períodos premenstruales^{51,52}, lo que hace pensar que precisan abordajes diferentes. Por otro lado, se ha demostrado que los factores relacionados con el apoyo social determinan de una manera considerable el éxito del abandono del tabaco en la mujer⁵².

Obesidad y sedentarismo

La obesidad y el sedentarismo son factores de riesgo que se asocian sobre todo a las mujeres. Por un lado, por su constitución física y hormonal, y también por la socialización que estimula más la práctica de ejercicio físico entre los niños. Algunos estudios⁵³ han sugerido que la distribución abdominal de la grasa estaría asociada con un aumento del riesgo cardiovascular en las mujeres en las que el índice cintura/cadera es superior a 0,8, seguramente porque esta circunstancia está asociada a otros factores de riesgo, como en el síndrome X metabólico.

Respecto al sedentarismo, las mujeres que realizan un ejercicio físico moderado presentan un mejor perfil lipídico, glucémico y de presión arterial que las que no realizan ningún tipo de ejercicio⁵⁴, y que este efecto es, en parte, el resultado de la actividad física reciente⁵⁵. Algunos estudios destacan la importancia del ejercicio físico en el aumento de las HDL, que a su vez son cardioprotectoras, y en una disminución de las varias partículas de las LDL, incluso cuando hay mínimos cambios en el peso corporal⁵⁶.

Factores psicosociales

Las relaciones entre factores psicosociales y la CI han sido especialmente estudiadas. Los primeros ensayos señalaron que la personalidad de tipo A y la hostilidad reprimida serían factores independientes asociados al desarrollo de la CI tanto en hombres como en mujeres. Concretamente, estas características se asociarían con la aparición de angina en las mujeres y con la aparición tanto de angina como de IAM en los hombres⁵⁷.

A finales de los años setenta, Karasek⁵⁸ introdujo su modelo conceptual de demanda-control para explicar las relaciones entre salud mental (tensión) y trabajo. Este autor y Theorell han señalado que, además de estos ejes, es importante tener en cuenta otros aspectos, como la capacidad de decisión y de utilización de habilidades, o sea, las influencias del entorno psicosocial del trabajo^{59,60}. Las desigualdades en el mercado laboral, determinadas por el género, hacen que las mujeres estén más expuestas a trabajos más monótonos y estresantes y con bajas recompensas⁶¹. En nuestro medio, Artazcoz et al⁶² encontraron unos peores indicadores de salud entre las mujeres trabajadoras en los servicios de limpieza. Estudios más recientes indican evidencias de relación causal entre la depresión, el aislamiento social y la falta de apoyo social y la CI⁶³⁻⁶⁵; en cambio, no han encontrado que exista este patrón de efecto causal entre la CI y la personalidad tipo A, la hostilidad y los factores estresores atribuidos al trabajo.

Probablemente, la socialización y los roles de género han determinado que las mujeres sean más sensibles a los factores psicosociales que los hombres; entre estos factores se citan las reacciones al estrés físico y mental, las relaciones familiares y las satisfacciones e insatisfacciones cotidianas. Las mujeres también padecen más frecuentemente que los hombres aislamiento social y depresión, que además se han estudiado como factores de riesgo independientes para la CI. Sin embargo, Weidner y Cain⁶⁶ han encontrado que las mujeres tienen una mayor capacidad para afrontar eventos estresantes, que a su vez sería un factor cardioprotector.

Asimismo, se ha señalado que las mujeres padecen más depresiones y estrés después de un IAM y reciben menos apoyo social o programas de recuperación teniendo en cuenta sus necesidades y horarios⁶⁷ (principalmente la conciliación con la vida familiar).

Conclusiones

En España, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte tanto para las mujeres como para los hombres. La CI es la enfermedad que contribuye con el porcentaje más alto de esta mortalidad. Sin embargo, la CI sigue siendo considerada por buena parte de la población como una «enfermedad de hombres».

Es ampliamente conocido el hecho de que la CI se presente más tardíamente en las mujeres⁶⁸, y que las características y manifestaciones clínicas de la CI son diferentes entre mujeres y hombres. En un reciente editorial de la revista *Circulation*, Borzak y Weaver⁶⁹ apuntaban las áreas de la bibliografía en que hay acuerdo y desacuerdo respecto a la investigación sobre la CI en las mujeres. Existe consenso en que las mujeres con CI son más mayores y presentan más comorbilidad que los hombres (diabetes, fallo cardíaco e hipertensión), las complicaciones del IAM y de la trombólisis son más frecuentes entre ellas y, por último, los análisis multivariantes explican algunas de las diferencias en el tratamiento y el pronóstico. En cambio, hay divergencia en relación a la mayor mortalidad de las mujeres después del ajuste por comorbilidad, y sobre si el uso de trombólisis y la utilización de procedimientos (cateterismos, revascularización) es similar o menor para las mujeres. En nuestro medio, Pérez et al⁹ ya señalaban que la curva de incidencia aumenta gradualmente con la edad, mientras que para las mujeres se nota un aumento brusco a partir de los 55 años.

