

ARTICULO DE REPASO

Enfermedad Coronaria en la Mujer

MARIO R. GARCIA-PALMIERI, MD*; RAMON M. PEREA-LOPEZ, MD†

RESUMEN. La enfermedad coronaria es la causa principal de muerte en la mujer, con una prevalencia especialmente alta en la mujer de edad avanzada. La mujer tiene resultados y pronóstico menos favorable que el hombre con el infarto del miocardio, y con los procedimientos de revascularización del miocardio. En el manuscrito se revisa la información más actualizada sobre ésto y sobre los factores de riesgo para la enfermedad coronaria en la mujer. Se resumen

los aspectos más sobresalientes sobre lípidos, hipertensión, diabetes, fumar cigarrillos, actividad física y la obesidad. Se resumen además las diferencias existentes entre el hombre y la mujer en lo concerniente a las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria. Se presentan datos sobre el valor de la terapia de reemplazo de estrógeno en la enfermedad coronaria en la mujer postmenopáusica.

Hasta recientemente la enfermedad de las arterias coronarias se enfocaba primordialmente como una enfermedad del hombre y la mayoría de las investigaciones clínicas sobre este tema al igual que los enfoques en la práctica clínica se circunscribían a la población masculina.

La enfermedad coronaria es la causa número uno de muerte en la mujer en el mundo industrializado. En los Estados Unidos de América causa 250,000 muertes al año (1). Sobre 60,000 mujeres fallecen anualmente de enfermedad coronaria en el Reino Unido (2) y los países europeos demuestran una tendencia similar.

A pesar de una incidencia menor de la enfermedad coronaria en la mujer comparada con el hombre, en los Estados Unidos mueren más mujeres que hombres de enfermedad coronaria apuntando a un pronóstico inferior para la mujer con enfermedad coronaria. En ese país una de cada 9 mujeres en el grupo de 45-64 años de edad tiene enfermedad coronaria mientras que 1 de cada 3 mujeres de más de 65 años de edad padecen de esta condición. El aumento en la incidencia de la enfermedad

coronaria en la mujer no se debe necesariamente a que se enferman más, sino más bien al envejecimiento de la población. Hay una dependencia marcada sobre la edad para el desarrollo de la enfermedad coronaria en la mujer donde la enfermedad se manifiesta más frecuentemente después de los 65 años de edad. Toma alrededor de 10 años más tarde que el hombre para cualquier manifestación clínica de la enfermedad coronaria en la mujer y más de 20 años para la aparición del infarto del miocardio (3).

La enfermedad coronaria en la mujer en los Estados Unidos conlleva un gasto anual por servicios directos de salud de 11 billones de dólares y un costo de pérdida económica total de 22 billones de dólares al año (4, 5). El 40% de los eventos coronarios en la mujer son fatales y el 67% de la muerte súbita ocurre en mujeres donde no se sabía previamente que tuviesen enfermedad coronaria (6). El 36% de las mujeres de 55-64 años de edad con enfermedad coronaria están incapacitadas. En las mujeres de más de 75 años de edad la incapacidad sube a un 55%.

Factores De Riesgo en la Enfermedad Coronaria

Los factores de riesgo para la enfermedad coronaria en la mujer son los lípidos séricos elevados, la hipertensión arterial, el fumar, la diabetes, la inactividad física, y la obesidad. Otros posibles factores han sido el stress y el uso de contraceptivos orales.

* Profesor Distinguido y Jefe de la Sección de Cardiología de Adultos, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico y el Hospital Universitario.

† "Fellow" en Cardiología, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico. Instructor en Medicina.

Dirigir correspondencia a: Dr. Mario R. García-Palmieri, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, PO Box 365067, San Juan, Puerto Rico 00936-5067.

A excepción de los contraceptivos orales todos los factores de riesgo en la enfermedad coronaria los comparten tanto el hombre como la mujer. La mayoría de las investigaciones básicas se han llevado a cabo principalmente en hombres y las recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria en la mujer de edad avanzada son extrapolaciones de estudios conducidos en varones de edad mediana. Además, hay varios posibles riesgos que son específicos de la mujer, tales como uso de contraceptivos orales, la menopausia y la terapia hormonal postmenopáusica de reemplazo de estrógeno. En los próximos párrafos discutiremos los factores de riesgo de enfermedad coronaria con énfasis en su efecto en la mujer en comparación con el hombre.

Lípidos.

