



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 26 núm. 4

OCTUBRE-DICIEMBRE DE 2020

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



Sci. Am. February 2021

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
Resolución Mingobierno núm. 107 de 1995

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia
Resolución Mingobierno Núm. 107 de 1995

Volumen 26 - Núm. 4- Año 2020

Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares (Cali)

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

Comité Financiero

Frank José Ospina Morales, Adriana Patricia Camero Lascano,
Beatriz Sierra Londoño

Comité Científico

Sergio A. Alvernia G.	Ginecólogo	Bucaramanga	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Andrés Calle M.	Ginecólogo	Quito	Camilo Rueda Beltz	Ginecólogo	Bogotá
Pieter Chedraui	Ginecoobstetra	Guayaquil	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Álvaro Cuadros C.	Ginecólogo	Cali	Gabriel Tovar R.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Israel Díaz R.	Ginecólogo	Barranquilla	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Hoover Canaval E.	Ginecólogo	Cali	Juan E. Blümer	Endocrinólogo	Chile
Giuseppe Rosano	Internista	Italia	J. Christopher Gallagher	Endocrinólogo	EUA
Santiago Palacios G.	Ginecólogo	España	Marco Gambacciani	Ginecólogo endocrino	Italia

Comité Editorial

Gustavo Gómez Tabares, MD.	Cali	Luciano Melo P., MD. PhD.	Brasil
Gladys E. Canaval E., Enf. PhD.	Cali	José R. Cifuentes B, MD. PhD.	Cali
Nilson R. de Melo, MD. PhD.	Brasil	Néstor O. Siseles, MD. PhD.	Argentina

Comité WEB

Dirección, Junta Directiva Nacional

Hoover Canaval E.	Ginecólogo	Cali	Gustavo Gómez T.	Ginecólogo endocrino	Cali
Fabio Sánchez E.	Ginecólogo	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Ginecóloga	Medellín

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 Núm. 48-26 Oficina 103

Teléfonos: 3164633026 - 2853173

Correo electrónico: asomenopausianacional@gmail.com

Página web: www.asomenopausia.com

Bogotá, Colombia

Correo electrónico del editor: gusgomez@univalle.edu.co

El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista
es responsabilidad exclusiva de los autores.

JUNTA DIRECTIVA NACIONAL
Asociación Colombiana de Menopausia (2019-2021)

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta
Norella Ortega, MD - Secretaria
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Fiscal
Sonia Oliva Martínez, MD - Vocal

Franklin Espitia de la Hoz, MD - Vicepresidente
María Fernanda Martínez - Tesorera
Janire Buelvas Caparroso, MD - Vocal
Frank José Ospina, MD - Vocal

Juntas Directivas de Capítulos

Capítulo Bogotá (2019-2021)

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Vicepresidenta
Luis María Murillo Sarmiento, MD - Secretario
Fernando Rosero Mera, MD - Tesorero
Germán Baron Castañeda, MD - Fiscal
Martha Inés Perez Santiesteban-Vocal
Johana Alexandra Fory Hernández-Vocal

Capítulo de Antioquia (2019-2021)

Jorge Alberto Tirado Mejía, MD - Presidente
María Eugenia Turizo Rendón, MD - Vicepresidenta
Margarita Rocío Álvarez Giraldo, MD - Secretaria
Sandra Milena Escobar Osorio- Tesorera
Carlos Eduardo Moncada Aristizábal - Fiscal
Luis Carlos Murillo Valencia, MD - Vocal
Beatriz Sierra Londoño - Vocal
María Cristina Betancur Hernández - Vocal

Periodo 2019 - 2021

Capítulo de Bolívar

Janire Buelvas Caparroso, MD - Presidente
Julio Faciolince Camargo, MD - Vicepresidente
Mónica de la Osa, MD - Secretaria
Samuel Cantillo Villar, MD - Tesorero
Irina Sequeda Luján, MD - Vocal
Junior Bustillo, MD - Vocal
Jaime Barrios Amaya, MD - Fiscal

Capítulo Eje Cafetero

Franklin José Espitia de la Hoz, MD - Presidente
Eduardo Rodrigo Henao Flórez, MD - Vicepresidente
Francisco Jimeno Gómez, MD - Secretario
Cesar Augusto Grajales Marulanda, MD - Tesorero
Luis Miguel Jiménez Sanz-Fiscal
María del Pilar Arango Arango, MD - Vocal
Andrés Leonardo Naranjo Cardona, MD - Vocal

Capítulo del Atlántico

Norella Ortega, MD - Presidenta
Ricardo Castilla, MD - Vice presidente
Silvia Valencia, MD - Secretaria
Darío Valencia - Tesorero
Ricardo Torrents, MD - Fiscal

Capítulo de Nariño

Sonia Oliva Martínez, MD - Presidenta
Dolly Pantoja, MD - Vicepresidenta
Mauricio Caicedo, MD - Secretario
Luis Fernando de los Ríos, MD - Tesorero
Jaime Vallejo, MD - Vocal
Filipo Morán - Vocal

Capítulo de Santander

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente
Sergio Augusto Alvernia González MD - Vicepresidente
Irma Moreno Hernández, MD - Secretaria
Luisa de la Concepción Salamanca Garzón, MD - Tesorera
Oscar Gómez León, MD - Fiscal
Martin Bernardo Mejía Carreño - Vocal
Rocío Guarín Serrano, MD - Vocal

Capítulo Valle del Cauca

María Cecilia Arturo Rojas, MD - Presidenta
Hoover Orlando Canaval Erazo, MD - Vicepresidente
Ana María Arias Galeano, MD - Secretaria
José Ignacio Zúñiga Gamba, MD - Tesorero
Farid Amastha Hissami, MD - Fiscal
Fernando Ávila Sánchez, MD - Vocal

Armada digital

OPR DIGITAL SAS
Correo electrónico:
carlosmoreno.opr@gmail.com
Bogotá, D. C., Colombia

Revista Colombiana de Menopausia

Indicaciones a los autores

1. La **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.
Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.
La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827, Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.
Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el CD, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.
El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.
Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
 - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Jones HR, Siekert RG, Geraci JE.** Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Fenichel O.** Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3ª. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Drayer**
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.
Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.
No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, estas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: *Rev Col de Menop*.
21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo «Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas».

CONTENIDO

EDITORIAL

La esperanza de la vacuna contra el Covid-19

Gustavo Gómez Tabares

5

ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

Sangrado uterino anormal: ¿Es la iatrogenia más frecuente de lo que comúnmente conocemos?

Leonardo José González García

7

ACTUALIDAD INMEDIATA

Salud cardiovascular, transición a la menopausia, trastornos del embarazo y otras condiciones ginecológicas: un documento de consenso de cardiólogos, ginecólogos europeos, y endocrinólogos

Angela H.E.M. MAAS, Giuseppe Rosano, Renata Cifkova, Alaide Chieffo, Dorenda Van Dijken, Haitham Hamoda, Vijay Kunadian, Ellen Laan, Irene Lambrinoudaki, Kate Maclaran, Nick Panay, John C. Stevenson, Mick Van Trotsenburg, And Peter Collins

17

Síndrome genitourinario de la menopausia: la necesidad insatisfecha

Susan Kellogg Spadt y Lisa C Larkin

50

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Acerca de la comunicación del INVIMA sobre Riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas en manejo con terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Bernardo Moreno Escallón

54

ARTÍCULOS RECIENTES Y COMENTARIOS

Un estudio analiza la relación entre la lactancia materna y el riesgo de menopausia precoz 60

La cirugía para la incontinencia urinaria de esfuerzo mejora la función sexual en las mujeres 63

PALB2 surge como un importante gen asociado al cáncer de mama altamente penetrante 65

PERLAS

¿Lo hicieron bien los jurados? ¿El polvo realmente causó cáncer de ovario? 69

Las alteraciones en la función vascular en las mujeres progresan dentro de un año del último período menstrual 70

ARTÍCULOS ESCOGIDOS POR EL EDITOR EN JEFE DE "MENOPAUSE"

71

ÍNDICES VOLUMEN 26

72

Foto de portada:

COVID: SUEÑOS Y PESADILLAS

Algunos trabajadores de la salud que vieron un sufrimiento incesante, sufren ahora pesadillas recurrentes. Y algunos pacientes que soportaron la UCI durante días o semanas sufrieron horribles pesadillas durante ese tiempo, que pueden haber sido en parte el resultado de los medicamentos y la falta de sueño inducida por procedimientos hospitalarios las 24 horas y los interminables ruidos y alarmas de los monitores. Estos supervivientes necesitarán la ayuda de un experto para recuperar el sueño normal. Afortunadamente, las técnicas especializadas son muy efectivas.

La esperanza de la vacuna contra el Covid-19

Después de casi un año de pandemia, de un pico infeccioso, una pausa y luego un segundo pico, se abre desde muy temprano la posibilidad de tener acceso a una vacuna. En tiempo récord se han comenzado a ofrecer vacunas en el mercado. Llevan la delantera unas como las de Pfizer-bioNTech y Moderna de Estados Unidos; AstraZeneca y la Universidad de Oxford del Reino Unido, y la Sputnik de Rusia. Y hay cientos de vacunas en desarrollo que son prometedoras.

En diciembre, los candidatos de Pfizer-BioNTech y Moderna, con una efectividad en la producción de anticuerpos de más del 90%, fueron rápidamente aprobados para uso de emergencia por la Administración de Alimentos y Medicamentos, FDA.

Y aunque la comunidad científica está de acuerdo en que la aparición de la vacuna y la aplicación a toda la humanidad es la manera más efectiva de parar esta pandemia, esta labor es monumental y tiene muchos aspectos que deben tenerse en cuenta con relación a su operatividad.

La primera, y que a los científicos y médicos parece increíble, es la no despreciable cantidad de personas que desconfían de la vacuna y no solo no la consideran efectiva sino que creen que es perjudicial. Son innumerables los individuos con actitudes pseudocientíficas que en las redes sociales infunden ideas negativas en contra de la vacuna, y han logrado al menos confundir a mucha gente. Ya sabemos que esto no es nuevo y ha sucedido con otras vacunas; la más reciente, la vacuna contra el virus del papiloma humano, VPH. Aquí el reto es la información correcta con bases científicas a la comunidad.

Los siguientes retos son la disponibilidad en todos los sitios del planeta, la distribución, la priorización y la aplicación al menos al 70% de la humanidad.

El proceso comienza con los fabricantes que producen vacunas y las almacenan en viales de vidrio especializados que contienen varias dosis. Estos viales se envían desde la propia planta de fabricación (en el caso de Pfizer) o desde un centro de distribución administrado por McKesson Corporation en nombre del gobierno federal (en el caso de Moderna). Cuando cada lote está listo, los distribuidores notifican al gobierno federal en USA y los gobiernos mundiales que han comprado la vacuna para que los funcionarios sepan cuántas dosis están disponibles para ser enviadas y puedan asignarlas en todo el país por estados, territorios o incluso ciudades individuales. Cada una de estas jurisdicciones decide cómo distribuir la vacuna, y notifica a los proveedores de atención médica individuales cuánto pueden esperar recibir y cuándo. Entonces la jurisdicción puede presentar su orden de distribución al sistema federal o al gobierno involucrado en compras que pasa la información a Pfizer o McKesson para que la empresa sepa dónde enviar las vacunas. Una vez que los proveedores de salud locales, incluidas las farmacias, hospitales y hogares de ancianos, reciben sus viales, pueden administrar las dosis, registrar las vacunas y enviar esta información a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

Cualquier retraso en esta cadena puede ralentizar la distribución. «Hay una larga lista de cosas que podrían salir mal en esto, y es como la Ley de Murphy: si algo puede salir mal, por lo general sale mal».

Uno de los principales obstáculos potenciales se puede producir justo al principio del proceso: una simple falta de ingredientes suficientes. La FDA solo ha aprobado dos vacunas para uso de emergencia, y ambas dependen de la tecnología de ARN mensajero (ARNm). Aunque los investigadores habían creado vacunas de ARNm a pequeña escala, las empresas ahora deben producir lo suficiente para una campaña de vacunación mundial. Esto ha dejado a las empresas luchando por obtener los materiales necesarios, incluidos los plásmidos, las plantillas genéticas que se utilizan para producir el ARNm necesario, así como los componentes básicos del ARNm, como nucleótidos y enzimas. Todos estos componentes que son necesarios para fabricar la vacuna no están necesariamente disponibles en la escala que se necesitan en este momento.

También se puede ver escasez de equipos cruciales como problemas con la producción de viales y jeringas y ese tipo de cosas que realmente mueven el producto del contenedor de almacenamiento a la persona. Y todo esto ralentiza esta operación gigante y vital.

Una forma de acelerar las cosas sería comenzar a producir diferentes tipos de vacunas, y varios candidatos nuevos han mostrado resultados prometedores. Debido a que estas vacunas se basan en mecanismos distintos al ARNm, es posible que no tengan tantos problemas en la cadena de suministro como las versiones de ARNm. Johnson & Johnson ha solicitado a la FDA una autorización de uso de emergencia para su vacuna, que solo requiere una sola inyección y tiene requisitos de refrigeración menos estrictos que los basados en ARNm.

En los países que han comenzado la vacunación se han visto ineficiencias en el siguiente paso del proceso: llevar físicamente a las personas más vulnerables a lugares donde se pueden administrar las inyecciones. En sitios donde se tiene un plan de prioridades cuidadosamente escalonado, implementarlo ha sido difícil porque hacerlo requiere que las organizaciones traigan el número correcto de personas con el estado de prioridad apropiado. Pero el sistema comienza a retroceder, porque no se puede encontrar a las personas que se supone que deben encajar en esas categorías, por lo que nadie tiene acceso o las dosis no se utilizan al final de cada día. Sin embargo, definitivamente la priorización es muy importante; el objetivo no es dárselo a tantas personas como sea posible, puesto que muchos de los receptores en tal escenario tendrían un riesgo bajo de propagar la enfermedad o de desarrollar un caso grave. Se debería administrar la vacuna en forma muy eficiente y muy rápida, de manera que se evite la mayoría de las muertes u hospitalizaciones.

Y finalmente no olvidemos que aun vacunados podemos estar inmunizados pero podemos ser un portador contaminante y, por lo tanto, hasta que no haya sido protegida la población de más riesgo de hospitalizaciones y muertes, no debemos bajar la guardia de tapabocas, distanciamiento social y lavado de manos. Bueno, pero ahí vamos.

Gustavo Gómez Tabares
Editor en jefe

Bibliografía

1. Bushwick Sophie. Por qué las vacunas tardan tanto en llegar a Ud. Scientific American. February 11 2021.

Sangrado uterino anormal: ¿Es la iatrogenia más frecuente de lo que comúnmente conocemos?

LEONARDO JOSÉ GONZÁLEZ GARCÍA*, MD FACOG

Generalidades

El sangrado uterino anormal (SUA) es un espectro muy amplio que incluye sangrado vaginal aumentado cíclico, acíclico e intermensual. Es una patología que afecta directamente los roles físicos, sociales, emocionales y otros de la cotidianidad de las mujeres y tiene usualmente un impacto negativo en la calidad de vida y la productividad^{1,2}. Es una condición extremadamente frecuente, siendo más prevalente en mujeres adolescentes y en mujeres en su cuarta y quinta década de la vida. Es presumible que el no entendimiento de esta patología por parte de los prestadores de salud puede agravar la situación llevando a intervenciones que podrían ser no necesarias, y que podrían acarrear eventos iatrogénicos, que si bien pueden aliviar síntomas de manera temporal, finalmente generan problemas futuros. Es una patología con un fuerte impacto reproductivo y en la calidad de vida de la paciente, que puede traer repercusiones económicas importantes, no solo para las pacientes, sino también para los sistemas de salud³.

Se calcula que hasta el 30% de las mujeres estarán afectadas en algún momento de su vida por alguna manifestación asociada con alteración del patrón menstrual⁴; se conoce que menos de la mitad buscan atención médica porque consideran que es una condición normal, siendo la mayoría de las consultas por información entregada en este sentido, por su prestador de salud primario y en algunas ocasiones por el

especialista ginecólogo ; esto, sin duda, es una causa de iatrogenia por omisión de SUA². Consecuentemente, se genera uno de los efectos mórbidos del sangrado uterino anormal, que es la anemia y que conlleva efectos negativos en la vida reproductiva y aumenta la morbilidad y mortalidad obstétrica⁵.

El comité de desórdenes menstruales de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propuso desde 2011, y revisada en el 2018, una clasificación dual que incluye un sistema de nomenclaturas y uno de causas. Es importante diferenciar el sangrado uterino no obstétrico agudo del crónico. El sangrado uterino agudo es un episodio único de sangrado anormal que es lo suficientemente severo como para requerir una intervención prioritaria o urgente para que disminuya la pérdida excesiva de sangre. El sangrado uterino crónico es el que tiene más de 6 meses de evolución y depende del cuerpo uterino. No solo es anormal en duración sino también en volumen, frecuencia o regularidad menstrual⁴.

El sistema de clasificación FIGO desde el 2011 recomendó un sistema de nomenclatura (sistema 1), en donde se estableció que términos como hipermenorrea, menorragia, metrorragia, polimenorrea u oligomenorrea, no deben usarse más, porque además de ser confusos, no permiten una aproximación sindromática y etiológica adecuada. Incluso varias publicaciones indexadas ya no reciben manuscritos de sangrado uterino anormal donde no se use la clasificación de

* Director General de "CEFERTIL S. A. S." Centro de Fertilidad y Endocrinología Reproductiva, Manizales. Caldas (Colombia). . www.cefertil.net.
Ginecología y Obstetricia. Universidad de Caldas, 2003. Endocrinología Reproductiva e Infertilidad. Center for Androgen Excess and Disorders Related - Cedars Sinai Medical Center. Affiliated of Universidad de California, Los Angeles UCLA. (EUA), 2007.
Fellow Medicina Reproductiva. (Homologación) Universidad del Valle (Colombia), 2020.