Los datos iniciales del estudio de Framingham¹, que indicaban que la mayoría de las mujeres que cursaban inicialmente con angina de pecho rara vez evolucionaban a IAM, fueron interpretados erróneamente como un indicativo de mejor pronóstico de la CI en las mujeres. Sin embargo, a partir de la publicación de los datos del Registro CASS, se ha podido tener una visión más completa de los síndromes de dolor torácico en la mujer⁷⁰. En una revisión crítica de este tema⁷¹, Wenger evidencia 2 importantes premisas: a) para muchas mujeres, la etiología del dolor torácico, clínicamente indistinguible de la angina, no se debe a la obstrucción aterosclerótica significativa de las arterias coronarias, y para establecer esta etiología, además de historia clínica hacen falta pruebas diagnósticas objetivas, y b) mientras el pronóstico de muchas mujeres con dolor torácico puede ser benigno, las mujeres en las que este dolor refleja una cardiopatía aterosclerótica coronaria tienen una evo-

lución menos favorable que la de los hombres en una situación semejante.

En el IAM las mujeres cursan con más síntomas atípicos (el cuadro típico es el inicialmente descrito para los hombres) u otros síntomas, como los digestivos. Tanto la comorbilidad (hipertensión y diabetes) como la edad más tardía aumentan la probabilidad de un IAM silente o no identificado y de los posibles beneficios del tratamiento o de intervenciones tempranas⁷¹. Pocos estudios han intentado evaluar las razones y profundizar sobre los motivos por los que las mujeres presentan un mayor retraso en la búsqueda de asistencia médica en presencia de una CI. Además de las dificultades en reconocer los síntomas, que muchas veces no son los descritos como típicos, probablemente hay factores ligados a la socialización y a los papeles que desempeñan las mujeres en la sociedad, determinados por el género.

La CI es un proceso multifactorial y hay evidencias de que está relacionada con determinados factores de riesgo, como la hipertensión, las dislipemias, la diabetes mellitus, el consumo de tabaco o el sedentarismo. Asimismo, estos factores de riesgo pueden actuar de manera diferente entre mujeres y hombres, lo que señala la importancia de establecer pautas de actuación preventiva y terapéutica diferentes según el sexo y con perspectiva de género.

Las situaciones citadas son difícilmente analizables tan sólo desde una perspectiva de epidemiología clásica y con técnicas cuantitativas. Los aspectos diferenciales de la CI estarían mejor abordados si el enfoque de análisis se realizara también de manera cualitativa y desde la interdisciplinariedad del género. La epidemiología social está haciendo importantes avances en este sentido, pero aún queda mucho trabajo por delante para la plena integración de este marco conceptual en la práctica clínica.

Bibliografía

- Lerner DS, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-Year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
- Lee P, Alexander K, Hammill B, Pasquali S, Peterson E. Representation of elderly and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:708-13.
- Davison C, Smith GD, Frankel S. Lay epidemiology and the prevention paradox: the implications of coronary candidacy for health education. *Sociol Health Illness* 1991;13:1-19.
- Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:274-6.
- White A, Lockyer L. Tackling coronary heart disease. *BMJ* 2001;323:1016-7.
- American Heart Association. 1997 Heart and stroke facts: statistical update. Dallas: American Heart Association; 1996.
- De la Mata I, López L, Heras M, Banegas JR, Marrugat J, Villar F, et al. Cardiopatía isquémica en España. Análisis de la situación 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo y Sociedad Española de Cardiología; 2001.
- Boix M, Aragonés N, Medrano MJ. Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:850-6.
- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J (REGICOR Investigators). Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA. Contribution of trends in survival and coronary events rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353:1547-57.
- Vaccarino V, Krumholz H, Berkman L, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995;91:1861-71.
- Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parish S, Palmer A. A Comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. *N Engl J Med* 1998;338:8-14.
- Greenland Ph, Reicher-Reiss H, Golbourt U, Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. *Circulation* 1991;83:484-91.
- Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, Boyko V, Leor J, Cohen M, et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s. *Circulation* 2000;102:2484-90.
- Echánove I, Cabadés, Velasco JA, Pomar F, Valls F, Francés M. Características diferenciales y supervivencia del infarto agudo de miocardio en la mujer. Registro de Infartos Agudos de Miocardio de la Ciudad de Valencia (RICVAL). *Rev Esp Cardiol* 1997;50:851-9.
- Marrugat J, Antó JM, Sala J, Masiá R. Influence on gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1994;47:111-8.
- Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *JAMA* 1998;280:1405-9.
- Bueno H, Vidán T, Almazán A, López-Sendón JL, Delcau JL. Influence of sex on the short term outcome of elderly patients with a first acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1133-40.
- Vaccarino V, Krumholz H, Yarzebski J, Gore J, Goldberg R. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-81.
- Marrugat J, Gil M, Masiá R, Sala J, Elosua R, Antó JM (REGICOR Investigators). Role of age and sex in short-term and long-term mortality after a first q-wave myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:487-93.
- Goldberg R, Gorak E, Yarzebski J. A Communitywide perspective of sex differences a temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 1993;87:1947-53.
- Capewell S, Macintyre K, Stewart S, Chalmers J, Pell JP, Boyd J, et al. Age, sex, and social trends in out-of-hospital cardiac deaths in Scotland 1986-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 2001;358:1213-7.