Colesterol total. La mayoría de los estudios poblacionales relacionando al colesterol sérico total con la enfermedad coronaria se han conducido en varones. En la literatura existen 12 estudios prospectivos que examinan la relación del colesterol total como predictor de enfermedad coronaria en la mujer, ver tabla 1 (7-18). Ocho de los 12 estudios demostraron que el colesterol total está asociado significativamente al riesgo de enfermedad coronaria en la mujer. Otro estudio demostró una asociación significativa con la mortalidad coronaria. Dos estudios demostraron una tendencia a la enfermedad coronaria pero, no tuvieron valor estadístico confirmatorio. La hipercolesterolemia es más frecuente en la mujer de mediana edad o edad avanzada pero principalmente en la mujer post menopáusica. En la mujer, el colesterol total aumenta con la edad por lo

menos hasta los 70 años de edad. Esto se debe principalmente a que el colesterol LDL tiene un incremento mayor en la mujer de edad avanzada, sobrepasando al hombre. El 50% de la mujer norteamericana de 55 años de edad o más tiene niveles de colesterol sérico sobre 240 mg/dl.

Colesterol HDL. Hay tres estudios prospectivos incluyendo mujeres donde se ha investigado la asociación del colesterol HDL con la enfermedad coronaria. Estos son: Framingham (7), las Clínicas de Lípidos (19) y el Donolo-Tel Aviv (13). Todos concluyeron que el aumento en colesterol HDL es un predictor poderoso de un riesgo reducido para la enfermedad coronaria en la mujer.

Triglicéridos. Tres estudios; Framingham (20), Evans County (21) y las Clínicas de Lípidos (22) han estudiado los triglicéridos como factor de riesgo de enfermedad coronaria en la mujer y demostraron una asociación independiente con la incidencia de la enfermedad coronaria en la mujer. Sin embargo, el añadir los triglicéridos al colesterol HDL y al colesterol LDL no se acentúa la predicción de enfermedad coronaria, por lo cual los triglicéridos no parecen ser predictores de la enfermedad coronaria en la mujer (8, 20).

Hipertensión arterial.

En los Estados Unidos el 51% de la mujer blanca y el 79% de la mujer negra mayor de 45 años de edad tienen hipertensión arterial; la hipertensión está presente en más del 70% de las mujeres mayores de 65 años de edad (23). En los grupos sobre los 65 años de edad, la mujer padece mas hipertensión que el hombre. Los niveles de presión sistólica en el hombre llegan a un máximo a la de edad mediana, pero en la mujer sigue aumentando hasta más allá de los 80 años de edad. El tratamiento oportuno de la hipertensión sistólica aislada en la mujer reduce la apoplejía y los eventos cardiovasculares tantos fatales como no fatales. En el estudio de Framingham los riesgos de enfermedad coronaria, apoplejía y muertes por todas las causas fue 2 a 4 veces mayor en la mujer que su par normotensa.

En el estudio de Framingham al seguimiento de 32 años se encontró que la causa más frecuente del desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva era la presencia de la hipertensión. La hipertensión estuvo presente en 76% de los hombres y 79% de las mujeres con fallo cardíaco congestivo. En el estudio de Framingham los hombres de 65-75 años de edad con una tensión arterial mayor de 160/95 mm Hg sufrieron 2.4 veces mas un evento cardiovascular fatal al compararlo con el normotenso. La mujer del mismo grupo de edad y nivel de tensión arterial sufrió 8 veces más el evento cardiovascular fatal al compararla con la normotensa. Esto apunta a que la

Tabla 1. Estudios Prospectivos de Lípidos en la Mujer

Estudio	Número mujeres	Edad	Duración en años	Referencia
Framingham	2873	35-94	30	7
Clínicas lípidos	2270	40-69	8.5	8
RanchoBernardo	2048	50-79	10	9
Tecumseh	2708	25-75	20	10
Charleston	1192	35-75	25	11
Evans County	3102	35-74	7-9	12
Donolo-Tel Aviv	1325	25-69	20	13
Enfermeras	120,345	30-55	4.0	14
Gothenburg	1462	38-60	4.0	15
Scotland	8262	45-64	12.0	16
Busselton	1693	21-70	3.0	17
Busselton	724	40-74	13.0	18

hipertensión en la mujer de edad avanzada conlleva un riesgo y pronóstico peor que en el hombre.