PALM-COEIN. Esta estrategia, con el propósito de unificar definiciones y clasificaciones, para facilitar la comunicación y dar la posibilidad de comparar estudios. Sin embargo, aunque este cambio puede considerarse útil, se sigue recomendando no abandonar los conceptos semiológicos que dan una aproximación fisiológica de las causas del SUA.

Se dio claridad, a la no exclusión del término de amenorrea dentro del parámetro de frecuencia. Se establece que la duración normal es de menos de 8 días y que un sangrado regular es el que tiene una variación no superior de 7 a 9 días. Se incluyó el término de *sangrado vaginal pesado* como un síntoma y no como un diagnóstico, y se caracteriza por la pérdida excesiva durante la menstruación que interfiere con la calidad de vida de la mujer. Se definió el sangrado intermenstrual como el sangrado cíclico o aleatorio espontáneo que ocurre entre los periodos menstruales, y que, dentro de las posibles causas, puede estar asociado al uso de estrógenos o progestágenos. Esto último puede considerarse dentro de las causas de sangrado iatrogénico.

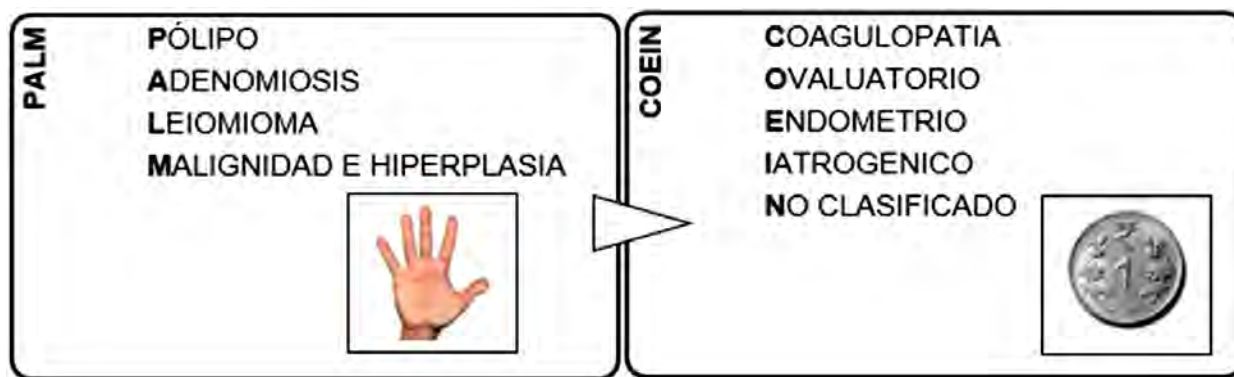
El sistema 2 (causas) PALM-COEIN igualmente fue propuesto en el 2011 y actualizado en el 2018. Es una clasificación básica que tiene dos categorías divididas en las causas estructurales y no estructurales. Los cambios en el 2018 incluyen la nueva clasificación ecográfica para la *Adenomiosis*, que ha sido referida en publicaciones recientes⁶.

Para los miomas se incluyó el tipo 3 dentro de los miomas submucosos y se definió que los miomas tipo 0 y tipo 7 son los que tienen un pedículo menor al 10% del diámetro medio del mioma. Desde el punto de vista reproductivo aún sigue sin aclararse la influencia de los miomas intramurales y el tipo 3, tanto como causa de dificultad reproductiva, como también causa de SUA. En la categoría de coagulopatía se dejaron de incluir los medicamentos anticoagulantes (los cuales podrían ser incluidos directamente como causas iatrogénicas).

En la categoría ovulatoria se definió que es necesario determinar el estado ovulatorio en las pacientes durante el diagnóstico. Ya no se in-

PARÁMETRO	NORMAL	ANORMAL
FRECUENCIA	Ausente (sin sangrado) Infrecuente (> 38 días) Normal (≥ 24 a ≤ 38 días) Frecuente (< 24 días)	
DURACIÓN	Normal (≤ 8 días) Prolongado (> 8 días)	
REGULARIDAD	Normal o Regular (variación del ciclo $\leq 7-9$ días) Irregular (variación del ciclo en $\geq 8-10$ días)	
VOLUMEN (Determinado por la paciente)	Leve Normal Abundante	
SANGRADO INTERMENSTRUAL (Sangrado que aparece a mitad del ciclo menstrual regular)	Ninguno Ocasional Cíclico y predecible	Empezando el ciclo A mitad del ciclo Finalizando el ciclo
SANGRADO NO ESPERADO EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON PROGESTINAS \pm ESTEROIDES GONADALES (ACOS, Anillos vaginales, parches o inyección)	No aplica (no está con manejo con esteroides gonadales) Ninguno (con medicación con esteroides gonadales) Presenta	

Sistema 1 de la FIGO para hemorragia uterina anormal. Adaptado de Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, et al.⁴



Sistema 2 de la FIGO para hemorragia uterina anormal. Adaptado de Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, et al.⁴

cluyen los medicamentos que interfieren con la ovulación en esta categoría, quedando sugeridas igualmente dentro de las causas iatrogénicas. Se discute la posibilidad de incluir el istmocele como causa de sangrado uterino anormal de origen iatrogénico. Finalmente se cambió a la categoría aún no clasificada, dándose el nombre de clasificada en otra parte, en la categoría N.

Breve revisión de estas causas y las posibles intervenciones que generan iatrogenia (PALM-COEIN)

Los pólipos son alteraciones multifactoriales de etiología poco clara, que se caracterizan por el desarrollo de áreas focales de crecimiento glandular y estromal dentro de la cavidad uterina. Dependen, usualmente, del estado menopáusico de la mujer y se asocian a un menor número de receptores de estrógenos y progesterona, lo cual tiene importancia desde el punto de vista reproductivo, cuando se habla de receptividad endometrial. La no identificación de estas mujeres en estado perimenopáusico o menopáusico es una situación común en la práctica médica, y el inicio de medicación hormonal para control de SUA sin estudio genera, sin duda alguna, alteraciones iatrogénicas y empeoramiento de síntomas. Anticipamos la necesidad de un estudio previo de imagen por expertos, para descartar causas estructurales como esta y otras que evaluaremos a continuación⁷.

La adenomiosis es una alteración estructural mal definida, que podría corresponder a un hallazgo normal dentro de los cambios estructurales del

miometrio según el momento del ciclo menstrual. Esto es importante en los casos de imágenes que sugieran esta posibilidad en las pacientes asintomáticas. Si existe un contexto realmente patológico, el SUA podría estar asociado al aumento del volumen del área de descamación endometrial, por aumento del tamaño uterino, efecto estructural compartido con la miomatosis intramural⁸. Se han descrito 8 criterios diagnósticos asociados a los hallazgos ecográficos en la adenomiosis, que pueden ayudar a inferir el diagnóstico⁶. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es anatomopatológico, como lo es para todas las alteraciones estructurales del útero.

Síntomas posiblemente asociados o causados por la adenomiosis⁶

1. Sangrado uterino anormal (SUA)
 - a. Sangrado menstrual abundante
 - b. Sangrado menstrual prolongado
 - c. Sangrado intermenstrual
 - d. «Spotting» premenstrual
2. Síntomas de dolor ginecológico
 - a. Dismenorrea
 - b. Dispareunia
 - c. Dolor pélvico crónico
3. Infertilidad y aborto espontáneo recurrente
4. Síntomas de presión local
5. Síntomas gastrointestinales y de la vejiga
 - a. Disuria
 - b. Disquecia

Los miomas submucosos tipo 1 y 2 en la clasificación FIGO son causa clara de SUA; no así el tipo 3 y otros intramurales. Los miomas son tumores monoclonales de células miometriales, que responden a estímulos hormonales, y son ricos en receptores para progesterona. Su tratamiento inadvertido con medicación hormonal hace que persistan o empeoren los síntomas relacionados con estos, dentro de ellos SUA. Se reitera la importancia de descartar causas estructurales, y corregirlas cuando esto sea necesario, para evitar iatrogenia producida por la mala práctica, como la de iniciar tratamiento sin estudio previo.

Con respecto a la malignidad, hay que recordar que no solamente el cáncer de endometrio produce sangrado uterino anormal, sino que también hay que descartar cáncer del cuello del útero (menos frecuente el leiomiomasarcoma) y otras patologías incluídas los cánceres de ovario que pueden estar relacionados con sangrado asociado con producción excesiva de estrógenos. No es infrecuente, como lo hemos mencionado, la omisión del diagnóstico oportuno de estas patologías, incluso en presencia de sangrado anormal. Cuando se comprueban condiciones malignas o premalignas, el estudio y la clasificación deben basarse en los sistemas específicos ya publicados para cada condición.

El diagnóstico de estas alteraciones causantes de SUA solo requiere de la sospecha clínica, un buen interrogatorio, el uso adecuado de pruebas de tamización y de diagnóstico para una adecuada orientación terapéutica. La no adherencia a esta práctica clínica, con evidencia suficiente generará iatrogenia.

Con respecto a los trastornos sistémicos de la hemostasia y el sangrado uterino anormal, se conoce que hasta una de cada cinco mujeres con sangrado tienen trastornos heredados de la coagulación, y de estos el más frecuente es la enfermedad Von Willebrand, que puede estar presente en hasta el 13% de las pacientes con sangrado uterino anormal. Además, hay que incluir en esta lista de causas los defectos heredados de función plaquetaria, las mujeres portadoras de la hemofilia, y la deficiencia de los factores de coagulación V, VII, X y XI. Es importante sospechar tempranamente los tras-

tornos sistémicos de la hemostasia, y se hace a través de una historia clínica estructurada y un cuestionario que, aplicado adecuadamente, tiene una sensibilidad de hasta del 90% para la detección de coagulopatía. Es un cuestionario simple en el que se pregunta si la paciente ha tenido sangrado menstrual abundante desde la menarquia, si ha tenido uno de los siguientes 3 síntomas: hemorragia posparto, sangrado en cirugía o sangrado relacionado con trabajo dental; o si ha presentado dos de los siguientes: equimosis una o dos veces por mes, epistaxis una o dos veces por mes, sangrado frecuente gingival, o historia familiar de síntomas de sangrado⁴. La paciente que luego de aplicarle este cuestionario tiene hallazgos positivos necesita realizarse exámenes de laboratorio para descartar los trastornos de coagulación. Dichos estudios incluyen un cuadro hemático completo con recuento de plaquetas, tiempos de coagulación, niveles de fibrinógeno, y estudios específicos para Von Willebrand como el antígeno de Von Willebrand, cofactor de Rosticetina y el factor VIII⁴. Estas pacientes, luego de la aproximación inicial, deberían ser valoradas por un especialista que se dedique a los trastornos de coagulación, incluída medicina interna y/o hematología. La no sospecha de esta posibilidad y la no aplicación de estos pasos y el estudio adecuado se convierten en iatrogenia por omisión.

Es importante aprovechar la consulta médica general, la consulta médica ginecológica, la consulta de adolescente, el control preconcepcional y la asesoría en anticoncepción, para descartar los problemas de coagulación en las mujeres. La alteración de la menstruación desde la menarquia es el primer signo de coagulopatía hasta en el 35% de adolescentes⁹. Se han descrito 3 tipos de enfermedad de Von Willebrand: tipo 1: es la deficiencia cuantitativa parcial del factor de von Willebrand, que es la más frecuente y, afortunadamente, la forma más leve de la enfermedad. Tipo 2: son defectos cualitativos, y son menos comunes. Finalmente tipo 3, describiéndose como la deficiencia completa del factor.

Las pacientes con sangrado en la adolescencia y disfunción plaquetaria ocupan entre el 23 y el 50% de las pacientes, y en las adolescentes puede ser hasta el 40%⁹. En general, se acepta

que los médicos no están adecuadamente familiarizados con la prevalencia de estos trastornos y, por lo tanto, el diagnóstico se retrasa, generando alteraciones en la calidad de vida y en algunos casos situaciones de emergencia que ponen en peligro la integridad de la paciente.

Si hay sospecha de coagulopatía en una adolescente, lo primero que hay que hacer es descartar la enfermedad de Von Willebrand. Los niveles de factores de coagulación no son un buen predictor de hemorragia, debido a que las pacientes pueden tener otras condiciones donde los niveles pueden incluso ser normales. Los trastornos de hiperfibrinólisis como la alteración del factor 13 son raras, y es posible que sea necesario evaluarlas cuando hay alta sospecha.

La consulta ginecológica es un momento fundamental para la aproximación de estas pacientes, porque es un punto de entrada donde los especialistas tienen alto conocimiento de las condiciones de la salud femenina, se brinda asesoría de prevención, se puede encaminar los diferentes motivos de consulta y ofrecer el manejo médico quirúrgico dependiendo de las características propias de cada paciente.

Es importante siempre evaluar la función ovulatoria, pues las pacientes que tienen menstruaciones cíclicas predecibles suelen no tener un trastorno de la ovulación. El sangrado asociado con los trastornos ovulatorios generalmente lleva a un sangrado que es irregular, no solamente en tiempo, sino también en cantidad. Los trastornos ovulatorios pueden responder a afecciones a nivel de hipotálamo y/o hipófisis, generando, como característica común, la disminución de la frecuencia y el volumen de sangrado. Las causas ováricas principalmente asociadas con síndrome de ovario poliquístico se asocian con sangrados de patrón mal definido frecuentemente con poca frecuencia, pero con sangrados abundantes, lo que indica niveles de estrógenos altamente persistentes por ausencia de contraparte progestacional. Los sangrados abundantes con frecuencia se asocian a condiciones que generan anovulación crónica.

Recordemos que debe establecerse la causa para realizar un tratamiento etiológico del problema. La indicación común de anticoncepción oral para la solución de esta situación puede ser

efectiva mientras se utilice la medicación; sin embargo, deja sin aclarar un diagnóstico que puede traer consecuencias metabólicas y reproductivas graves para quien padece la enfermedad. Por lo anterior, el enfoque debe estar encaminado a aclarar la causa de oligoanovulación¹⁰.

Las pacientes que tienen alteraciones endometriales pueden caracterizarse por sangrado anormal predecible y cíclico, donde no hay otras causas definidas. Estos son desórdenes mecánicos de la regulación normal del endometrio por deficiencias no solamente de vasoconstrictores, sino alteraciones de la reparación propia del endometrio, siendo una causa común los procesos inflamatorios locales como la endometritis crónica.

Como se ha anotado, es necesario el conocimiento de las causas de SUA, puesto que la omisión o la subestimación del diagnóstico lleva consigo intervenciones inadecuadas que pueden finalmente enmarcarse dentro de las causas iatrogénicas, pudiéndose incluir en estas el uso de medicamentos anticoagulantes o las sustancias hormonales o no hormonales, que afectan la coagulación.

Existen diferentes medicamentos y dispositivos que pueden dar lugar a sangrado uterino anormal: dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, progestágenos, moduladores de receptores progestacionales, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), anticonvulsivantes (el ácido valproico puede incrementar las concentraciones de andrógenos circulantes), antibióticos (rifampicina), antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas, entre otros medicamentos, que pueden alterar el metabolismo de la dopamina y los anticoagulantes que entran en la categoría de iatrogenia. Es fundamental ser conscientes de las interacciones de los diferentes medicamentos y su uso para evitar iatrogenia¹¹⁻¹³.

Las intervenciones sobre la cavidad endometrial, principalmente la cesárea, aumentan el riesgo de alteraciones que pueden relacionarse con presencia de SUA, como lo es el istmocele, el cual es un defecto que predispone a la acumulación de restos hemáticos que se convierten en caldo de cultivo para contaminación e infección,

que produce manchado fuera de la ciclicidad normal femenina, y que también predispone a infecciones locales del endometrio que son *per se* una causa de SUA¹⁴. Se ha de enfatizar en prevenir la realización de intervenciones no necesarias, y dentro de ellas, en la práctica obstétrica, la realización de cesáreas, legrados y otras que dentro de sus consecuencias pueden llevar a SUA. En caso de ser estrictamente necesarias estas intervenciones, se deben mantener medidas y aplicación adecuada de técnicas quirúrgicas estrictas y ceñidas a protocolos y evidencia, que disminuyan la aparición de consecuencias como el istmocele, y otras que comprometen la calidad de vida por presencia de SUA y otras de tipo reproductivo¹⁵.

Enfoque terapéutico

Siempre hay que tener un enfoque global cuando el patrón menstrual se sale del contexto de normalidad. Por su puesto, siempre lo primero es descartar la presencia de gestación; hay que aplicarles a las pacientes una historia clínica estructurada, no solamente en la definición, sino también en las causas estructurales y no estructurales, definir adecuadamente el patrón menstrual, y a esto, añadirle un examen ginecológico completo. Algunas pruebas de laboratorio, las imágenes adecuadas y la biopsia de endometrio guiada por histeroscopia en los casos en que está indicado también pueden ser parte integral de la evaluación de la paciente con SUA. La ecografía transvaginal es probablemente el método de diagnóstico de primera línea para evaluar la estructura de la cavidad del endometrio y las características del miometrio. Sirve no solamente para hacer el diagnóstico de pólipos y miomas, sino también para la alteración de la estructura endo/miometrial¹⁶. En pacientes que necesitan un estudio más detallado, es posible, aunque pocas veces necesario, que en la histerosonografía las imágenes de resonancia puedan ser útiles. En muchas de las pacientes, la histeroscopia puede ser una herramienta fundamental para obtener información complementaria, permitiendo la intervención terapéutica de causas estructurales ubicadas en la cavidad endometrial. La evaluación endometrial es importante pero no está indicada en todas las pacientes. Es necesario balancear fac-

tores como la edad, los antecedentes personales y familiares, los hallazgos imagenológicos específicos, entre otros, para decidir si la paciente es beneficiaria o no de una biopsia de endometrio. Siempre se debe asegurar material suficiente y adecuado durante la biopsia cuando esta es necesaria y se realiza bajo guía histeroscópica. No se recomienda hacer biopsias a ciegas, pues se ha descrito un rendimiento 40% menor que en las realizadas con guía histeroscópica para patología benigna¹⁷.