23. Löwel H, Dobson A, Keil U, Herman B, Hobbs MS, Stewart A, et al. Coronary heart disease case-fatality in four countries. the acute myocardial register teams of Auckland, Augsburg, Bremen, FINMONICA, Newcastle and Perth. A Community Study (MONICA Project). *Circulation* 1993;88:2524-31.
24. Salomaa V, Dobson A, Miettinen H, Rajakangas AM, Kuulusmaa K. WHO MONICA Project. Mild myocardial infarction—a classification problem in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 1997;50:3-13.
25. Lopez-Bescos L, Cosin J, Elosua R, Casades A, De los Reyes M, Aros F, et al. The prevalence of angina and cardiovascular risk factors in the different autonomous communities of Spain: the PANES Study. *Prevalencia de Angina en España. Rev Esp Cardiol* 1999;52:1045-56.
26. Kaski JC, Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. *Hosp Pract* 2000;35:75-94.
27. Douglas P, Ginsburg G. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1311-5.
28. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser D, Garvin B. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2619-23.
29. Lambrew C, Bowly L, Rogers W, Chandra NC, Weaver WD. Factors influencing the time to thrombolysis in acute myocardial infarction. Time to thrombolysis substudy of the national registry of myocardial infarction-1. *Arch Intern Med* 1997;157:2577-82.
30. Leizorovicz A, Haugh MC, Mercier C, Boissel JP. Pre-Hospital and hospital time delays in thrombolytic treatment in patients with suspected acute myocardial infarction. Analysis of data from the EMIP study. *European Myocardial Infarction Project. Eur Heart J* 1997;18:248-53.
31. Sheifer SE, Rathore SS, Gersh BJ, Weinfurt KP, Oetgen WJ, Breall JA, et al. Time to presentation with acute myocardial infarction in the elderly: associations with race, sex, and socioeconomic characteristics. *Circulation* 2000;102:1651-6.
32. Pattenden J, Watt I, Lewin RJ, Stanford N. Decision making processes in people with symptoms of acute myocardial infarction: qualitative study. *BMJ* 2002;324:1006-9.
33. Price JF, Fowkes FG. Risk factors and the sex differential in coronary artery disease. *Epidemiology* 1997;8:584-91.
34. Njolstad Y, Arnesen E, Lund-Larsen Pg. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the finmark study. *Circulation* 1996;93:450-6.
35. Brochier ML, Arwidson P. Coronary Heart Disease Risk Factors in Women. *Eur Heart J* 1998;(Suppl A):45-52.
36. Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, Shimaoka K, Seto S, Yano K. Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure, and body mass index. *Circulation* 1996;94:61-6.
37. Bengtsson C, Bjorklund C, Lapidus L, Lissner L. Association of serum lipid concentration and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in a prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1993;307:1385-8.
38. Criqui MH, Less G, Cohn R, Gowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-5.
39. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Stradness E Jr. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984;311:953-9. En: Barret-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991;265:627-31.
40. Sowers J. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998;158:617-21.
41. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144:1012-7.
42. Thomas JL, Braus PA. Coronary artery disease in women. a historical perspective. *Arch Intern Med* 1998;158:333-7.
43. Fernández E, Schiaffino A, Borràs JM, Shafey O, Villalbí JR, La Vecchia C. Prevalence of cigarette smoking by birth cohort among males and females in Spain, 1910-1990. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:57-62.
44. Doll R, Gray R, Hafner B, Peto R. Mortality in relation to smoking: 22 years' observations on female British doctors. *Br Med J* 1980;280:967-71.
45. Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath Jr C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339:1268-78.
46. Basavaraj S. Smoking and loss of longevity in Canada. *Can J Public Health* 1993;84:341-5.
47. Davis MA, Neuhaus JM, Moritz DJ, Lein D, Barclay JD, Murphy SP. Health behaviors and survival among middle-aged and older men and women in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Prev Med* 1994;23:369-76.
48. Janghorbani M, Hedley AJ, Jones RB, Zhanpour M, Gilmour WH. Gender differential in all-cause and cardiovascular disease mortality. *Int J Epidemiol* 1993;22:1056-63.
49. Prescott E, Osler M, Anderson PK, Hein HO, Bosch-Jensen K, Lange P, et al. Mortality in women and men in relation to smoking. *Int J Epidemiol* 1998;27:27-32.
50. Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP, Hatziaendreu EJ, Patel KM, Davis RM. Trends in cigarette smoking in the United States. The changing influence of gender and race. *JAMA* 1989;261:49-55.
51. Fant R, Everson D, Dayton G, Pickworth W, Henningfield J. Nicotine dependence in women. *JAMWA* 1996;51:19-25.
52. Gritz E, Nielsen I, Brooks L. Smoking cessation and gender: the influence of physiological, psychological and behavioral factors. *JAMWA* 1996;51:35-42.
53. Bjorntorp P. Regional patterns of fat distribution. *Ann Int Med* 1985;103:994-5.
54. Kokkinos PF, Holland JC, Pittaras AE, Narayan, Dotson CO, Papademetriou V. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factor association in women. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:358-64.
55. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:438S-5S.
56. Tall AR. Exercise to reduce cardiovascular risk: how much is enough? *N Engl J Med* 2002;347:1522-4.
57. Theorell T. The psycho-social environment, stress, and coronary heart disease. En: Marmot M, Elliot P, editors. *Coronary heart disease epidemiology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1992. p. 256-73.
58. Karasek R, Theorell T. *Healthy work: stress, productivity and the reconstruction of working life*. New York: Basic Books, 1990.
59. Billing E, Hjemdahl P, Rehnqvist N. Psychosocial Variables in female versus male patients with stable angina pectoris and matched healthy controls. *Eur Heart J* 1997;18:911-8.
60. Bosma H, Marmot MG, Hemingway H, Nicholson AC, Brunner E, Stansfeld SA. Low job control and risk of coronary heart disease in Whitehall II (prospective cohort) study. *BMJ* 1997;314:558-65.
61. Fleury J, Keller C, Murdaugh C. Social and contextual etiology of coronary heart disease in women. *Womens Health Gend Based Med* 2000;9:967-78.
62. Artazcoz L, Cortès I, Benach J, García Benavides F. Les desigualtats en la salut laboral. En: Borrell C, Benach J, editores. *Les desigualtats en salut a Catalunya*. Barcelona: Editorial Mediterrània; 2003.

63. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jelinek VM, et al. «Stress» and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 2003;178:272-6.
 64. Hallman T, Burell G, Setterlind S, Oden A, Lisspers J. Psychosocial risk factors for coronary heart disease, their importance compared with other risk factors and gender differences in sensitivity. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:39-49.
 65. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21:1072-80.
 66. Weidner G, Cain VS. The gender gap in heart disease: lessons from Eastern Europe. *Am J Public Health* 2003;93:768-70.
 67. Mendes de Leon CF, Dilillo V, Czajkowski S, Norton J, Schaefer J, Catellier D, et al. Enhancing recovery in coronary heart disease (enrichd) pilot study. Psychosocial characteristics after acute myocardial infarction: the ENRICH pilot study. Enhancing recovery in coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21:353-62.
 68. Wenger NK. Coronary heart disease and women: magnitude of the problem. *Cardiol Rev* 2002;10:211-3.
 69. Borzak S, Weaver WD. Sex and outcome after myocardial infarction: a case of sexual politics? *Circulation* 2000;102:2458-9.
 70. Orenca A, Bailey K, Yaawn BP, Kottke TE. Effect of gender on long term outcome of angina pectoris and myocardial infarction / sudden death. *JAMA* 1993;269:2392-7.
 71. Wenger N. Cardiopatía en la mujer: la evolución del conocimiento está modificando extraordinariamente la asistencia clínica. En: Julian DG, Wenger N, editores. *Cardiopatía en la mujer*. Barcelona: Edika Med; 1999.
-