Un meta-análisis de estudios del uso de drogas antihipertensivas para la hipertensión leve a moderada (diastólica 90-114 mmHg) incluyendo 37,000 personas (47% mujeres) demostró que un descenso de 6mm Hg en la tensión diastólica reducía la mortalidad vascular por 21%, la apoplejía por 42% y la enfermedad coronaria por 14% (24). Tres ensayos clínicos grandes de hipertensión con un grupo numeroso de mujeres han demostrado el beneficio de la terapia antihipertensiva con una reducción significativa en la muerte por apoplejía y eventos relacionados a las coronarias en pacientes hasta 84 años de edad con hipertensión sistólica aislada o mixta (25 - 27).

Fumar cigarrillos.

El fumar cigarrillos es más común hoy día en la mujer joven que en el hombre joven en los países occidentales, lo cual es un problema de salud que se agrava. (28) La mujer adulta no deja el hábito de fumar al mismo ritmo del hombre, quizás por el temor de aumentar su peso corporal. Se sabe que el fumar cigarrillos altera el metabolismo del estrógeno en la mujer pre y post menopáusica y que causa una menopausia prematura de alrededor de 2 años.

El Estudio de Salud de las Enfermeras demostró que el número de cigarrillos consumido correlaciona con el riesgo de enfermedad coronaria fatal, infarto del miocardio no fatal y angina pectoris (29). El riesgo de infarto del miocardio se triplica en las mujeres que fuman cigarrillos. Otro estudio (30) reveló que a los 2 años de cesar de fumar se redujo en un 24% el riesgo de mortalidad cardiovascular en mujeres que eran fumadoras previamente. El cesar de fumar está asociado, además a una mejor supervivencia, a una disminución de ocurrencia del reinfarto después del infarto del miocardio y después de la cirugía aorta-coronaria.

Diabetes

La diabetes es un factor de riesgo mucho más poderoso en la mujer que en el hombre. En el Estudio de Salud de las Enfermeras hubo un aumento de 3 a 7 veces en los eventos cardiovasculares asociados a la diabetes con un riesgo aún mayor en aquellas mujeres con otros factores de riesgo coronario presente (31). No se sabe el mecanismo específico porque la diabetes confiere el riesgo coronario pero se especula que sea por la asociación con desórdenes de lípidos, la hipertensión arterial y la obesidad. El Estudio de Enfermeras, además reveló que las mujeres que hacen ejercicio regularmente tienen una incidencia más baja de la diabetes (32). La

mujer mayor de 45 años de edad tiene el doble de las posibilidades de desarrollar la diabetes al compararla con el hombre. Una vez ocurrido el infarto del miocardio la diabetes está asociada a un pronóstico de hospital y de largo plazo menos favorable y ésto es aún peor en la mujer que en el hombre (33,34). En la mujer la presencia de la diabetes duplica el riesgo del infarto del miocardio recurrente y cuatriuplica el riesgo de la insuficiencia cardíaca.

La prevalencia de diabetes es mayor en la mujer que en el hombre que son sometidos a cirugía de puente aorto-coronario y a la angioplastía transluminar coronaria percutánea.

Actividad física.

Los datos disponibles apuntan a que la mayor actividad física puede estar asociada a un descenso en mortalidad total tanto para la mujer como para el hombre (35). El ejercicio físico habitual de intensidad moderada disminuye la tensión arterial en la mujer y está asociado a un colesterol HDL sérico más alto y a un triglicérido menor en la mujer de edad avanzada (36, 37). Existe muy poca evidencia que la actividad física reduce la incidencia de la enfermedad coronaria en la mujer. Hacen falta estudios para aclarar esta situación y sus posibles implicaciones preventivas. Sin embargo, se considera prudente aconsejar el ejercicio y el evitar la inactividad física.

Obesidad.

La información del estudio de Framingham indica que la obesidad es un predictor independiente de riesgo cardiovascular y coronario especialmente en la mujer (38); la obesidad aumenta hasta tres veces el riesgo de enfermedad coronaria en la mujer (39). Gran parte del aumento en riesgo coronario se atribuye a la influencia de la obesidad sobre la hipertensión, tolerancia a la glucosa y a los niveles de lípidos. De acuerdo al estudio de Framingham, las mujeres que mantienen su peso ideal tienen de un 35 a un 60% de riesgo menor de desarrollar un infarto del miocardio que las obesas.