Sin duda, está indicado realizar biopsia endometrial en pacientes premenopáusicas que tengan factores de riesgo para cáncer de endometrio como obesidad, diabetes o el síndrome de Lynch y estados de exceso de andrógenos como el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Pacientes que han tenido falla en el manejo médico, que tienen sangrado intermenstrual, que presentan alteraciones ecográficas de la cavidad o del grosor endometrial o pacientes que muestran ciclos sugestivos de anovulación, podrían beneficiarse de la realización de una biopsia por vía histeroscópica. En las pacientes posmenopáusicas hay fundamentalmente dos tendencias: una que sugiere que hay que hacerles biopsia endometrial a todas las pacientes posmenopáusicas que sangran y otra que sugiere que hay que combinar los hallazgos clínicos con un grosor endometrial superior a 4 mm. Se sugiere que las pacientes que tienen sospecha de lesión focal o las pacientes usuarias de tamoxifeno que tienen sangrado deben ser sometidas a la toma de muestra endometrial para estudio anatómopatológico. Recordar: la omisión de buenas prácticas es causa de iatrogenia, lo que a toda costa el médico tratante debe evitar.

Manejo médico del SUA

El manejo agudo debe basarse igual que el sangrado crónico en el esquema PALM-COIN, y la decisión del tratamiento depende de la estabilidad hemodinámica de la paciente, de las causas sospechadas, de la intención de paridad de la paciente, si tiene o no comorbilidades, y del manejo clínico de las condiciones agudas.

El objetivo del tratamiento agudo es controlar el sangrado y disminuir la aparición de nuevos episodios. Algunas circunstancias pueden requere-

rir manejo quirúrgico urgente para solucionar la condición. En la mayoría de las pacientes, el manejo médico debe ser el tratamiento de elección, y el manejo quirúrgico debe dejarse solamente para las pacientes que con base en su estabilidad hemodinámica, severidad del sangrado, o contraindicaciones para el manejo, terminan teniendo indicación de manejo en cirugía. El legrado ya no es una opción de tratamiento, porque es inadecuado no solamente para el diagnóstico, sino también para el manejo del sangrado agudo. Esto último se explica por una disminución en la efectividad diagnóstica, pues reduce de una manera temporal el sangrado, pero se ha descrito que algunas pacientes pueden sangrar más después de que se les hace una dilatación y curetaje, siendo este, además, un procedimiento que tiene una mayor morbilidad.

Para sospecha de patología maligna o estudio de SUA en la posmenopausia la aspiración con dispositivo de *pipelle* puede ser una gran alternativa para el diagnóstico de anormalidad sospechosa, pero la histeroscopia en la actualidad es el estándar de oro para diagnóstico¹⁸.

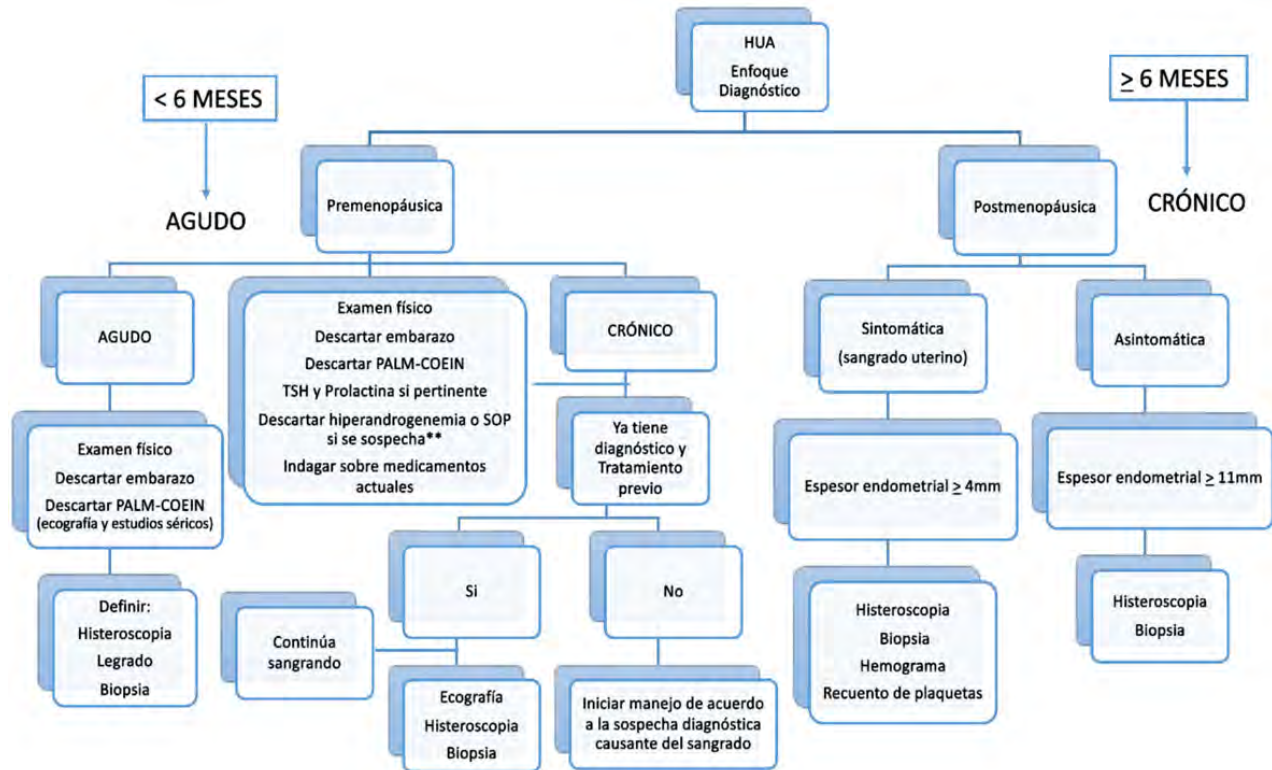
Dentro de las opciones médicas del tratamiento agudo están los estrógenos conjugados, el uso de ácido tranexámico oral o intravenoso, el uso de anticonceptivos orales a dosis altas¹⁹ y los antiinflamatorios. Con respecto a los antiinflamatorios, el ácido mefenámico es con el que más se ha demostrado efectividad terapéutica.

En pacientes con cuadro clínico mayor de 6 meses, como ya se expuso, se debe aclarar el diagnóstico para evitar iatrogenia. Una vez se cuente con este, es fundamental educar a la paciente respecto a que el manejo médico es la primera línea de tratamiento a largo plazo. Este manejo puede ser hormonal o no hormonal, permitiendo conservar el potencial reproductivo si es del caso, mejorar la calidad de vida y evitar los riesgos quirúrgicos no necesarios y así, riesgo de iatrogenia. Hay que tener en cuenta si las pacientes tienen intención obstétrica, la tolerancia a los medicamentos o las posibles reacciones adversas a estos, e informar que el tratamiento quirúrgico siempre será una alternativa, dando a conocer los riesgos y beneficios con claridad, previo a su realización. «El manejo oportuno en cada caso es una buena práctica clínica».

Dentro de los manejos hormonales en paciente con sangrados hormonales anovulatorios están incluidos los anticonceptivos orales combinados (AOC), los inyectables de solo progesterona, los anticonceptivos orales de solo progestinas, los implantes subdérmicos o el sistema intrauterino de levonorgestrel, el anillo vaginal combinado, los análogos de GnRh, el ulipristal para el sangrado por miomas, y el Danazol, aplicados según la causa específica. Para anticonceptivos orales, y de acuerdo con la carga estrogénica de la paciente, idealmente utilizar combinaciones de etinil estradiol entre 20, 30 y 50 microgramos, con dienogest 2-3 mg, levonorgestrel 150 µg o drospirinonona 2 mg. Se pueden dar en esquemas cíclicos o esquemas extendidos, pero la mayoría de pacientes responden mejor con los esquemas continuos. El anillo vaginal puede también utilizarse de manera continua para que las tasas de sangrado sean menores. Dentro de las progestinas están los implantes, y el uso de progestinas de depósito intramuscular, pero son causas frecuentes de amenorreas y trastornos menstruales y "spotting". Los orales que tienen un poco mayor tendencia al *spotting*, y el sistema intrauterino de levonorgestrel, que tiene altas tasas de amenorrea, buena tolerancia y una mejoría sintomática parecida a la ablación endometrial^{19,20}. Los análogos de GnRH tienen altas tasas de amenorrea, pero tienen limitaciones en sus tiempos de uso superior a 6 meses y tienen reacciones adversas incluidos todos los síntomas de hipoestrogenismo. Por estos efectos, debe seleccionarse adecuadamente la terapia según la causa, e igualmente individualizar. Una práctica adecuada es advertir sobre los fenómenos secundarios, eventos adversos, interacción medicamentosa y posibilidad de aparición de alteración del patrón de sangrado. Esto hace que un evento que pueda ser considerado iatrogénico por la paciente, sea entendido como un fenómeno posible dentro de la aplicación terapéutica. Siempre que la terapia genere mejores condiciones respecto al patrón de sangrado y disminución de pérdidas sanguíneas o molestias, será preferible a la no aplicación de la terapia. Igualmente, cuando no hay claridad diagnóstica o se sospecha un efecto iatrogénico, se debe suspender el tratamiento sin exponer a la paciente a riesgos de gestación no deseada o

FLUJOGRAMA

Esquema diagnóstico



González, N. Enfoque de sangrado uterino anormal en pacientes pre y posmenopáusicas. Visión del residente 2020. En prensa (autorización del autor). **Testosterona total, insulina, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA), globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), 17 hidroxiprogesterona (principalmente para descartar hiperplasia suprarrenal congénita).

empeoramiento del cuadro por lo menos de manera temporal y con seguimiento adecuado para reestructurar el estudio, aclarar diagnóstico y plantear la mejor alternativa de tratamiento, enfocado en la causa o las causas precisas²⁰. Se puede considerar de manera temporal, el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (ácido mefenámico) en esquemas de salvas de 5 o 7 días durante el periodo premenstrual; o el uso de ácido tranexámico, que es un antifibrinolítico, en dosis entre 1 y 3 gramos por vía oral, durante 5 días, encontrándose reducciones de hasta el 50% en la alteración del patrón menstrual para los casos de enfermedad de Von Willebrand. Estas estrategias, además de corregir los fenómenos de iatrogenia, permiten no perpetuar la iatrogenia generada por simplicidad en el manejo clínico, el cual, se reitera, debe estar orientado a la causa⁴. En casos de sangrado intermenstrual —metrorragias— es importante descartar el

endometrio antes del inicio de AOC o la terapia hormonal específica.

Conclusión

El SUA es una condición muy frecuente que tiene profundas implicaciones en la calidad de vida de las mujeres. La aproximación basada en el sistema dual FIGO, incluido el PALM-COEIN, permite acercar el diagnóstico y proponer líneas de tratamiento. Se debe considerar el manejo médico como la primera línea. En las pacientes que no responden al tratamiento médico, es posible que sea necesario indicar tratamientos quirúrgicos. El conocimiento del patrón de sangrado menstrual normal, la fisiología del ciclo ovárico y las causas de alteración del patrón de sangrado previene intervenciones u omisiones médicas, las cuales pueden ser consideradas una de las causas de SUA por iatrogenia; así, entonces,

la iatrogenia entendida como el daño causado durante un tratamiento o una intervención por parte del equipo de salud, como un evento secundario e inesperado producido por la intervención o acto médico²¹, no se limita solamente a las causas descritas o incluidas en el PALM-COEIN, sino también, y aun más importante, incluye la mala aplicación diagnóstica y terapéutica, la cual es, quizá, una de las causas más frecuentes de sangrado uterino anormal. No es infrecuente recibir consulta de pacientes sin estudio previo y expuestas a tratamientos médicos y quirúrgicos sin un diagnóstico claro; por tanto, cuando no se cuenta con un diagnóstico etiológico, la suspensión de la intervención bajo vigilancia permite el estudio adecuado y la corrección del tratamiento, con la premisa siempre de primero no hacer daño²² y brindar a la paciente la mejor intervención posible. Hay que tener en cuenta que cuando el manejo no esté en nuestras manos o dentro de nuestra experticia, es necesario derivarla o acompañarnos de equipos médicos para evitar daño no voluntario. El entendimiento y la aplicación de esta premisa será un logro al compartir estas apreciaciones basadas en evidencia y experiencia sobre SUA de causa iatrogénica.

Referencias

- Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(2):326-335. doi:10.1016/j.mayocp.2018.12.012
- Henry C, Ekeroma A, Filoche S. Barriers to seeking consultation for abnormal uterine bleeding: Systematic review of qualitative research. *BMC Womens Health.* 2020;20(1). doi:10.1186/s12905-020-00986-8
- Szpera-Goździewicz A, Gruca-Stryjak K, Bręborowicz GH, Ropacka-Lesiak M. Uterine arteriovenous malformation - diagnosis and management. *Ginekol Pol.* 2018;89(5):276-9. doi:10.5603/GP.a2018.0047
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi:10.1002/ijgo.12666
- Kaunitz AM. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Age Women. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(21):2126-7. doi:10.1001/jama.2019.5248
- Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: An integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update.* 2020;26(3):392-411. doi:10.1093/humupd/dmz049
- Dueholm M, Hjorth IMD. Structured imaging technique in the gynecologic office for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:23-43. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.010
- García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril.* 2018;109(3):371-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
- Bumbuliene Z, Sragyte D, Klimasenko J, Bumbul-Mazurek E. Abnormal uterine bleeding in adolescents: ultrasound evaluation of uterine volume. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(4):356-9. doi:10.1080/09513590.2018.1538345
- ACOG. Practice Bulletin No. 136. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):176-185. doi:10.1097/01.aog.0000431815.52679.bb
- Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. doi:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
- Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:3-22. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011
- Sepúlveda-Agudelo J, Sepúlveda-Sanguino AJ. Abnormal uterine bleeding and PALM COEIN. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88(1):59-67. doi:10.24245/gom.v88i1.3467
- Tower AM, Frishman GN. Cesarean Scar Defects: An Underrecognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding and Other Gynecologic Complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(5):562-72. doi:10.1016/j.jmig.2013.03.008

15. Iannone P, Nencini G, Bonaccorsi G, et al. Isthmocele: From Risk Factors to Management. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2019;41(1):44-52. doi:10.1055/s-0038-1676109
16. Spremović Radjenović S, Stefanović A, Kadija S, Jeremić K, Sparić R. Classification and the diagnostics of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age: The PALM-COEIN classification system adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(12):1154-9. doi:10.2298/VSP160709289S
17. Maheux-Lacroix S, Li F, Laberge PY, Abbott J. Imaging for Polyps and Leiomyomas in Women with Abnormal Uterine Bleeding: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1425-36. doi:10.1097/AOG.0000000000001776
18. Utida GM, Kulak J. Hysteroscopic and aspiration biopsies in the histologic evaluation of the endometrium, a comparative study. *Med (United States).* 2019;98(40). doi:10.1097/MD.00000000000017183
19. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(8). doi:10.1002/14651858.CD001016.pub3
20. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):632-43. doi:10.1097/AOG.0b013e3182839e0e
21. González N, González L-J. Hemorragia Uterina Anormal Iatrogénico. In: Vivas C, ed. *Hemorragia uterina anormal*; 2020:177-195. In Press.
22. Marsh Henry. Ante todo no hagas daño. Editorial Narrativa Salamandra. 13 edición. 2018.

Salud cardiovascular, transición a la menopausia, trastornos del embarazo y otras condiciones ginecológicas: un documento de consenso de cardiólogos, ginecólogos europeos y endocrinólogos

ANGELA H.E.M. MAAS, GIUSEPPE ROSANO, RENATA CIFKOVA, ALAIDE CHIEFFO, DORENDA VAN DIJKEN, HAITHAM HAMODA, VIJAY KUNADIAN, ELLEN LAAN, IRENE LAMBRINOUDAKI, KATE MACLARAN, NICK PANAY, JOHN C. STEVENSON, MICK VAN TROTSENBURG, AND PETER COLLINS

European Heart Journal (2021) 00, 1-18 ESC REPORT. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044

Las mujeres experimentan cambios en las hormonas sexuales a lo largo de su vida, los cuales pueden afectar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Mientras que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales dominan en la vejez, existen varios factores de riesgo específicos de la mujer y variables de riesgo inflamatorio que influyen en el riesgo de la misma a una edad más joven y mediana. Los trastornos hipertensivos del embarazo y la diabetes gestacional se asocian con un mayor riesgo en mujeres más jóvenes. La transición a la menopausia tiene un efecto adverso adicional al envejecimiento que puede requerir atención específica para asegurar el perfil de riesgo cardiovascular óptimo y la calidad de vida. En este documento de posición, proporcionamos una actualización de las condiciones ginecológicas y obstétricas que interactúan con el riesgo cardiovascular en mujeres. Los puntos de práctica para uso clínico se dan de acuerdo con los últimos estándares de varias disciplinas relacionadas.