En el Estudio Nacional de Enfermeras se examinó el aumento en peso corporal después de los 18 años de edad en 115, 818 enfermeras de 30 a 55 años de edad. Se encontró que aumentos moderados en peso después de los 18 años de edad estaban asociados a un riesgo mayor de desarrollar enfermedad coronaria (40)

Terapia de Reemplazo de Estrógeno

Se sabe que la mujer premenopáusica sufre menos de enfermedad coronaria pues la presencia del estrógeno

mantiene el colesterol HDL sérico más alto y los niveles de colesterol LDL sérico más bajos. Además, hay estudios en animales experimentales que indican que el estrógeno inhibe la toma del colesterol LDL circulante por la pared arterial, reduce la formación local del coágulo e inhibe la formación de las placas ateromatosas (41). La terapia de reemplazo de estrógeno en la postmenopausia basada en estudios epidemiológicos demuestra un efecto beneficioso de reducir de un 40 al 60% el riesgo coronario en mujeres con terapia de reemplazo. El beneficio es aún mayor en mujeres que ya padecen de enfermedad coronaria.

El "Postmenopausal Estrogen and Progesterone Interventions (PEPI) Trial" estudió los efectos del estrógeno en la mujer postmenopáusica sobre el HDL, fibrinógeno, tensión arterial e insulina sérica. El estudio demostró que el HDL subió, el LDL disminuyó, el nivel de fibrinógeno bajó y la insulina sérica no fue afectada (42). El Estudio de Salud Cardiovascular demostró que el uso del estrógeno postmenopáusico estuvo asociado a un riesgo cardiovascular más bajo hasta la octava década de la vida (43).

Hay 3 estudios en mujeres que correlacionan los hallazgos en angiografía coronaria en mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo de estrógeno con controles sin consumo de estrógeno. Los tres estudios demostraron que el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas tomando estrógeno es menor que en aquellas mujeres postmenopáusicas que no consumieron estrógeno (44). En la actualidad en los Estados Unidos se lleva a cabo el estudio Heart and Estrogen Replacement Study (HERS) con el uso de estrógeno y progestina en mujeres con enfermedad coronaria confirmada incluyendo alrededor de 3,000 mujeres para determinar la conveniencia del uso de la terapia de reemplazo hormonal en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria en la mujer. Este estudio comenzó en el 1993 y terminará en el 1999.

Existen controversias sobre el uso de reemplazo de estrógeno y la posibilidad de aumentar con su uso el desarrollo de cáncer del seno en la mujer; hay múltiples estudios sobre el tema pero sin resultados concluyentes. En la actualidad el gobierno de los Estados Unidos auspicia el estudio "Women's Health Initiative" (WHI) que se espera aclare el asunto de la posible asociación de la terapia hormonal y el cáncer del seno.

Manifestaciones Clínicas

Dolor de pecho. En el pasado había una impresión incorrecta en el sentido de que el *angor pectoris* tenía un pronóstico más favorable en la mujer. El "Coronary

Artery Surgery Study" (CASS) Registry demostró que entre los pacientes referidos por los médicos participantes para arteriografía coronaria por dolor de pecho severo y posible cirugía aorto-coronaria, el 50% de las mujeres vs el 17% de los hombres no tenían obstrucción aterosclerótica de las arterias coronarias epicárdicas (45). Los datos recientes demuestran que muchas mujeres con dolor de pecho que se confunde con angina pectoris no tienen atherosclerosis coronaria como su etiología y que se debe a otra causa. Demuestran además, que una vez la enfermedad coronaria es clínicamente evidente la mujer tiene un desenlace menos favorable que el del hombre. Lo importante es diferenciar la mujer donde el síndrome de dolor de pecho se debe a la arterosclerosis coronaria de la que se debe a otras causas y para ésto la historia clínica se considera insuficiente e inadecuada.

Infarto del miocardio. El infarto del miocardio ocurre en la mujer alrededor de 20 años más tarde que a la edad que ocurre en el hombre. Una vez ocurrido un infarto del miocardio la mortalidad es más alta en la mujer que en el hombre. En la mujer es más alta, no sólo la mortalidad el hospital después del infarto, sino además la mortalidad en el año subsiguiente al infarto (46).