Este documento de consenso proporciona un resumen de las opiniones de un panel de expertos organizado por el grupo de trabajo sobre género y el grupo multidisciplinar *ad hoc* de trabajo sobre la salud de la mujer en la menopausia, ambos de la European Society of Cardiology (ESC). Está compilado en colaboración con expertos del ámbito internacional, europeo y británico y de sociedades holandesas

Abreviaturas

ACO: píldoras anticonceptivas orales.
ACOG: American College of Obstetricians and Gynaecologists.
ADA: American Diabetes Association.
AMP: acetato de medroxiprogesterona.
AOC: anticonceptivos orales combinados.
APS: anticonceptivos con progestina sola.
CAC: calcio en las arterias coronarias.
CEEC: estrógenos equinos conjugados.
CI: cardiopatía isquémica.
DEAC: disección espontánea de la arteria coronaria.
DMG: diabetes mellitus gestacional.
EAC: enfermedad de las arterias coronarias.
ECV: enfermedad cardiovascular.
ELITE: Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol.
ESC: European Society of Cardiology
ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology.
EVP: enfermedad vascular periférica.
FA: fibrilación auricular.
GCIM: grosor de la carótida íntima media.
HR: hazard ratio.
IC: intervalo de confianza.
IM: infarto de miocardio.
IOP: insuficiencia ovárica prematura.
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
KEEPS: Kronos Early Estrogen Prevention Study.
MCPP: miocardiopatía periparto.
MINOCA: myocardial infarction with no obstructive coronary artery.
MWS: Million Women Study.
PA: presión arterial.
PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral.
ROPAC: The Registry of Pregnancy And Cardiac Disease.
SGM: síndrome genitourinario de la menopausia.
SOP: síndrome de ovario poliquístico.
SORR: salpingo ooforectomía reductora de riesgo.
STT: síndrome de Takotsubo.
TC: tomografía computarizada.
TEV: tromboembolismo venoso.
THE: trastornos hipertensivos del embarazo.
THM: terapia hormonal menopáusica.
THS: terapia hormonal sustitutiva.
TRH: terapia de reemplazo hormonal.
WHI: Women's Health Initiative.

de menopausia. La aprobación formal fue proporcionada por el Comité de Guías de Práctica Clínica de la ESC. La tarea de escribir de los miembros del comité proporciona formularios de declaración de interés para todas las relaciones que puedan percibirse como fuentes reales o potenciales de conflictos de interés. Este documento proporciona orientación a la comunidad clínica sobre el enfoque diagnóstico y el manejo de enfermedades cardiovasculares durante la transición a la menopausia, después de los trastornos del embarazo y otras condiciones ginecológicas basadas en la evidencia existente y la mejor práctica actual disponible.

Introducción

La menopausia es una etapa importante en la vida de las mujeres, que afecta a muchas con cambios físicos y sociales. El inicio medio de la menopausia es a los 51 años, pero existe una variación sustancial entre individuos, que oscila entre 40 y 60 años.¹ Los estrógenos regulan la reactividad vascular, la presión arterial (PA), la función endotelial y la remodelación cardíaca.²⁻⁴

Las alteraciones en los niveles de estrógeno también afectan al sistema inmunológico, que está estrechamente relacionado con la función vascular y el envejecimiento^{5,6}. Después de la menopausia, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se ven afectados negativamente, particularmente por la hipertensión⁷⁻¹⁰.

Desde el primer documento de consenso de la ESC sobre el manejo de riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres perimenopáusicas que se publicó en 2007, se tiene una mayor comprensión del papel de los factores de riesgo específicos de la mujer para la enfermedad cardiovascular (ECV)¹¹. Nuestro conocimiento actual de los patrones de cardiopatía isquémica (CI) en jóvenes y mujeres de edad mediana ayuda a diagnosticar y tratar mejor a las mujeres sintomáticas dentro de este grupo de edad¹²⁻¹⁵. Además, el creciente número de mujeres fértiles con CI estable e inestable requiere conocimientos específicos y atención de las comunidades de cardiología y ginecología.

Aunque las variables de riesgo específicas del sexo relacionadas con las hormonas y la reproducción están asociadas con el riesgo de

ECV, la ponderación justificada de estas variables queda por dilucidar. Al considerar todos los grupos de edades juntos, estos no parecen alterar la estimación del riesgo a 10 años^{16,17}. Sin embargo, cuando se centra en pacientes más jóvenes (menores de 55 años), la evaluación de las variables de riesgo específicas de la mujer puede ayudar a identificar a aquellas en edad prematura y de mayor riesgo¹⁸. Los predictores más fuertes son los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) y el bajo peso al nacer, con una CI con riesgo dos veces de mayor, que está mediada por la hipertensión¹⁹⁻²¹.

Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en mujeres

La cardiopatía isquémica es la causa más importante de mortalidad por ECV en mujeres en todo el mundo. Las regiones con mayor prevalencia estandarizada por edad de CI son Europa del Este, África del Norte, Oriente Medio y Europa Central, mientras que se observa un menor riesgo de ECV en chinos y sudamericanos²²⁻²⁵. Datos europeos más recientes muestran que la CI y el accidente cerebrovascular representan el 82% de la vida ajustada por discapacidad/años de vida debido a ECV en los países miembros de la ESC²⁶. Pequeñas disminuciones en las tasas de incidencia y prevalencia estandarizadas por edad de CI y accidente cerebrovascular en los últimos 27 años, las tasas de la enfermedad vascular periférica (EVP) y la fibrilación auricular (FA) permanecen estables. Como la mayoría de los datos de CI todavía se derivan en gran parte de los hombres, la verdadera incidencia de CI en las mujeres puede ser subestimada¹⁵. Los cálculos de riesgo se basan principalmente sobre la mortalidad y no en las tasas totales de CI, para las cuales las mujeres tienden a tener tasas más altas de eventos no fatales.²⁷ Además, las mujeres tienen menores ingresos y menos estatus socioeconómico en comparación con los hombres, lo que contribuye a un estado de salud más bajo en general²⁸.

Aunque el infarto de miocardio (IM) tipo 1 clásico ocurre tres veces más comúnmente en hombres que en mujeres (ancianas), el número de mujeres menores de 65 años con IM está aumentando gradualmente^{29,30}.

Especialmente, el número de IM de tipo II sin arterias coronarias obstruidas (MINOCA, por sus siglas en inglés) y disecciones espontáneas de arterias coronarias (DEAC) es más prevalente en mujeres más jóvenes³¹⁻³³. Se estima que hasta el 30% de los IM en mujeres menores de 60 años son causados por una DEAC³².

Por el contrario, la mayoría de las mujeres diagnosticadas con síndrome de Takotsubo (STT) son posmenopáusicas y tienen más de sesenta años³⁴. Niveles de hormonas sexuales alterados, especialmente una deficiencia de estradiol, hasta ahora no se han identificado como un factor de riesgo para STT³⁵. El estrés mental está más relacionado con la CI causada por disfunción vascular coronaria y MINOCA que por enfermedad de las arterias coronarias (EAC) obstructiva, que subraya un género importante de diferencias en el afrontamiento del estrés^{36,37}.

Menopausia, factores cardiovasculares de riesgo de enfermedad y cardiopatía isquémica

La EAC obstructiva ocurre de 7 a 10 años más tarde en mujeres que en hombres, con mujeres que tienen menos estenosis focales de las arterias coronarias en absoluto³⁸. Las mujeres tienen una menor carga de placa, menos calcificaciones vasculares, un patrón más difuso de aterosclerosis y, más a menudo, placas suaves y lesiones erosivas en comparación con los hombres³⁹⁻⁴³. Trastornos vasomotores coronarios, como espasmo de la arteria coronaria y/o disfunción microvascular coronaria, representan una causa importante de CI en mujeres de mediana edad^{15,44-46}. Estos pueden estar presentes con o sin EAC obstructiva.

En un subanálisis del ensayo ISCHEMIA, las mujeres tienen angina más frecuente con EAC menos extensa e isquemia menos grave que los hombres⁴⁷. Esto también se demostró en el gran ensayo CorMICA⁴⁸. Estos hallazgos confirman importantes diferencias de sexo en la compleja relación entre angina, aterosclerosis e isquemia⁴⁹.

Los niveles más bajos de estrógeno después de la menopausia se relacionan con alteraciones de función vascular, inflamación mejorada y

regulación positiva de otros sistemas hormonales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, y reducción de vasodilatación dependiente del óxido nítrico^{8,9,50,51}. El endotelio sano es sensible a las propiedades vasodilatadoras de los estrógenos, pero esto se revierte cuando la rigidez de los vasos y la enfermedad aterosclerótica se desarrollan con el tiempo^{52,53}.

Si bien el riesgo de ECV aumenta con la menopausia, esto no se puede distinguir del envejecimiento⁵⁴. El estudio The Women's Ischemia Syndrome Evaluation encontró que la presencia de factores de riesgo cardiovascular explicó lesiones EAC comparables entre mujeres pre y posmenopáusicas⁵⁵. Una herramienta validada para medir el riesgo de ECV en

las mujeres deben evaluar la puntuación de calcio en las arterias coronarias (CAC) con tomografía computarizada (TC), lo cual tiene un valor pronóstico más alto que en los hombres⁴³. Se recomienda evaluar el puntaje CAC en mujeres sintomáticas y aquellas con riesgo cardiovasculares^{43,47}.

La disminución de la función endotelial comienza en la menopausia temprana, incluso antes de que aparezcan los signos de aterosclerosis subclínica^{56,57}, y puede estar involucrada en la fisiopatología de dolor «indeterminado» de pecho y disnea, que a menudo se etiqueta como «estrés» o «síntomas de la menopausia». Sin embargo, las mujeres con síndrome «indeterminado» de dolor en el pecho tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar un evento de CI en los siguientes 5 a 7 años^{58,59}. El medio hormonal cambiante se asocia con alteraciones en la composición corporal. La grasa corporal aumenta predominantemente en las regiones central y visceral, mientras que la masa magra disminuye después de la menopausia⁶⁰. El tejido adiposo visceral secreta citocinas como el factor de necrosis tumoral, interleucina 6, y proteína de unión al retinol-4. La salida de ácidos grasos libres al hígado genera especies reactivas de oxígeno. Inflamación crónica y estrés oxidativo aumentan respectivamente la resistencia a la insulina⁶¹. Estudios en animales indican que la disminución de estrógenos después de la gonadectomía se asocia con un deterioro de la

función de las células B pancreáticas.⁶² En la práctica clínica, las mujeres en la posmenopausia tienen 2 a 3 veces más prevalencia de síndrome metabólico en comparación con mujeres premenopáusicas de edad similar⁶³.

La transición de la menopausia da como resultado cambios en el perfil lipídico, con niveles de colesterol LDL y triglicéridos un 10 a 15% más altos y niveles de colesterol HDL ligeramente más bajos⁶⁴. El fuerte aumento de la PA después de la menopausia puede ser un efecto directo de los cambios hormonales en la vasculatura y los cambios metabólicos con el envejecimiento⁶⁵⁻⁷⁰. La hipertensión es un factor de importancia crítica de riesgo que afecta a las mujeres en la posmenopausia en años tempranos y, a menudo, se gestiona de forma deficiente^{10,71,72}. Datos recientes de Canadá informan de un empeoramiento de la conciencia y el tratamiento de la hipertensión en la última década, especialmente en las mujeres⁷³. En total, del 30 al 50% de las mujeres desarrollan hipertensión (PA > 140/90 mm Hg) antes de los 60 años, y la aparición de hipertensión puede causar una variedad de síntomas, como palpitaciones, sofocos, dolores de cabeza, dolor de pecho, dolor entre los omóplatos, cansancio y alteraciones del sueño, que a menudo son atribuidos a la menopausia⁷⁴⁻⁷⁶. La sensibilidad al sodio aumenta durante la transición a la menopausia, lo que con frecuencia conduce a una retención intermitente de líquidos (edema de piernas, manos y párpados inferiores)⁷⁷⁻⁸⁰. Los médicos deben intensificar la detección de hipertensión en personas de mediana edad mujeres, especialmente después de THE y preeclampsia^{81,82}. La PA sistólica es el árbitro más importante de riesgo con el envejecimiento y da como resultado una mayor rigidez vascular y miocárdica en mujeres que en hombres⁸³⁻⁸⁵, un importante factor de por qué la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada domina en las mujeres mayores⁸⁶. Estas diferencias de sexo en la insuficiencia cardíaca recientemente descritas nos llevan a nuestro enfoque en la CI^{87,88}.

La reactividad inmunológica aumenta en las mujeres durante y después de la menopausia^{89,90}. Trastornos endocrinos y reumáticos autoinmunes como artritis reumática, lupus eritematoso

sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren y trastornos de la tiroides son más prevalentes en mujeres que en hombres y se asocian con un aumento de riesgo de ECV⁹¹⁻⁹⁴. Los pacientes con estos trastornos también tienen un mayor agrupamiento de los factores de riesgo tradicionales⁹⁵. Estas variables de riesgo se deben tomar en consideración al evaluar el riesgo individual en torno a la menopausia.

Puntos prácticos

- La menopausia se asocia con adiposidad central, resistencia a la insulina y un perfil lipídico proaterogénico.
- Evaluar los niveles de lípidos y la PA durante la transición de la menopausia de acuerdo con pautas de prevención²³.
- Se necesita un control regular de automedición de la PA en mujeres después HPD / preeclampsia.
- Las comorbilidades inflamatorias aumentan el riesgo de ECV en mujeres alrededor de la menopausia.

Estilo de vida saludable en la menopausia

La pérdida de estrógeno se ha asociado con una reducción del gasto energético⁹⁶. Los niveles más bajos de estrógeno están asociados con la alimentación, los comportamientos y el tamaño de la comida, lo que promueve la hiperfagia y la obesidad^{60,97,98}.

La obesidad también está asociada con la depresión, lo que mejora la ingesta de alimentos y la privación del sueño y reduce la actividad física⁹⁹. Pero el manejo efectivo de los síntomas vasomotores con terapia hormonal menopáusica (THM) puede revertir esto¹⁰⁰⁻¹⁰². El ejercicio físico regular ha tenido un efecto beneficioso sobre los síntomas vasomotores y la calidad de vida¹⁰³⁻¹⁰⁵. Aunque la terapia con estrógenos no está aprobada para tratar la depresión perimenopáusica, hay evidencia de que tiene efectos antidepressivos y aumenta el bienestar de las mujeres perimenopáusicas¹⁰⁶.

La mejora de la calidad de vida aumenta la capacidad para trabajar. Pero las mujeres que padecen síntomas menopáusicos graves tienen

ocho veces mayor riesgo de discapacidad laboral, lo cual conduce a una menor productividad, más ausentismo, terminación más temprana de la participación en la fuerza laboral, y un aumento en los costos del empleador y de la comunidad de atención médica^{107,108}.

Puntos prácticos

- La adherencia a un estilo de vida saludable y una dieta con ejercicio regular son importantes factores en el manejo óptimo de la salud menopáusica²³.
- Las quejas de la menopausia pueden interferir con la capacidad de trabajo y la necesidad de atención de empresarios y empresas.

Síntomas vasomotores y riesgo de enfermedad cardiovascular

Las mujeres con síntomas menopáusicos graves tienen un efecto desfavorable.

En el perfil cardiometabólico e hiperactividad del sistema nervioso simpático en comparación con mujeres asintomáticas¹⁰⁹⁻¹¹⁵. La disfunción autónoma mejora la variabilidad de la frecuencia cardíaca, lo que puede provocar síntomas de disnea con el ejercicio⁵⁰. El aumento de la actividad simpática con

los síntomas vasomotores incapacitantes se presenta con mayor frecuencia en mujeres después de THE^{116,117}. En el estudio observacional Women's Health Initiative (WHI), mujeres con síntomas graves de sofocos y sudores nocturnos tenían un 48% más de riesgo de diabetes incidente durante el seguimiento¹¹⁸. También se tiene evidencia de función endotelial alterada y aumento subclínico de aterosclerosis en comparación con mujeres sin síntomas vasomotores¹¹⁹⁻¹²¹.

Puntos prácticos

- Los síntomas vasomotores de la menopausia pueden asociarse con un efecto desfavorable del perfil de riesgo cardiovascular.
- La disfunción autónoma mejora la variabilidad de la frecuencia cardíaca después de la menopausia.

Uso de terapia hormonal menopáusica desde el Women's Health Initiative (WHI)

Los hallazgos preliminares del WHI informaron un aumento significativo en eventos de CI con un régimen combinado de THM de estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) en comparación con placebo, pero esto no fue significativo a largo plazo¹²²⁻¹²⁴. Por el contrario, la THM con EEC solos dio como resultado una no significativa disminución de eventos coronarios en comparación con placebo, especialmente en quienes inician el tratamiento antes de los 60 años^{124,125}. En un metaanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorios (ECA), mujeres que iniciaron tratamiento con THM antes de los 60 años o dentro de los 10 años del inicio de la menopausia mostraron una reducción significativa (mayor del 30%) de IM o muertes cardíacas¹²⁶. En el registro nacional danés, donde se incluyeron casi 700000 mujeres, aproximadamente una cuarta parte de estas eran usuarias actuales o anteriores de THM¹²⁷. En general, el riesgo de IM no fue influenciado por el uso de THM, pero la combinación continua de estrógeno-progestágeno pareció aumentar el riesgo mientras que un estrógeno transdérmico y vaginal reduce el riesgo. El estrógeno utilizado fue casi universalmente estradiol, y el estrógeno vaginal es un 80% más débil que el estrógeno transdérmico. Sin diferencias en riesgo se observaron, entre diferentes progestágenos, acetato de noretisterona (ANET), AMP o norgestrel. Más datos de RCT provienen del Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS, por sus siglas en inglés), que incluyó a más de 1000 mujeres en la posmenopausia temprana, aleatorizadas a THM oral, estradiol oral con o sin adición de ANET, o sin tratamiento¹²⁸. El uso de hormonas menopáusicas se asoció con una reducción significativa en un criterio de valoración combinado de IM, muerte o ingreso al hospital con insuficiencia cardíaca en comparación con placebo ([HR] 0,48; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,26-0,87).

Un metaanálisis más reciente de ECA y datos de un registro finlandés confirmaron que el inicio de THM (oral/transdérmica) dentro 10 años después del inicio de la menopausia reduce significativamente el IM y la muerte alrededor del 50%, mientras que la interrupción de la

THM resultó en un aumento de la muerte coronaria¹²⁹⁻¹³¹. Por lo tanto, muchos estudios que siguen los informes iniciales del WHI apoyan en gran medida un efecto preventivo de la THM en la ECV. Estudios recientes de THM como el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), ensayo de intervención temprana versus tardía con estradiol (ELITE, por sus siglas en inglés), se han centrado en tratar principalmente a mujeres jóvenes (con menos de 6 años desde la menopausia) que utilizan regímenes de THM más favorable con criterios de valoración cardiovasculares sustitutos^{132,133}. El ensayo ELITE demostró una menor progresión en el grosor de la íntima media carotídea (GCIM) en mujeres más jóvenes aleatorizadas a THM en comparación con mujeres mayores que tenían más de 10 años después de la menopausia ($P = 0,007$ para la interacción)¹³³. Posibles mecanismos que median el beneficio de la THM en la ECV, especialmente la transdérmica, incluyen un aumento de la sensibilidad a la insulina, mejora del perfil lipídico y composición corporal, disminución de la PA en el caso de regímenes que contienen drospirenona y, finalmente, un efecto vasodilatador y antiinflamatorio directo^{51,134,135}.