En el estudio de Framingham, la enfermedad coronaria se presentó inicialmente como infarto del miocardio en el 50% de los hombres y sólo en el 35% de las mujeres. También en Framingham las mujeres tuvieron un 35% de los infartos del miocardio sin reconocer, siendo el porcentaje más alto que en los hombres, donde la cifra fue de 27% (47). El estudio "Myocardial Infarction Triage and Intervention" (MITI) Registry reveló una mortalidad del hospital para el infarto del miocardio en la mujer de 16% comparada a 11% para el hombre (48). Aunque la terapia trombolítica en el infarto del miocardio está asociada a una mortalidad más baja en el hombre y en la mujer, en el estudio GISSI, la mortalidad al año fue 29.8% para la mujer y 15.2% para el hombre (49). No se sabe a qué se debe la diferencia entre los sexos en el pronóstico del infarto del miocardio. Se considera como posible explicación la mayor edad de la mujer, la llegada más tarde de ésta al hospital o la posibilidad de una aplicación subóptima de los tratamientos médicos y quirúrgicos a la mujer.

Revascularización miocárdica. Cuando se evalúan los resultados de la revascularización miocárdica, el sexo femenino continua siendo el predictor más poderoso de pronóstico adverso de la cirugía aorto - coronaria. Ser mujer conlleva un resultado quirúrgico más ominoso que la disfunción ventricular. Además de tener el doble de la

mortalidad de hospital, la mujer tiene menos patencia de los injertos y menos mejoría de los síntomas. La mujer sufre además reoperaciones más frecuentes en los 5 años subsiguientes a la cirugía aorto-coronaria. No se sabe a ciencia cierta la causa de estas diferencias, pero se consideran como posibles causas el que la mujer se expone a una edad más avanzada y que además padece de más hipertensión y más diabetes.

Se sabe que la angioplastia transluminal percutánea coronaria tiene un resultado y nivel de seguridad similar para ambos sexos (50). Sin embargo, en la mujer se obtiene menos mejoría de los síntomas y su sobrevida a largo plazo es inferior (51). La información del National Heart Lung and Blood Institute PTCA Registry del 1985 y 1986 reveló que las mujeres que tuvieron angioplastia eran de mayor edad y padecían más de hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca. Al seguimiento de 4 años habían más muertes en las mujeres, pero la ocurrencia del infarto del miocardio y de la cirugía aorto-coronaria era similar en los dos sexos.

Summary

Coronary heart disease is the leading cause of death among women, with a high prevalence in the older women. Women have a less favorable outcome after myocardial infarction and after myocardial revascularization procedures. We have revised the most up to date published information about risk factors for coronary heart disease in women. The most salient features concerning lipids, hypertension, diabetes, cigarette smoking, physical activity and obesity are summarized. The differences on clinical manifestations of coronary heart disease among men and women are also presented. The salient data about estrogen replacement therapy effect on coronary heart disease on postmenopausal women is also summarized.

Referencias

1. Wenger NK. Coronary Heart Disease in Women. *J Med Assoc Georgia* 1995; 84: 323-328
2. Collins P. Foreword. *Eur Heart J* 1996; 17: (Supp D) 1.
3. Wenger NK. Enfermedad coronaria en mujeres. *Rev Arg Cardiol* 1995; 63: 459-465
4. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-256
5. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999-2009.
6. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of myocardial infarction in women. The Framingham Study In: Eaker ED, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA (Eds). *Coronary Heart Disease in Women*. N.Y., N.Y. Haymarket Doyma Inc. 1987: 208-214.
7. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256:2835-2838.
8. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, et al: Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 75: 1102-1109.
9. Barrett-Connor E, Khaw KT, Wingard D. A ten-year prospective study of coronary heart disease mortality in Rancho Bernardo women. In *Coronary Heart Disease in Women*. Edited by Eaker E, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA. New York: Haymarket Doyma; 1987: 117-121.
10. Moreno GT, Manson JE. Cholesterol and coronary heart disease in women: an overview of primary and secondary prevention. *Coronary Artery Dis* 1993; 4: 580-587
11. Keil JE, Gazes PC, Loadholt CB, Tyroler HA, Sutherland S, Gross AJ. Coronary heart disease mortality and its predictors among Charleston, South Carolina women. In *Coronary Heart Disease in Women*. Edited by Eaker E, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA. New York: Haymaker Doyma; 1987: 90-98.
12. Tyroler HA, Heyden S, Bartel A, Carrel J, Cornor JC, Hames CG, et al: Blood pressure and cholesterol as coronary heart disease risk factors. *Arch Intern Med* 1971; 128:907-914.
13. Livshits G, Weisbart J, Meshulam N, Brunner D. Multivariate Analysis of the 20-year follow-up of the Donolo-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study and the usefulness of high density lipoprotein cholesterol percentage. *Am J Cardiol* 1989; 63: 676-681.
14. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Coronary heart disease risk factors in women: the Nurses' Health Study experience. In: Eaker ED, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA, eds. *Coronary Heart Disease in Women*, Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 1987:112-116.
15. Bengtsson C. Ischaemic Heart Disease in Women. A study based on a randomized population sample of women and women with myocardial infarction in Goteborg, Sweden. *Acta Med Scand* 1973; 5 (Suppl): 1-228.
16. Isles CG, Hole DJ, Gillis CR, Jawitzprme VM, Lever AF. Plasma cholesterol, coronary heart Disease, and Cancer in the Renfrew and Paisley Survey. *Br Med J* 1989; 298: 920-924.
17. Welborn TA, Cumpston GN, Cullen KJ, Curnow DH, McCall MG, Stenhouse NS. The prevalence of coronary heart disease and associated factors in an Australian rural community. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 521-536.
18. Cullen K, Stenhouse NS, Wearne KL, Welborn TA. Multiple regression analysis of risk factors for cardiovascular disease and cancer mortality in Busselton, Western Australia - 13 Year Study. *J Chronic Dis* 1983; 36: 371-377.
19. Jacobs DR, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: The follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 32-34.
20. Gordon WP, Hjortland MC, Kannel WB, Sawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977; 62: 707-713.
21. Heyden S, Heiss G, Hames CG, Bartel AG. Fasting triglycerides as predictors of CHD mortality in Evans County, Georgia. *J Chronic Dis* 1980; 33: 275-282.
22. Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease: The epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 1990; 129: 249-259.
23. Wenger NK. Coronary heart disease in older women: prevention, diagnosis management and prognosis. *Clin Geriatr* 1995; 3:41-47.
24. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and cardiovascular heart disease, Part 2. Short term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in the epidemiology

- context. *Lancet* 1990; 338: 827-38.
25. Report by the Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261-7.
 26. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of Stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated hypertension, Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 1991; 265:3235-64.
 27. Dahlöf B, Lindholm L, Hansson L, et al. Morbidity and Mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP - Hypertension) *Lancet* 1991; 338:1281-5.
 28. Schenck - Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl 10): 28.
 29. Willett WC, Green A, Stampfer MD et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303-1309.
 30. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 992-1000.
 31. Manson JE, Colditz GA, Sampfer MJ et al: A prospective study of maturity onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141-1147.
 32. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338: 774-778.
 33. Liao Y, Cooper RS, Ghali JK, Lansky D, Gao G, Lee J. Sex differences in the impact of coexistent diabetes on survival in patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1993; 16: 708-713.
 34. Donahue RP, Goldberg RJ, Chen Z, Gove JM, Alpert JS. The influence of sex and diabetes mellitus on survival following myocardial infarction. A community - wide perspective. *J Clin Epidemiology* 1993; 46: 245-252.
 35. Blair SN, Kohl HW III, Paffenberger RS Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262: 2395-2401.
 36. Reaven PD, Barrett-Connor E, Edelstein S. Relation between leisure-time physical activity and blood pressure in older women. *Circulation* 1991; 83: 559-565.
 37. Reaven PD, McPhillips MB, Barrett-Connor EL, Criqui MH. Leisure time exercise and lipid and lipoprotein levels in an older population. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 847-854.
 38. Kannel WB, Garrison RJ, Wilson PWF. Obesity and nutrition in elderly diabetic patients. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 5A) 22-30.
 39. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-890.
 40. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the "normal" weight range. *JAMA* 1995; 273: 461-5.
 41. La Rosa JC. Estrogen: risk versus benefit for the prevention of coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 1993; 4: 588-594.
 42. Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking estrogen replacement therapy. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl D): 9-14.
 43. Manolio TA, Furberg CD, Shemanski L, et al. Association of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 1993; 88: 2163-2171.
 44. Barrett-Connor E. Estrogen and Coronary Heart Disease: AHA Primer on Prevention Cardiology. Dallas, Texas 1994; 249-254.
 45. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management. 1974-1979. The Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1982; 66 (suppl III): III 16- III 23.
 46. Wenger NK. Coronary Heart Disease in Women. *Sem Reprod Endo* 1996; 14: 5-14.
 47. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1979; 44: 53-59.
 48. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992; 152: 972-976.
 49. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 11: 871-874.
 50. Holmes DR Jr, Holubkov R, Vliestra RE, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: The Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1149-1155.
 51. Savage MP, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al: Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 22-28.