El cáncer de mama sigue siendo la principal preocupación del uso de THM. Un reciente metaanálisis de estudios dispares con diferentes criterios de entrada que incluyó a más de 108000 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama concluyó que cualquier uso de THM resultaría en un aumento de hasta dos veces en riesgo de cáncer de mama¹³⁶. Este estudio estuvo dominado por los datos del Million Women Study (MWS), un estudio ampliamente criticado en una serie de cuestiones metodológicas^{137,138}. Se incluyeron pocos datos de estudios de regímenes modernos de THM con progestágenos no androgénicos como didrogesterona y progesterona micronizada¹³⁶. El E3N francés, un estudio de cohorte que no se incluyó, mostró un menor riesgo de cáncer de mama en usuarias de progesterona micronizada y didrogesterona^{139,140}.

Los regímenes modernos de THM contienen dosis más bajas de administración sistémica y estrógeno vaginal¹⁰¹. La THM oral, pero no transdérmica, aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)¹⁴¹.

Beneficios y riesgos de la terapia hormonal menopáusica (THM) para mujeres con menopausia mayores de 45 años y de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para mujeres con menopausia temprana (menores de 45 años) y mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP, mayores de 40 años)

Beneficios

- La THM es el tratamiento más eficaz para síntomas de la menopausia^{100,102,103}.
- La THM sistémica y tópica (vaginal) es eficaz para el síndrome genitourinario de la menopausia (SGM)^{102,103,142}.
- La THM previene la pérdida ósea posmenopáusica^{101,128}.
- La THM puede ayudar en el manejo del bajo estado de ánimo que resulta de menopausia^{102,106}.
- La THM puede disminuir las ECV y la mortalidad por todas las causas en mujeres de menos de 60 años de edad y dentro de los 10 años de la menopausia.
- El inicio temprano de la THM después de la menopausia tiene el mayor beneficio para la salud cardiovascular^{100,102,103}.
- En mujeres con IOP, se recomienda el uso de THS hasta la edad promedio de la menopausia para los síntomas de la menopausia, ECV, osteoporosis y deterioro cognitivo¹⁴³⁻¹⁴⁶.
- La THS a corto plazo (hasta 4 años) en mujeres después de salpingo ooforectomía reductora de riesgo (SORR) no aumenta el riesgo de cáncer mama y reduce los efectos a largo plazo de la menopausia precoz^{147,148}.

Riesgos

- La THM con estrógeno solo aumenta el riesgo de cáncer de endometrio^{100,102,103}.
- La THM oral, pero no transdérmica, aumenta el riesgo de TEV^{100,141}.
- El riesgo de accidente cerebrovascular con THM es ligeramente elevado, con

menos riesgo de preparaciones en comparación con la terapia oral^{100-102,141}.

- La THM, especialmente cuando contiene progestágenos, puede estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama. Depende del tipo de progestágeno, y parece disiparse cuando se suspende la THM¹³⁶⁻¹⁴⁰.
- El uso de THM a partir de los 65 años puede causar deterioro de la función cognitiva¹⁰¹.
- No se recomienda la THM en mujeres con alto riesgo cardiovascular y después de un evento anterior de ECV¹⁰⁰⁻¹⁰².

Puntos prácticos

- La THM está indicada para aliviar los síntomas de la menopausia.
- La THM puede tener un potencial beneficio profiláctico en la depresión.
- Las dosis y los tipos de regímenes de THM y la edad al inicio son cruciales para su seguridad.
- Antes de comenzar la THM, debe ser realizada la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular.
- Considérese medir el CAC con TC cuando haya incertidumbre en el individuo de riesgo cardiovascular.
- La THM no se recomienda en mujeres con alto riesgo cardiovascular y después de un evento de ECV.
- Generalmente no se recomienda el inicio de THM en mujeres asintomáticas.

Insuficiencia ovárica prematura

Mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP), definida como la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años, tienen una esperanza de vida más corta que las mujeres con menopausia tardía debido a ECV y osteoporosis¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Un metaanálisis mostró un mayor riesgo de ECV para mujeres con IOP, menopausia temprana (40 a 44 años) y menopausia relativamente precoz (de 45 a 49 años)¹⁵². Cada año de menopausia precoz se asoció con un aumento del 3% en el riesgo de ECV.

Los datos sobre el riesgo de accidente cerebrovascular en la menopausia temprana y la IOP son contradictorios^{143,150,153,154}. Un metaanálisis reciente demostró un mayor riesgo de accidente cerebrovascular tanto en el período posoperatorio como en la menopausia temprana, pero no en mujeres con menopausia relativamente temprana¹⁵². Efectos adversos del IOP y la menopausia precoz se han demostrado en el perfil lipídico, la composición corporal, la PA sistólica, la sensibilidad a la insulina, el riesgo de síndrome metabólico, la función endotelial y los marcadores inflamatorios¹⁵⁵⁻¹⁶². Mujeres con una menopausia precoz tienen un 12% más de riesgo de desarrollar diabetes en comparación con las mujeres que experimentaron la menopausia más tarde^{163,164}.

Aunque en estudios con primates no humanos la aterosclerosis prematura se encontró en modelos animales de IOP, esto no se replicó en estudios humanos sobre aterosclerosis subclínica evaluados por GCIM y CAC^{52,157,165}. La falta de hormonas endógenas después de la menopausia y una predisposición genética subyacente a la reparación anormal del ADN pueden resultar en un fenotipo de envejecimiento general acelerado, contribuyendo tanto a una edad temprana en la menopausia como a un mayor riesgo de ECV¹⁶⁶.

La reparación del ADN genéticamente alterada también contribuye a un mayor riesgo de cáncer y daño cardíaco de la terapia del cáncer y a un mayor riesgo de miocardiopatía periparto (MCP) ^{167,168}.

Manejo de insuficiencia ovárica prematura

Faltan datos prospectivos aleatorizados sobre el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) como se determina en mujeres con IOP, aunque la mayoría de la evidencia disponible sugiere un efecto beneficioso sobre la ECV^{144,145,169,170}. En mujeres con IOP, se recomienda la THS hasta al menos la edad promedio de la menopausia¹⁴⁶. Esto está respaldado por un reciente metaanálisis que mostró que la mayor reducción en la incidencia de ECV fue en mujeres con IOP o menopausia precoz que usaron THS durante al menos 10 años¹⁵². El inicio temprano de la THS tuvo la mayor reduc-

ción en ECV, destacando la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Aunque el anticonceptivo oral combinado y la THS son ambas opciones de tratamiento en mujeres con IOP, el uso de THS tiene un efecto superior sobre el metabolismo y la densidad ósea¹⁷¹. Los riesgos y beneficios de la THS en mujeres con IOP y menopausia precoz son diferentes entre aquellas que usan la THM en la peri y la posmenopausia, y una mujer en particular; por tanto, el asesoramiento es vital.

Puntos prácticos

- La menopausia precoz se asocia con un mayor riesgo de diabetes y ECV.
- Las mujeres con IOP y menopausia precoz (menores de 45 años) deben tener una evaluación de sus factores de riesgo cardiovascular.
- Se recomienda a las mujeres con IOP que tomen THS hasta el promedio de edad de la menopausia¹⁴⁶.
- En mujeres con menopausia precoz, la THS debe considerarse en forma individual.
- Una predisposición genética a la IOP también puede aumentar el riesgo de cáncer.

Trastornos relacionados con el embarazo y riesgo de enfermedad cardiovascular

Pérdida recurrente del embarazo

El aborto espontáneo recurrente o pérdida de embarazo recurrente, el término preferido por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés), incluye todas las pérdidas de embarazo desde el momento de la concepción hasta las 24 semanas de gestación¹⁷². Mujeres con antecedentes de dos o más pérdidas de embarazo, consecutivas o no, parecen tener un mayor riesgo de CI^{173,174}. La enfermedad cardiovascular y la pérdida recurrente del embarazo comparten factores de riesgo comunes como fumar, obesidad y consumo de alcohol^{175,176}. Además, la disfunción endotelial puede ser el vínculo subyacente entre la pérdida recurrente del embarazo, la preeclampsia, la restricción del crecimiento

intrauterino y el futuro cardiovascular¹⁷⁷. La mayoría de los estudios no han encontrado ninguna relación entre la pérdida recurrente del embarazo y el accidente cerebrovascular. Sin embargo, los datos de los registros daneses han demostrado que las mujeres de familias con manifestaciones de la enfermedad aterosclerótica pueden estar predispuestas a pérdidas de embarazo que pueden inducir un mayor riesgo de CI e ictus¹⁷⁸.

El ajuste de los anticuerpos antifosfolípidos no afectó las estimaciones. Un historial familiar detallado de ECV y antecedentes de embarazo, por tanto, deberían ser una parte integral de la evaluación del riesgo cardiovascular en las mujeres.

Parto prematuro

El parto prematuro, definido como parto antes de las 37 semanas de gestación, afecta aproximadamente al 10% de los embarazos en los EE. UU.¹⁷⁹. Se encuentran tasas más bajas en Europa, alrededor del 5 al 6%¹⁸⁰. Alrededor del 30 al 35% de los partos prematuros son médicamente indicados, con mayor frecuencia debido a preeclampsia y restricción del crecimiento fetal¹⁸¹. En el Nurses' Health Study II, el parto prematuro resultó ser un predictor independiente de ECV¹⁸². Antecedentes de parto prematuro parecen determinar un riesgo dos veces mayor de ECV en la vejez¹⁸³. No se recomienda un seguimiento específico para estas mujeres, excepto para optimizar factores de riesgo cardiovascular modificables¹⁸⁴. Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional también aumentan el riesgo de ECV¹⁸⁵.

Trastornos hipertensivos del embarazo

Los THE afectan del 5 al 10% de los embarazos en todo el mundo. Estos incluyen hipertensión preexistente (crónica), diagnosticada antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación, y desarrollo de hipertensión gestacional después de 20 semanas de embarazo. La preeclampsia ahora se define como hipertensión persistente que se desarrolla después de las 20 semanas de embarazo o durante el período posparto, asociada con proteinuria y/u otras disfunciones de órganos maternos¹⁸⁶. La

hipertensión preexistente está asociada con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, que puede complicar hasta el 25% de los casos. La preeclampsia se asocia con 4 veces de aumento de la insuficiencia cardíaca e hipertensión, y un riesgo 2 veces mayor en la CI, los accidentes cerebrovasculares y las muertes cardiovasculares^{21,187}.

Este hallazgo es ahora respaldado por las 2018 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines que utilizan antecedentes de preeclampsia para justificar la prescripción de estatinas en pacientes de mediana edad asintomáticas con un riesgo intermedio a 10 años¹⁸⁸. Complicaciones hipertensivas en el embarazo también son un factor de riesgo importante para el MCPP^{189,190}. El riesgo de desarrollar preeclampsia puede reducirse sustancialmente mediante una dosis baja de aspirina: 100 mg hasta 150 mg/día en mujeres de alto riesgo, iniciando desde la semana 12 y continuando hasta las semanas 36 a 37 de gestación^{191,192}.

El treinta por ciento de las mujeres previamente preeclámpticas tienen signos de CAC alrededor de los 50 años en comparación con el 18% en una referencia¹⁹³. Las mujeres con antecedentes de THE tienen un mayor riesgo de rigidez y mayor incidencia de CI, insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica e insuficiencia mitral²⁰, y un riesgo tres veces mayor de demencia vascular más tarde en la vida¹⁹⁴. El riesgo cardiovascular después de la THE es mayormente, pero no totalmente, mediado por el desarrollo de hipertensión crónica¹⁹⁵.

La gravedad, la paridad y la recurrencia de estos THE aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores¹⁹⁶. Aunque las mujeres después de HPD son reconocidas como población de mayor riesgo en las guías de hipertensión arterial de la ESC de 2018, sigue siendo necesario establecer recomendaciones de seguimiento sistemáticas dirigidas a la detección y el control oportunos de los principales factores de riesgo^{23,197-199}. Se necesita un control regular de la PA al menos en los primeros meses posparto, y el uso de tecnología eHealth con autocontrol de PA con retroalimentación al médico de atención primaria debe animarse¹⁸⁴.

Diabetes mellitus gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG), definida como el primer desarrollo de intolerancia a la glucosa durante el embarazo, ocurre en aproximadamente el 7% de embarazos²⁰⁰. Aunque la intolerancia a los carbohidratos de la DMG con frecuencia se resuelve después del parto, se estima que el 10% de las mujeres con DMG tendrán diabetes mellitus poco después con otro parto que, en al menos el 20%, se ve afectado por alteraciones del metabolismo de la glucosa en el tamizaje posparto. En las mujeres restantes, del 20 al 60% desarrollará el diabetes mellitus tipo 2 más tarde en la vida, a menudo dentro de los 5 a 10 años después del embarazo²⁰¹. La diabetes gestacional se asocia con un riesgo doble de futuros eventos de ECV, con el riesgo aparente dentro de diez años después del embarazo²⁰². También hay evidencia creciente de que los HPD están asociados con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 más hipertensión sostenida¹⁹⁶. Se recomienda que todas las mujeres con DMG tengan una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) a las 4 a 12 semanas posparto. La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés) recomiendan repetir la prueba cada 1 a 3 años para las mujeres con DMG y resultados normales de la prueba posparto^{200,203}.

Embarazo en mujeres con mayor riesgo de IHD

Debido al aumento de la edad materna de embarazo, un mayor número de las mujeres corren el riesgo de tener CI estable o inestable durante el embarazo^{192,204-206}. En una gran cohorte estadounidense de 1,6 millones de embarazos, los THE se asociaron con un riesgo de 1,4 a 7,6 veces mayor de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular²⁰⁷. Se han informado datos de mortalidad de hasta el 5 a 10% en cohortes de ancianos^{208,209}. En el registro mundial prospectivo de mujeres con embarazo y enfermedad cardíaca (ROPAC, por sus siglas en inglés), las mujeres con CI representaron alrededor del 4% de 5739 que incluyeron embarazos²¹⁰. Aunque

estas mujeres eran típicamente mayores y más a menudo multíparas, no se observó mortalidad y en solo el 4% se informó insuficiencia cardíaca. Hallazgos recientes en una cohorte británica de 79 mujeres con CI preexistente informaron solo un 6,6% de problemas de eventos cardíacos adversos sin ninguna muerte materna²¹¹. Sin embargo, las tasas de los eventos obstétricos y neonatales aumentaron, con una tasa de ocurrencia de preeclampsia en el 14%, parto prematuro en el 25%, y pequeño para la edad gestacional en el 25%. Por tanto, el riesgo fetal puede ser mayor que el riesgo materno en mujeres con CI conocida. En mujeres con DEAC previa, un nuevo embarazo parece ser bien tolerado sin evidencia de un mayor riesgo de recurrencia de DEAC²¹².

Desregulación hormonal y riesgo de enfermedad cardiovascular

Síndrome de ovario poliquístico y riesgo de enfermedad cardiovascular

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) afecta del 6 al 16% de las mujeres con marcada variación étnica²¹³. Un elemento central del trastorno es la disovulación, el hiperandrogenismo y las alteraciones metabólicas, en particular la resistencia a la insulina. El diagnóstico se basa más comúnmente en los criterios de Rotterdam, que requieren 2 de 3 de oligo o anovulación, evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo y ovario(s) poliquístico(s) en ultrasonido²¹⁴. El SOP se ha asociado con muchos factores de riesgo de ECV que incluyen intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y aumento de inflamación²¹⁵⁻²¹⁹. Las mujeres jóvenes con SOP tienen evidencia de disfunción endotelial y aterosclerosis subclínica, según la evaluación de puntuaciones de GCIM y CAC²²⁰⁻²²³. Aunque la mayoría de las mujeres son diagnosticadas a sus 20 o 30 años, los estudios de seguimiento a largo plazo son limitados.

La progresión natural de los factores de riesgo cardiovascular se ha visto obstaculizada por factores de confusión como la obesidad y los criterios heterogéneos y los diversos fenotipos del trastorno. Varios factores de riesgo cardiovascular

asociados con SOP parecen mejorar con el tiempo²²⁴. En un metaanálisis ESHRE/American Society for Reproductive Medicine guidelines on PCOS, y restringidas solo a estudios de mayor calidad, no se observó un mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular encontrado en mujeres con SOP en comparación con los controles²²⁵⁻²²⁷. Otro metaanálisis confirmó que el riesgo de ECV aumentó en mujeres en edad reproductiva, pero no en período peri o posmenopáusicas²²⁸. Esto puede estar relacionado con la modificación oportuna de factores de riesgo del sistema cardiovascular, un efecto cardioprotector de una menopausia tardía u otros factores desconocidos (genéticos)²²⁹⁻²³².

Se recomienda que todas las mujeres con SOP se sometan a una evaluación de PA y PTGO, y un perfil de lípidos en ayunas^{227,233}. Además de dieta y educación sobre el estilo de vida, y que como mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de diabetes y THE, se les debe ofrecer detección de DMG durante el embarazo.

Puntos prácticos

- Los antecedentes de embarazo deben ser una parte integral de la evaluación del riesgo cardiovascular.
- Las mujeres después de THE, especialmente después de preeclampsia/síndrome de HELLP, están en mayor riesgo de desarrollar hipertensión prematura y ECV.
- Las mujeres con DMG deben someterse a una prueba de PTGO a las 4 a 12 semanas después del parto, y esta prueba debe repetirse cada 1 a 3 años^{200,203}.
- Considérense las pautas de prevención secundaria en mujeres después de THE y DMG.
- Considérese la automonitorización de la PA durante el seguimiento en mujeres después de un THE.

Otras condiciones ginecológicas crónicas asociadas con riesgo de enfermedad cardiovascular

Existe una superposición considerable entre las condiciones ginecológicas y la enfermedad

crónica, particularmente la ECV. Además de los trastornos ginecoendocrinos (por ejemplo, SOP, IOP, hipogonadismo hipogonadotrófico), la endometriosis, los fibromas uterinos y la histerectomía en menores de 50 años con la conservación de los ovarios, se ha asociado con un aumento de las enfermedades cardiovasculares²³⁴⁻²³⁷. La endometriosis se asocia con un aumento de la inflamación, estrés oxidativo y un perfil lipídico adverso²³⁸. Aunque las relaciones causales no han sido probadas, la historia ginecológica y reproductiva puede proporcionar información importante sobre el potencial a largo plazo. Riesgos para la salud de las mujeres para los que un enfoque más sistémico puede ser beneficioso.

Puntos prácticos

- Varias condiciones ginecológicas crónicas pueden estar asociadas con un efecto de riesgo de ECV adverso.
- Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico deben someterse a una evaluación de riesgo cardiovascular con medición de PA, PTGO, perfiles de lípidos en ayunas y detección de DMG en el embarazo²³³.
- Las modificaciones en la dieta y el estilo de vida se deben enfatizar más en mujeres con SOP.

Anticoncepción en mujeres en alto riesgo de enfermedad cardiovascular

Las píldoras anticonceptivas orales combinadas (ACO) conllevan un mayor riesgo de trombosis venosa, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que se ve significativamente aumentado por el uso del cigarrillo^{239,240}. ACO que contienen etinilestradiol en dosis altas se han asociado con un aumento de la PA. Esto se debe al aumento de producción de angiotensinógeno/angiotensina II y formulación relacionada con ACO/dosis. En el estudio de cohorte danés, el uso de ACO combinados conteniendo 20 µg de etinilestradiol aumentó el riesgo relativo tanto de accidente cerebrovascular trombótico como de infarto de miocardio en 1,60 (IC del 95%: 1,37-1,86) y 1,40 (IC del 95%: 1,07 a 1,81), respectivamente, en comparación con las que no

recibían ACO²⁴¹. Por tanto, deben evitarse los ACO que contengan etinilestradiol en mujeres con antecedentes de TEV, accidente cerebrovascular, ECV o cualquier otra EVP. La ACOG ha desarrollado pautas para el uso de ACO en mujeres con riesgo cardiovascular²⁴². En mujeres sanas menores de 35 años con hipertensión preexistente, se puede utilizar ACO. Si la PA permanece estable después de unos meses, se puede continuar con ACO²⁴³. El uso de ACO está contraindicado en mujeres mayores de 35 años que fuman y tienen dislipidemia severa u obesidad²⁴⁴. Los anticonceptivos con progestina sola (APS) no están asociados con un mayor riesgo vascular (arterial o venoso), aunque la evidencia sugiere que el uso del AMP puede estar asociado con un riesgo ligeramente mayor^{241,245}. En mujeres con riesgo de ECV, los APS administrados por vía oral, subcutánea o intrauterina pueden ser prescritos^{246,247}.

Puntos prácticos

- Debe evitarse los AOC en mujeres con antecedentes de TEV, accidente cerebrovascular, ECV o cualquier otra EVP.
- El uso de AOC está contraindicado en mujeres de más de 35 años que fuman y en mujeres con dislipidemia grave u obesidad.
- Los anticonceptivos de solo progestágeno (APS), administrados por vía oral, subcutánea o intrauterina, se pueden recetar en mujeres con riesgo cardiovascular elevado.

Mujeres con enfermedades del corazón y sangrado uterino anormal

Con el aumento en el número de mujeres premenopáusicas que necesitan cualquier tipo de terapia anticoagulante y/o terapia antiplaquetaria (dual), incluido el creciente número de mujeres jóvenes con enfermedades cardíacas congénitas, CI establecida y FA, la prevalencia de sangrado uterino anormal está aumentando²⁴⁸. El sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel puede ser una opción eficaz y segura en estas mujeres, tanto como anticonceptivo, como para el tratamiento del sangrado menstrual abundante²⁴⁷.

Puntos prácticos

- Se debe controlar el sangrado uterino anormal en mujeres jóvenes con necesidad de tratamiento anticoagulante y/o antiplaquetario, en colaboración con un médico de cabecera o ginecólogo.

Riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con mutaciones BRCA 1-2 después del cáncer de mama

El cáncer de mama afecta a aproximadamente a 2,1 millones de mujeres en todo el mundo, cada año²⁴⁹. La detección temprana y el tratamiento mejorado han aumentado las tasas de supervivencia; sin embargo, el cáncer de mama sigue siendo el cáncer más común de la mujer en Europa^{250,251}. La mayoría de los cánceres de mama hereditarios ocurren debido a mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, que son también asociados con el cáncer de ovario. Debido a la falta de efectividad de los métodos de detección, se recomienda una salpingooforectomía para reducir el riesgo (SORR) a la edad de 35 a 40 años en BRCA1 y a la edad de 40 a 45 años en portadoras de la mutación BRCA2²⁵². Las mujeres con mutaciones BRCA1/2 pueden tener un mayor riesgo de ECV debido a la menopausia temprana iatrogénica y el riesgo elevado de ECV como resultado de una capacidad anormal de reparación del ADN²⁵³⁻²⁵⁵. Además, BRCA 1 ahora se considera un importante guardián de la función cardíaca y la supervivencia después de la isquemia y el estrés oxidativo, lo que hace que las portadoras de mutaciones sean más susceptibles a la aparición de insuficiencia cardíaca después de un IM¹⁶⁷. Hasta ahora, los datos sobre el riesgo de las portadoras de mutaciones BRCA 1 = 2 de cardiotoxicidad después de la quimioterapia son contradictorios²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Terapia de reemplazo de hormonas después de una salpingooforectomía para reducir el riesgo

Las mujeres que tienen una menopausia quirúrgica temprana o prematura a menudo tienen síntomas menopáusicos debilitantes. Estudios que evalúen la seguridad de la TRH en esta población son limitados. Un metaanálisis de 3

estudios de cohorte con 1100 portadoras de la mutación BRCA 1/2 no mostraron mayor riesgo de cáncer de mama con THS después de SORR (HR 0,98, IC 0,63-1,52)¹⁴⁷. Las portadoras de la mutación BRCA 2 tienen tasas más altas de tumores positivos a estrógeno y progesterona y pueden tener un nivel de riesgo con THS. La THS a corto plazo (2,8 a 4,4 años) parece ser segura y no aumenta el riesgo de cáncer de mama¹⁴⁸.

Directrices actuales de la European Menopause and Andropause Society (EMAS) y la International Gynaecologic Cancer Society (IGCS) recomiendan que a las portadoras de la mutación BRCA 1/2 que hayan tenido SORR se les debe ofrecer una THS hasta la edad natural de la menopausia (51 a 52 años)²⁵⁹. Como en la población menopáusica general, la terapia con estrógenos sola parece tener un efecto diferente en comparación con la terapia combinada de estrógenos y progestágenos¹⁴⁷. En un análisis prospectivo de 872 portadoras de la mutación BRCA 1, no hubo diferencia general en el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de THS y las no usuarias; sin embargo, el riesgo estimado de cáncer de mama a 10 años difirió significativamente entre las mujeres que usaban estrógeno solo y las que usaban terapia de reemplazo combinada de estrógeno y progestina (12% vs. 22%; P = 0,04)²⁶⁰.

THM después del cáncer de mama

El manejo de los síntomas de la menopausia debe adaptarse individualmente y realizarse en estrecha colaboración con el oncólogo. Alteraciones de estilo de vida y opciones de tratamiento no hormonal, como clonidina, ISRS, venlafaxina, gabapentina y pregabalina, se recomiendan de primera línea en estas mujeres^{142,261-263}. Aunque estos tratamientos son efectivos para síntomas vasomotores leves a moderados, su uso a menudo está limitado por efectos secundarios²⁶². Los ISRS como fluoxetina y paroxetina deben evitarse en mujeres que toman tamoxifeno debido a la inhibición de la enzima CYP2D6, vía que puede reducir su eficacia. Terapias complementarias como isoflavonas, soja, trébol rojo y cohosh negro no se recomiendan, ya que pueden tener efectos estrogénicos y hay una falta de datos sobre segu-

ridad y eficacia, aunque algunas pueden tener efectos del tipo SERM (NICE, NG101).

Los datos sobre la seguridad de la THM en supervivientes de cáncer de mama son limitados, pues varios estudios se terminaron anticipadamente debido a un aumento de riesgo de recurrencia en el análisis intermedio^{264,265}. La orientación actual del Reino Unido sugiere reservar THM para aquellas mujeres con síntomas refractarios, después que otros tratamientos no hormonales no han tenido éxito (NICE NG101). Otras pautas desaconsejan la THM en cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos^{142,266}.

Puntos prácticos

- Portadoras de mutaciones del gen BRCA 1/2 y mujeres tratadas por cáncer de mama tienen mayor riesgo de ECV. Verifíquense sus factores de riesgo cardiovascular.
- La THS a corto plazo (hasta 4 años) en mujeres después de que la SORR no aumenta riesgo de cáncer de mama y reduce los efectos de menopausia a largo plazo de precoz/prematuro.
- Si el riesgo de cáncer de mama es bajo, la TRH hasta la edad natural de la menopausia es aconsejada.
- El uso de THM en mujeres después de un cáncer de mama debe individualizarse con asesoramiento de expertos para el tratamiento de la menopausia.

Salud sexual, menopausia y enfermedad cardiovascular

Los problemas de salud sexual son comunes en pacientes con todo tipo de ECV²⁶⁷⁻²⁷⁰. Aproximadamente el 60 a 90% de las pacientes con enfermedad de falla cardíaca crónica tienen problemas sexuales, pero menos del 15% ha tenido un consulta con su médico en asuntos relacionados con el sexo y la intimidad²⁶⁸.

Para las mujeres, los problemas notificados con más frecuencia son disminución de los sentimientos de excitación y disfrute sexual, lo que lleva a dificultades al experimentar el orgasmo, dolor durante el coito y, por lo tanto,

actividad menos placentera y satisfactoria, con lo cual disminuye el deseo de actividad sexual²⁶⁷. Mientras que en los hombres la ECV coexiste con disfunción eréctil, para la cual la disfunción endotelial es el común mecanismo fisiopatológico subyacente. Un mecanismo fisiopatológico definitivo entre el vínculo entre los problemas sexuales en las mujeres y las enfermedades cardiovasculares es menos claro²⁷¹⁻²⁷⁴. Sin embargo, la disfunción endotelial no está relacionada con problemas sexuales en mujeres con ECV²⁷⁵. Los problemas sexuales en mujeres relacionados con la excitación sexual baja son muy comunes en mujeres sanas^{276,277}. Teóricamente, si el corazón suministra menos sangre a la pared vaginal, los labios y el clítoris durante la estimulación sexual, esto puede llevar a capacidad reducida para excitarse genitalmente, lo que resulta en problemas de orgasmo, dispareunia y disminución del deseo sexual. En el primer gran estudio que investiga el impacto de las comorbilidades somáticas y psicológicas sobre la función sexual en las mujeres, la ECV se relacionó específicamente con dificultades de lubricación²⁷⁸. Preocupaciones psicológicas sobre si es seguro ser sexualmente activo después de un evento cardíaco pueden llevar a evitar el afecto físico y la intimidad²⁷⁹. Otros síntomas de ECV como el dolor de pecho, la dificultad para respirar y la fatiga pueden interferir con participar y disfrutar de actividades sexuales. Los efectos secundarios de los medicamentos también pueden interrumpir la excitación sexual.

En los últimos años, un número limitado de opciones de tratamiento médico para las mujeres con problemas sexuales están disponibles. Flibanserin, un agonista del receptor de serotonina 5-HT comercializado para mujeres con bajo deseo, se asocia con un riesgo considerable de síncope e hipotensión, y por lo tanto no es adecuado para mujeres con ECV²⁸⁰.

Bremelanotida, un agonista del receptor de melanocortina para el tratamiento de mujeres premenopáusicas con bajo deseo sexual, fue aprobado en 2019. Sin embargo, la eficacia y la seguridad del fármaco en mujeres con ECV son desconocidas. Aunque no se basa en pruebas, una declaración de posición reciente aconseja la terapia con testosterona en mujeres posmeno-

páusicas con bajo deseo sexual, apoyada por la medición de las concentraciones de testosterona en sangre para controlar la respuesta al tratamiento para prevenir el uso excesivo²⁸¹. La terapia con testosterona transdérmica no se asocia con aumentos en los niveles de PA, glucosa en sangre o HbA1c. Sin embargo, su seguridad no se ha investigado en mujeres con alto riesgo de ECV.

Puntos prácticos

- La salud sexual y el riesgo cardiovascular en las mujeres deben ser más investigados.
- No se puede recomendar la terapia con testosterona transdérmica en mujeres con ECV establecida por falta de datos.

Riesgos de enfermedad cardiovascular para terapia de sexo cruzado en personas mujeres transgénero

Actualmente, la prevalencia de personas transgénero es del 0,6% en la edad adulta^{282,283}. No existen recomendaciones basadas en evidencia para enfermedades cardiovasculares en prevención de riesgos, ya que los regímenes de tratamiento varían a nivel mundial^{284,285}.

La terapia de afirmación de género, incluidas las hormonas sexuales, permite una vida en congruencia con una identidad de género personal, que significativamente mejora la calidad de vida. Hasta hace poco, solo se evaluaba el riesgo de TEV en mujeres transgénero (es decir, personas asignadas a hombres en nacimiento) sometidas a tratamiento con estrógenos. Otras apariciones de ECV solo se han considerado dentro del rango de la población cisgénero cuya identidad de género coincide con el sexo que se les asignó²⁸⁶⁻²⁸⁹. Evidencia actual en el envejecimiento de la población transgénero sugiere que tanto los hombres transgénero como las mujeres transgénero están más en riesgo de diversas manifestaciones de ECV en comparación con otros²⁹⁰⁻²⁹⁴.

Terapia hormonal transfeminina

A fines de la década de 1990, los informes mostraron un aumento de hasta 20 veces en el TEV con etinilestradiol oral y esto condujo al cese del uso de esta medicación en este contexto²⁸⁷.

Desde entonces, el estradiol se ha convertido en el estrógeno preferido para el tratamiento transfeminino. El efecto hipercoagulable del estrógeno puede ser uno de los mediadores de mayor riesgo de ECV en mujeres transgénero²⁹⁵. El estradiol transdérmico, por lo tanto, se prefiere en mujeres transgénero mayores de 40 a 50 años para evitar el aumento del riesgo de un estado protrombótico por ingesta oral²⁹⁶.

Sin embargo, el riesgo de TEV en mujeres transgénero es diferente en comparación a mujeres cisgénero en las que este riesgo está presente principalmente en el primer año de uso y luego se reduce con el tiempo¹⁴¹. Por el contrario, el riesgo de TEV en mujeres transgénero aumenta con el tiempo, con un período de 2 y 8 años de riesgo de 4,1 (IC del 95%: 1,6 a 6,7) y 16,7 (IC del 95%: 6,4 a 27,5) por 1000 personas años, respectivamente, en comparación con la población de referencia de hombres (3,4 [95% CI 1,1-5,6]) y mujeres (13,7 [95% CI 4,1-22,7])²⁹³.

El tratamiento concomitante de mujeres transgénero con agentes hipoandrogénicos (por ejemplo, espironolactona o acetato de ciproterona) permite la administración de dosis más bajas de estrógeno exógeno^{285,297}.

Las mujeres transgénero que reciben terapia hormonal no tienen mayor riesgo de infarto de miocardio, pero tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular (127 por 100 000 años-persona) y TEV (320 por 100 000 años-persona).

Esto es respectivamente un 80% más alto y un 355% más alto que en hombres cisgénero²⁹³. Además, el uso concomitante de tabaco y otros factores de estilo de vida en las personas transgénero están presentes de manera desproporcionada²⁹⁸. El accidente cerebrovascular isquémico parece más pronunciado después de 6 años de uso continuo de estrógenos y continúa aumentando a partir de entonces.

El cese de las hormonas del sexo cruzado no es una opción para las personas transgénero. Por lo tanto, siempre se les debe animar a reducir riesgos de estilo de vida modificables. Los beneficios psicosociales de la terapia hormonal con una imagen corporal mejorada pueden resultar en opciones de estilo de vida más saludable.

	Trastornos del embarazo	Menopausia	Otras afecciones endocrinas y ginecológicas
Exceso de riesgo CV	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida recurrente del embarazo • Parto prematuro • Pequeño para Edad gestacional • Trastornos hipertensivos del embarazo (HPD) • Diabetes mellitus gestacional (DMG) • Embarazo en mujeres con mayor riesgo de CI 	<ul style="list-style-type: none"> • Adiposidad central ↑ • Resistencia a la insulina ↑ • Perfil lipídico proaterogénico • Disfunción autonómica → Variabilidad del ritmo cardíaco ↑↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de ovario poliquístico (SOP) • Hipogonadismo hipogonadotrófico • Insuficiencia ovárica prematura (POI) • Endometriosis
Estrategias para abordar el exceso de riesgo CV	<ul style="list-style-type: none"> • Autocontrol de la PA en mujeres después de HPD • Todas las mujeres con DMG deben someterse a una prueba de detección de OGTT a las 4-12 semanas posparto y reaccionar cada 1-3 años. • Historial de embarazo • Tratamiento de mujeres después de HPD y DMG de acuerdo con las pautas de prevención secundaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la glucosa, los niveles de lípidos y la PA durante la transición a la menopausia. • La menopausia puede interferir con la capacidad de trabajo → Mayor conciencia del empleador • Estilo de vida saludable y dieta con ejercicio regular. • MHT está indicado para aliviar los síntomas de la menopausia. • En mujeres jóvenes cercanas a la menopausia, la THM puede ofrecer cardioprotección • La THM no se recomienda en mujeres con alto riesgo CV y después de un evento previo de CVD. 	<p>Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico deben someterse a una evaluación del riesgo CV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medición de BP • OGTT • Perfiles de lípidos en ayunas • Detección de diabetes gestacional en el embarazo <p>Las modificaciones en la dieta y el estilo de vida deben discutirse en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas las mujeres con POI menores de 50 años deben recibir THS.

Puntos prácticos

- Las personas transgénero tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.
- El riesgo de TEV en mujeres transgénero aumenta con el tiempo.
- Se prefieren los estrógenos transdérmicos al tratamiento oral.

Referencias

1. Morabia A, Costanza MC. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1998;148: 1195-1205.
2. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev* 2008;60:210-241.
3. Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Circ Res* 2016; 118:994-1007.
4. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev* 2006;27:575-605.
5. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol* 2015;294:63-69.
6. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016;16:626-638.
7. Schunkert H, Danser AHJ, Hense H-W, Derkx FHM, Ku"Rzinger S, Riegger G•N. AJ. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39-45.
8. Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, Zhang H, Davis D, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2010;56:359-363.
9. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. *Physiology (Bethesda)* 2014;29:8-15.
10. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223-1249.

11. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, Kaaja R, Mikkola T, Palacios S, Preston R, Simon T, Stevenson J, Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28:2028-2040.
12. Bullock-Palmer RP, Shaw LJ, Gulati M. Emerging misunderstood presentations of cardiovascular disease in young women. *Clin Cardiol* 2019;42:476-483.
13. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, Saw J, Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Shah RU, Regitz-Zagrosek V, Grewal J, Vaccarino V, Wei J, Bairey Merz CN. Sex differences in cardiovascular disease-impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol* 2017;46:46-70.
14. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical-manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016;37:24-34.
15. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas A, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Louise Buchanan G, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott JD, Badimon L, Duncker DJ, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504-3520.
16. van der Meer MG, van der Graaf Y, Schuit E, Peelen LM, Verschuren WM, BoerJM, Moons KG, Nathoe HM, Appelman Y, van der Schouw YT. Added value of female-specific factors beyond traditional predictors for future cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2084-2086.
17. Parikh NI, Jeppson RP, Berger JS, Eaton CB, Kroenke CH, LeBlanc ES, Lewis CE, Loucks EB, Parker DR, Rillamas-Sun E, Ryckman KK, Waring ME, Schenken RS, Johnson KC, Edstedt-Bonamy AK, Allison MA, Howard BV. Reproductive risk factors and coronary heart disease in the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation* 2016;133: 2149-2158.
18. Choi J, Daskalopoulou SS, Thanassoulis G, Karp I, Pelletier R, Behloul H, Pilote L; GENESIS-PRAXY Investigators. Sex- and gender-related risk factor burden in patients with premature acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2014;30:109-117.
19. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Iglund J, Egeland G, Nygard O, Selmer R, Iversen AC, Daltveit AK. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol* 2019;282:81-87.
20. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, Peloso GM, Natarajan P. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2743-2754.
21. Sondergaard MM, Hlatky MA, Stefanick ML, Vittinghoff E, Nah G, Allison M, Gemmill A, Van Horn L, Park K, Salmoirago-Blotcher E, Sattari M, Sealy-Jefferson S, Shadyab AH, Valdiviezo C, Manson JE, Parikh NI. Association of adverse pregnancy outcomes with risk of atherosclerotic cardiovascular disease in postmenopausal women. *JAMA Cardiol* 2020;5:1390-1398.
22. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151-1210.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited

- xperts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
24. Cainzos-Achirica M, Fedeli U, Sattar N, Agyemang C, Jenum AK, McEvoy JW, Murphy JD, Brotons C, Elosua R, Bilal U, Kanaya AM, Kandula NR, Martinez-Amezcuca P, Comin-Colet J, Pinto X. Epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention of cardiovascular disease in individuals of South Asian ethnicity living in Europe. *Atherosclerosis* 2019;286:105-113.
 25. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1332-e1345.
 26. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P; European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12-85.
 27. Jorstad HT, Colkesen EB, Boekholdt SM, Tijssen JG, Wareham NJ, Khaw KT, Peters RJ. Estimated 10-year cardiovascular mortality seriously underestimates overall cardiovascular risk. *Heart* 2016;102:63-68.
 28. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, Ricceri F, d'Errico A, Barros H, Bochud M, Chadeau-Hyam M, Clavel-Chapelon F, Costa G, Delpierre C, Fraga S, Goldberg M, Giles GG, Krogh V, Kelly-Irving M, Layte R, Lasserre AM, Marmot MG, Preisig M, Shipley MJ, Vollenweider P, Zins M, Kawachi I, Steptoe A, Mackenbach JP, Vineis P, Kivimäki M; LIFEPAATH consortium. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet* 2017;389:1229-1237.
 29. Gabet A, Danchin N, Juilliere Y, Olie V. Acute coronary syndrome in women: rising hospitalizations in middle-aged French women, 2004-14. *Eur Heart J* 2017;38:1060-1065.
 30. Chieffo A, Buchanan GL, Mehilli J, Capodanno D, Kunadian V, Petronio AS, Mikhail GW, Capranzano P, Gonzal N, Karam N, Manzo-Silberman S, Schupke S, Byrne RA, Capretti G, Appelman Y, Morice MC, Presbitero P, Radu M, Mauri J. Percutaneous coronary and structural interventions in women: a position statement from the EAPCI Women Committee. *EuroIntervention* 2018;14:e1227-e35.
 31. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237-269.
 32. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Al-Hussaini A, Bueno H, Capranzano P, Gevaert S, Hoole SP, Johnson T, Lettieri C, Maeder MT, Motreff P, Ong P, Persu A, Rickli H, Schiele F, Sheppard MN, Swahn E; Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353-3368.
 33. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
 34. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y.-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lušcher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-2046.
 35. Moller C, Stiermaier T, Brabant G, Graf T, Thiele H, Eitel I. Comprehensive assessment

- of sex hormones in Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2018;250:11-15.
36. Konst RE, Elias-Smale SE, Lier A, Bode C, Maas AH. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:657-659.
 37. Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, Wilmot K, Al Mheid I, Ramadan R, Elon L, Pimple PM, Garcia EV, Nye J, Shah AJ, Alkhoder A, Levantsevych O, Gay H, Obideen M, Huang M, Lewis TT, Bremner JD, Quyyumi AA, Raggi P. Mental stress-induced-myocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: sex differences and mechanisms. *Circulation* 2018;137:794-805.
 38. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J* 2011;32:1331-1336.
 39. Qureshi W, Blaha MJ, Nasir K, Al-Mallah MH. Gender differences in coronary plaque composition and burden detected in symptomatic patients referred for coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:463-469.
 40. Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, Siegfried JS, Hochman JS, Reynolds HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J* 2011;161:681-688.
 41. Frink RJ. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. *J Invasive Cardiol* 2009;21:270-277.
 42. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, Rihal CS, Lerman A. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;29:1359-1369.
 43. Shaw LJ, Min JK, Nasir K, Xie JX, Berman DS, Miedema MD, Whelton SP, Dardari ZA, Rozanski A, Rumberger J, Bairey Merz CN, Al-Mallah MH, Budoff MJ, Blaha MJ. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *Eur Heart J* 2018;39:3727-3735.
 44. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, Kaski JC, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1847-1864.
 45. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, Cenko E, De Luca G, Duncker DJ, Eringa EC, Koller A, Tousoulis D, Trifunovic D, Vavlukis M, de Wit C, Badimon L. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res* 2020;116:741-755.
 46. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, Pepine CJ, Bairey Merz CN. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J* 2013;166:134-141.
 47. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Spertus JA, Chaitman BR, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Bairey-Merz CN, Cyr DD, Lopes RD, Lopez-Sendon JL, Held C, Szwed H, Senior R, Gosselin G, Nair RG, Elghamaz A, Bockeria O, Chen J, Chernyavskiy AM, Bhargava B, Newman JD, Hinic SB, Jaroch J, Hoyer A, Berger J, Boden WE, O'Brien SM, Maron DJ, Hochman JS; ISCHEMIA Research Group. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:773-786.
 48. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841-2855.
 49. Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula JM, Muka T, Gebhard C. Sex and

- gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2020;41:1328-1336.
50. Vongpatanasin W. Autonomic regulation of blood pressure in menopause. *Semin Reprod Med* 2009;27:338-345.
 51. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, Santoro N, Simoncini T. Menopause. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15004.
 52. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):373-384.
 53. Collins P, Maas A, Prasad M, Schierbeck L, Lerman A. Endothelial vascular function as a surrogate of vascular risk and aging in women. *Mayo Clin Proc* 2020;95:541-553.
 54. O'Keefe LM, Kuh D, Fraser A, Howe LD, Lawlor D, Hardy R. Age at period cessation and trajectories of cardiovascular risk factors across mid and later life. *Heart* 2020;106:499-505.
 55. Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN, Kelsey SF, Bittner V, Olson MB, Shaw LJ, Mankad S, Pepine CJ, Reis SE, Rogers WJ, Sharaf BL, Sopko G; WISE Study Group. Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S50-S58.
 56. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, Deane KD, Kohrt WM. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4692-4700.
 57. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A, Papanikolaou O, Kaponis A, Katsouras C, Georgiou I, Chrousos GP, Michalis LK. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1199-1206.
 58. Robinson JG, Wallace R, Limacher M, Ren H, Cochrane B, Wassertheil-Smoller S, Ockene JK, Blanchette PL, Ko MG. Cardiovascular risk in women with nonspecific chest pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *Am J Cardiol* 2008;102:693-699.
 59. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
 60. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update* 2017;23:300-321.
 61. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem* 2015;72:1-75.
 62. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:173-188.
 63. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E, Qorbani M, Pakzad R, Hasanzadeh A, Sullman MJM, Safiri S. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause* 2018;25:1155-1164.
 64. Choi Y, Chang Y, Kim BK, Kang D, Kwon MJ, Kim CW, Jeong C, Ahn Y, Park HY, Ryu S, Cho J. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. *Maturitas* 2015;80:399-405.
 65. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J, Thomson LE, Berman DS, Shaw LJ, Petersen JW, Brown GH, Anderson RD, Shuster JJ, Cook-Wiens G, Rogatko A, Pepine CJ. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J* 2016;37:1504-1513.
 66. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:509-515.
 67. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG.

- Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2020; 135:74-79.
68. Cadeddu C, Franconi F, Cassisa L, Campesi I, Pepe A, Cugusi L, Maffei S, Gallina S, Sciomer S, Mercurio G; Working Group of Gender Medicine of Italian Society of Cardiology. Arterial hypertension in the female world: pathophysiology and therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17:229-236.
 69. Reckelhoff JF. Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations. *Hypertension* 2005;45:170-174. 12 A.H.E.M. Maas et al.
 70. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an ageold debate. *Hypertension* 2008;51:952-959.
 71. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52:818-827.
 72. Hage FG, Mansur SJ, Xing D, Oparil S. Hypertension in women. *Kidney Int Suppl (2011)* 2013;3:352-356.
 73. Leung AA, Williams JVA, McAlister FA, Campbell NRC, Padwal RS, Tran K, Tsuyuki R, McAlister FA, Campbell NRC, Khan N, Padwal R, Quan H, Leung AA; Hypertension Canada's Research and Evaluation Committee. Worsening hypertension awareness, treatment, and control rates in Canadian women between 2007 and 2017. *Can J Cardiol* 2020;36:732-739.
 74. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60-69.
 75. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N, Francis J, Grimm R, Kotchen T, Langer R, Lasser N. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36:780-789.
 76. Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, Matthews K, Joffe H, Chae C, Thurston RC. Hot flash frequency and blood pressure: data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health (Larchmt)* 2016;25: 1204-1209.
 77. Pechere-Bertschi A, Burnier M. Gonadal steroids, salt-sensitivity and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:16-21.
 78. Tominaga T, Suzuki H, Ogata Y, Matsukawa S, Saruta T. The role of sex hormones and sodium intake in postmenopausal hypertension. *J Hum Hypertens* 1991;5:495-500.
 79. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, Cheng S. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol* 2020;5:19-26.
 80. Pechere-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2004;17:994-1001.
 81. Mancia G. Blood pressure control in the hypertensive population. Is the trend favourable? *J Hypertens* 2013;31:1094-1095.
 82. Drost JT, Arpaci G, Ottervanger JP, de Boer MJ, van Eyck J, van der Schouw YT, Maas AH. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales study (PREVFEM). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1138-1144.
 83. Regnault V, Thomas F, Safar ME, Osborne-Pellegrin M, Khalil RA, Pannier B, Lacolley P. Sex difference in cardiovascular risk: role of pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1771-1777.
 84. Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:241-251.
 85. Coutinho T, Bailey KR, Turner ST, Kullo IJ. Arterial stiffness is associated with increase in blood pressure over time in treated hypertensives. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:414-421.
 86. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138:198-205.
 87. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, Ky B, Santema BT, Sliwa K, Voors AA. Sex

- differences in heart failure. *Eur Heart J* 2019;40:3859-3868. c.
88. Pepine CJ, Merz CNB, El Hajj S, Ferdinand KC, Hamilton MA, Lindley KJ, Nelson MD, Quesada O, Wenger NK, Fleg JL. Heart failure with preserved ejection fraction: similarities and differences between women and men. *Int J Cardiol* 2020;304:101-108.
 89. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:49-59.
 90. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, De Vries GJ, Epperson CN, Govindan R, Klein SL, Lonardo A, Maki PM, McCullough LD, Regitz-Zagrosek V, Regensteiner JG, Rubin JB, Sandberg K, Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 2020;396:565-582.
 91. Lasrado N, Jia T, Massilamany C, Franco R, Illes Z, Reddy J. Mechanisms of sex hormones in autoimmunity: focus on EAE. *Biol Sex Differ* 2020;11:50.
 92. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-31.
 93. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015;36:482-489.
 94. Del Buono M, Abbate A, Toldo S. Interplay of inflammation, oxidative stress and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Heart* 2018;104:1991-1992.
 95. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart* 2016;102:790-795.
 96. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013;34:309-338.
 97. Asarian L, Geary N. Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361:1251-1263.
 98. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;122:65-73.
 99. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, Everson-Rose SA, Gold EB, Sowers M, Randolph JF Jr. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007;103:267-272.
 100. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, Davis SR, Gompel AA, Henderson VW, Langer R, Lobo RA, Plu-Bureau G, Sturdee DW; on behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-337.
 101. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-Lo'pez FR, Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Rees M. Maintaining postreproductive health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas* 2016;89:63-72.
 102. Lumsden MA, Davies M, Sarri G; Guideline Development Group for Menopause: Diagnosis and Management (NICE Clinical Guideline No. 23). Diagnosis and Management of Menopause: the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guideline. *JAMA Intern Med* 2016;176:1205-1206.
 103. Neves ECM, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego RS, Llana P, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Perez-Lopez FR, Schenck-Gustafsson K, van der Schouw YT, Simoncini T, Tremollieres F, Rees M. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81:88-92.
 104. Berin E, Hammar M, Lindblom H, Lindh-A°strand L, Rube' r M, Spetz Holm A-C. Resistance training for hot flushes in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *Maturitas* 2019;126:55-60.
 105. Eigendorf J, Melk A, Haufe S, Boethig D, Berliner D, Kerling A, Kueck M, Stenner H, Bara C, Stiesch M, Schippert C, Hilfiker A, Falk C, Bauersachs J, Thum T, Lichtinghagen R, Haverich A, Hilfiker-Kleiner D, Tegtbur U. Effects of personalized endurance training on cellular age and vascular function in

- middleaged sedentary women. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1903-1906.
106. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, Bobo WV, Rubin LH, Koleva HK, Cohen LS, Soares CN; on behalf of the Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28:117-134.
 107. Geukes M, van Aalst MP, Robroek SJ, Laven JS, Oosterhof H. The impact of menopause on work ability in women with severe menopausal symptoms. *Maturitas* 2016;90:3-8.
 108. Griffiths A, Ceasu I, Depypere H, Lambrinouadaki I, Mueck A, Perez-Lopez FR, van der Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Rees M. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women. *Maturitas* 2016;85:79-81.
 109. van der Schouw YT, Grobbee DE. Menopausal complaints, oestrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of post-menopausal hormone therapy. *Eur Heart J* 2005;26:1358-1361.
 110. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, Nilsson PM, van der Schouw YT. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492-1498.
 111. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, Keyzer JJ, Wijnandsvan Gent CJ, van der Schouw YT. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011;18: 146-151.
 112. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2016; 11:e0157417.
 113. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:115-120.
 114. Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, Charkoudian N, Joyner MJ. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension* 2014;63:303-308.
 115. Tuomikoski P, Savolainen-Peltonen H. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome. *Maturitas* 2017;97:61-65.
 116. Collen AC, Manhem K, Sverrisdottir YB. Sympathetic nerve activity in women 40 years after a hypertensive pregnancy. *J Hypertens* 2012;30:1203-1210.
 117. Drost JT, van der Schouw YT, Herber-Gast GC, Maas AH. More vasomotor symptoms in menopause among women with a history of hypertensive pregnancy diseases compared with women with normotensive pregnancies. *Menopause* 2013;20:1006-1011.
 118. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, Weitlauf JC, Nelson KM, LaCroix AZ. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause* 2018; 25:520-530.
 119. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Kanel R, Landsittel DP, Matthews KA. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause* 2018;25:1354-1361.
 120. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017;20:306-312.
 121. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118: 1234-1240.
 122. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.

123. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
124. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368.
125. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
126. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-366.
127. Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008;29: 2660-2668.
128. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Kober L, Jensen JE. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345: e6409-e6409.
129. Boardman H, Hartley L, Eisinga A, Main C, Figuls MR. Cochrane corner: oral hormone therapy and cardiovascular outcomes in postmenopausal women. *Heart* 2016;102:9-11.
130. Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola TS. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2014;124: 947-953.
131. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 4588-4594.
132. Miller VM, Jenkins GD, Biernacka JM, Heit JA, Huggins GS, Hodis HN, Budoff MJ, Lobo RA, Taylor HS, Manson JE, Black DM, Naftolin F, Harman SM, de Andrade M. Pharmacogenomics of estrogens on changes in carotid artery intima-medial thickness and coronary arterial calcification: kronos Early Estrogen Prevention Study. *Physiol Genomics* 2016;48:33-41.
133. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N, Stanczyk FZ, Selzer RH, Azen SP; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-1231.
134. Hirschberg AL, Tani E, Brismar K, Lundström E. Effects of drospirenone and norethisterone acetate combined with estradiol on mammographic density and proliferation of breast epithelial cells-A prospective randomized trial. *Maturitas* 2019;126:18-24.
135. Santen RJ. Use of cardiovascular age for assessing risks and benefits of menopausal hormone therapy. *Menopause* 2017;24:589-595.
136. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394: 1159-1168.

137. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.
138. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020; 23:226-223.
139. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2007;107:103-111.
140. Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric* 2018;21:111-122.
141. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-1231.
142. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3975-4011.
143. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res* 2011;1379:188-198.
144. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16:15-23.
145. Christ JP, Gunning MN, Palla G, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Laven JSE, Fauser B. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2018;109:594-600.e1.
146. European Society For Human R, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N; Embryology Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-937.
147. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, Sassu C, Di Donato V, Perniola G, Palaia I, Monti M, Muzii L, Tombolini V, Benedetti Panici P. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111-115.
148. Vermeulen RFM, Korse CM, Kenter GG, Brood-van Zanten MMA, Beurden MV. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric* 2019; 22:352-360.
149. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556-562.
150. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-776.
151. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-279.
152. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Avis NE, Gold EB, Derby CA, Matthews KA, Cade JE, Greenwood DC, Demakakos P, Brown DE, Sievert LL, Anderson D, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Tillin T, Simonsen MK, Adami HO, Weiderpass E, Mishra GD. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553-e64.
153. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19: 27-36.
154. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A; collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular

- disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178-186.
155. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997;134:764-771.
 156. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, Eijkemans MJ, Valkenburg O, van Santbrink EJ, Fauser BC, van der Schouw YT. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:919-923.
 157. Daan NM, Muka T, Koster MP, Roeters van Lennep JE, Lambalk CB, Laven JS, Fauser CG, Meun C, de Rijke YB, Boersma E, Franco OH, Kavousi M, Fauser BC. Cardiovascular risk in women with premature ovarian insufficiency compared to premenopausal women at middle age. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3306-3315.
 158. Gunning MN, van Rijn BB, Bekker MN, de Wilde MA, Eijkemans MJC, Fauser B. Associations of preconception Body Mass Index in women with PCOS and BMI and blood pressure of their offspring. *Gynecol Endocrinol* 2019;35:673-678.
 159. Corrigan EC, Nelson LM, Bakalov VK, Yanovski JA, Vanderhoof VH, Yanoff LB, Bondy CA. Effects of ovarian failure and X-chromosome deletion on body composition and insulin sensitivity in young women. *Menopause* 2006;13:911-916.
 160. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaidis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, Michalis LK. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-3913.
 161. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010;65:262-266.
 162. Daan NM, Koster MP, de Wilde MA, Dalmeijer GW, Evelein AM, Fauser BC, de Jager W. Biomarker profiles in women with PCOS and PCOS offspring; a Pilot study. *PLoS One* 2016;11:e0165033.
 163. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, Paschou SA, Potoupnis M, Kenanidis E, Tsiridis E, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019;180:41-50.
 164. Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Tuomikoski P, Paschou SA, Anagnostis P, Lambrinoudaki I. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 2018;117:6-10.
 165. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, Maas AHM, Benschop L, Franx A, Boersma E, Budde RPJ, Appelman Y, Lambalk CB, Eijkemans MJC, Velthuis BK, Laven JSE, Fauser BCJM; On behalf of the CREW-consortium. Coronary artery calcification in middle-aged women with premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91:314-322.
 166. Laven JSE, Visser JA, Uitterlinden AG, Vermeij WP, Hoeijmakers JHJ. Menopause: genome stability as new paradigm. *Maturitas* 2016;92:15-23.
 167. Shukla PC, Singh KK, Quan A, Al-Omran M, Teoh H, Lovren F, Cao L, Rovira II, Pan Y, Brezden-Masley C, Yanagawa B, Gupta A, Deng CX, Coles JG, Leong-Poi H, Stanford WL, Parker TG, Schneider MD, Finkel T, Verma S. BRCA1 is an essential regulator of heart function and survival following myocardial infarction. *Nat Commun* 2011; 2:593.
 168. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsich E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J 3rd, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233-241.
 169. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival

- patterns after oophorectomy in premenopausal women: a populationbased cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:821-828.
170. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006;53:226-233.
 171. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, Critchley HO, Newby DE, Wallace WH. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805-811.
 172. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018:hoy004.
 173. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GC, Wood AM. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013;99:1636-1644.
 174. Wagner MM, Bhattacharya S, Visser J, Hannaford PC, Bloemenkamp KW. Association between miscarriage and cardiovascular disease in a Scottish cohort. *Heart* 2015;101:1954-1960.
 175. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis* 2015;241: 211-218.
 176. García-Enguádanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Domínguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:111-119.
 177. Germain AM, Romanik MC, Guerra I, Solari S, Reyes MS, Johnson RJ, Price K, Karumanchi SA, Valde´s G. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension* 2007; 49:90-95.
 178. Ranthe MF, Diaz LJ, Behrens I, Bundgaard H, Simonsen J, Melbye M, Boyd HA. Association between pregnancy losses in women and risk of atherosclerotic disease in their relatives: a nationwide cohort studydagger. *Eur Heart J* 2016;37:900-907.
 179. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64:1-64.
 180. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B; The Euro-Peristat Preterm Study Group. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 2013;120: 1356-1365.
 181. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
 182. Tanz LJ, Stuart JJ, Williams PL, Rimm EB, Missmer SA, Rexrode KM, Mukamal KJ, Rich-Edwards JW. Preterm delivery and maternal cardiovascular disease in young and middle-aged adult women. *Circulation* 2017;135:578-589.
 183. Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, Reitsma JB, Bots ML, Franx A, van Dunne´ FM; Dutch Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm delivery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:253-263.
 184. Heida KY, Bots ML, de Groot CJ, van Dunne FM, Hammoud NM, Hoek A, Laven JS, Maas AH, Roeters van Lennep JE, Velthuis BK, Franx A. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: a Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1863-1879.
 185. Nilsson PM, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Maternal cardiovascular disease risk in relation to the number of offspring born small for gestational age: national, multi-generational study of 2.7 million births. *Acta Paediatr* 2009;98: 985-989.
 186. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.

187. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, Zaman A, Fryer AA, Kadam U, Chew-Graham CA, Mamas MA. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10:e003497.
188. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73: 3168-3209.
189. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;36: 1090-1097.
190. Gammill HS, Chettier R, Brewer A, Roberts JM, Shree R, Tsigas E, Ward K. Cardiomyopathy and preeclampsia. *Circulation* 2018;138:2359-2366.
191. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-622.
192. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
193. Zoet GA, Benschop L, Boersma E, Budde RPJ, Fauser BCJM, van der Graaf Y, de Groot CJM, Maas AHM, Roeters van Lennep JE, Steegers EAP, Visseren FL, van Rijn BB, Velthuis BK, Franx A; CREW Consortium. Prevalence of subclinical coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography in 45- to 55-year-old women with a history of preeclampsia. *Circulation* 2018;137:877-879.
194. Basit S, Wohlfahrt J, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ* 2018;363:k4109.
195. Haug EB, Horn J, Markovitz AR, Fraser A, Klykken B, Dalen H, Vatten LJ, Romundstad PR, Rich-Edwards JW, A°svold BO. Association of conventional cardiovascular risk factors with cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: analysis of the Nord-Trøndelag Health Study. *JAMA Cardiol* 2019;4:628-635.
196. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944-951.
197. Cifkova R. Cardiovascular sequels of hypertension in pregnancy. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009300.
198. Smith GN, Louis JM, Saade GR. Pregnancy and the postpartum period as an opportunity for cardiovascular risk identification and management. *Obstet Gynecol* 2019;134:851-862.
199. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39: 3021-3104.
200. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e49-e64.
201. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:639-649.
202. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of

- cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;62:905-914.
203. American Diabetes Association. 16. Diabetes Advocacy: standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S203-S204.
 204. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1029-1036.
 205. Fryearson J, Adamson DL. Heart disease in pregnancy: ischaemic heart disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:551-562.
 206. Ramlakhan KP, Johnson MR, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:718-731.
 207. Arnaout R, Nah G, Marcus G, Tseng Z, Foster E, Harris IS, Divanji P, Klein L, Gonzalez J, Parikh N. Pregnancy complications and premature cardiovascular events among 1.6 million California pregnancies. *Open Heart* 2019;6:e000927.
 208. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006;113:1564-1571.
 209. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:171-180.
 210. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, Jondeau G, Budts W, Grewal J, Sliwa K, Parsonage W, Maggioni AP, van Hagen I, Vahanian A, Tavazzi L, Elkayam U, Boersma E, Hall R. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2019;40: 3848-3855.
 211. Cauldwell M, Steer PJ, von Klemperer K, Kaler M, Grixti S, Hale J, O'Heney J, Warriner D, Curtis S, Mohan AR, Dockree S, Mackillop L, Head CEG, Sterrenberg M, Wallace S, Freeman LJ, Patridge G, Baalman JH, McAuliffe FM, Simpson M, Walker N, Girling J, Siddiqui F, Bolger AP, Bredaki F, Walker F, Vause S, Gatzoulis MA, Johnson MR, Roberts A. Maternal and neonatal outcomes in women with history of coronary artery disease. *Heart* 2020;106: 380-386.
 212. Tweet MS, Young KA, Best PJM, Hyun M, Gulati R, Rose CH, Hayes SN. Association of pregnancy with recurrence of spontaneous coronary artery dissection among women with prior coronary artery dissection. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2018170.
 213. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:96351-96358.
 214. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
 215. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, Ranasinha S, Teede HJ, Moran LJ. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update* 2018;24: 455-467.
 216. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16: 347-363.
 217. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids* 2012;77:295-299.
 218. Lim S, Smith CA, Costello MF, MacMillan F, Moran L, Ee C. Barriers and facilitators to weight management in overweight and obese women living in Australia with PCOS: a qualitative study. *BMC Endocr Disord* 2019;19:106.
 219. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2453-2455.
 220. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ, Cable NT, Jones H. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:438-446.
 221. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-me-

- dia thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:112-126.
222. Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, Wang E, Daviglius ML, Schreiner PJ, Sternfeld B, Williams OD, Lewis CE, Azziz R, Schwartz SM, Wellons MF. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2688-2694.
 223. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4609-4614.
 224. Meun C, Gunning MN, Louwers YV, Peters H, Roos-Hesselink J, Roeters van Lennep J, Rueda Ochoa O-L, Appelman Y, Lambalk N, Boersma E, Kavousi M, Fauser BC, Laven JS, Baart S, Benschop L, Brouwers L, Budde R, Cannegieter S, Dam V, Eijkemans R, Ferrari M, Franx A, de Groot C, Hoek A, Koffijberg E, Koster W, Kruit M, Lagerweij G, Linstra K, van der Lugt A, Maas A, Maassen van den Brink A, Middeldorp S, Moons KG, van Rijn B, Scheres L, van der Schouw YT, Steegers E, Steegers R, Terwindt G, Velthuis B, Wermer M, Zick B, Zoet G; on behalf of the CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 92:150-158.
 225. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:495-500.
 226. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7: 33715-33721.
 227. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, Hart R, Johnson L, Jordan C, Legro RS, Norman RJ, Mocanu E, Qiao J, Rodgers RJ, Rombauts L, Tassone EC, Thangaratinam S, Vanky E, Teede HJ; International PCOS Network. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open* 2019;2019: hoy021.
 228. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2020;36: 12-23.
 229. Minooe S, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, Mansournia MA, Azizi F. Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2018;21:29-34.
 230. Khatibi A, Agardh CD, Shakir YA, Nerbrand C, Nyberg P, Lidfeldt J, Samsioe G. Could androgens protect middle-aged women from cardiovascular events? A population-based study of Swedish women: the Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. *Climacteric* 2007;10:386-392.
 231. Carmina E, Fruzzetti F, Lobo RA. Features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in women with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) may be reversible with recovery of menstrual function. *Gynecol Endocrinol* 2018;34: 301-304.
 232. Li J, Eriksson M, Czene K, Hall P, Rodriguez-Wallberg KA. Common diseases as determinants of menopausal age. *Hum Reprod* 2016;31:2856-2864.
 233. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK, Endocrine S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: 4565-4592.
 234. Tan J, Taskin O, Iews M, Lee AJ, Kan A, Rowe T, Bedaiwy MA. Atherosclerotic cardiovascular disease in women with endometriosis: a systematic review of risk factors and prospects for early surveillance. *Reprod Biomed Online* 2019;39: 1007-1016.
 235. Uimari O, Auvinen J, Jokelainen J, Puukka K, Ruokonen A, Ja"rvelin M-R, Piltonen T, Keina"nen-Kiukaanniemi S, Zondervan K, Ja"rvela" I, Ryyna"nen M, Martikainen H. Uterine fibroids and cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2016;31: 2689-2703.

236. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2018;25:483-492.
237. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;32: 745-750.
238. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9: 257-264.
239. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:35-45.
240. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:25-34.
241. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-2266.
242. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 206: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2019;133:e128-e150.
243. Shufelt C, LeVee A. Hormonal contraception in women with hypertension. *JAMA* 2020;324:1451.
244. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221-231.
245. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Womens Health (Lond)* 2015; 11:239-257.
246. Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. [Hormonal contraception and vascular risk: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46: 823-833.
247. Ueda Y, Kamiya CA, Horiuchi C, Miyoshi T, Hazama R, Tsuritani M, Iwanaga N, Neki R, Ikeda T, Yoshimatsu J. Safety and efficacy of a 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with cardiovascular disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:382-388.
248. Maas AH, Euler M, Bongers MY, Rolden HJ, Grutters JP, Ulrich L, Schenck-Gustafsson K. Practice points in gynecardiology: abnormal uterine bleeding in premenopausal women taking oral anticoagulant or antiplatelet therapy. *Maturitas* 2015;82:355-359.
249. WHO. Breast cancer. <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/> (8 January 2021).
250. ECIS. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> (8 January 2021).
251. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: incidence and survival across European countries. *Breast Care (Basel)* 2019;14:344-353.
252. Daly MJ. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf (8 January 2021).
253. Arts-de Jong M, Maas AH, Massuger LF, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. BRCA1/2 mutation carriers are potentially at higher cardiovascular risk. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91:159-171.
254. van Westerop LL, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, de Hullu JA, Maas AH. Cardiovascular risk of BRCA1/2 mutation carriers: a review. *Maturitas* 2016;91: 135-139.
255. Gast KC, Viscuse PV, Newshean S, Haddad TC, Mutter RW, Wahner Hendrickson AE, Couch FJ, Ruddy KJ. Cardiovascular concerns in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:18.
256. Sajjad M, Fradley M, Sun W, Kim J, Zhao X, Pal T, Ismail-Khan R. An exploratory study to determine whether BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have higher risk of cardiac toxicity. *Genes (Basel)* 2017;8:59.
257. Pearson EJ, Nair A, Daoud Y, Blum JL. The incidence of cardiomyopathy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers after anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:59-67.
258. Barac A, Lynce F, Smith KL, Mete M, Shara NM, Asch FM, Nardacci MP, Wray L, Herbolsheimer P, Nunes RA, Swain SM,

- Warren R, Peshkin BN, Isaacs C. Cardiac function in BRCA1/2 mutation carriers with history of breast cancer treated with anthracyclines. *Breast Cancer Research and Treatment* 2016;155: 285-293.
259. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas* 2020;134:56-61.
260. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, Armel S, Lynch HT, Senter L, Eisen A, Singer CF, Foulkes WD, Jacobson MR, Sun P, Lubinski J, Narod SA; for the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059-1065.
261. Marsden J, Marsh M, Rigg A; British Menopause Society. British Menopause Society consensus statement on the management of estrogen deficiency symptoms, arthralgia and menopause diagnosis in women treated for early breast cancer. *Post Reprod Health* 2019;25:21-32.262. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalan J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004923.
263. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, LaMonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA. American Cancer Society/ Bogotá, febrero 15 de 2021. American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:611-635.
264. Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-482.
265. Fahlen M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:52-59.
266. Committee on Practice Bulletins-Gynecology.. ACOG Practice Bulletin No. 126: management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:666-682.
267. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seftel AD, Stewart WJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1058-1072.
268. Schwarz ER, Kapur V, Bionat S, Rastogi S, Gupta R, Rosanio S. The prevalence and clinical relevance of sexual dysfunction in women and men with chronic heart failure. *Int J Impot Res* 2008;20:85-91.
269. Vazquez LD, Sears SF, Shea JB, Vazquez PM. Sexual health for patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2010;122:e465-e467.
270. Mosack V, Steinke EE. Trends in sexual concerns after myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24:162-170.
271. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985;325: 181-184.
272. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:99-109.
273. Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, Dean J, Hackett G, Montorsi P, Montorsi F, Vlachopoulos C, Kloner R, Sharlip I, Miner M. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010;64:848-857.
274. Roushias S, Ossei-Gerning N. Sexual function and cardiovascular disease: what the general

- cardiologist needs to know. *Heart* 2019;105:160-168.
275. Eyada M, Atwa M. Sexual function in female patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction. *J Sex Med* 2007;4:1373-1380.
 276. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 1998;15:519-524.
 277. Brotto L, Laan ET. Problems of sexual desire and arousal. In: KR Wiley (ed). *ABC of Sexual Health*. 3rd ed. UK: Wiley-Blackwell; 2015. p59-67.
 278. Polland AR, Davis M, Zeymo A, Iglesia CB. Association between comorbidities and female sexual dysfunction: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int Urogynecol J* 2019;30:377-383.
 279. Rosman L, Cahill JM, McCammon SL, Sears SF. Sexual health concerns in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2014;129:e313-e316.
 280. Jaspers L, Feys F, Bramer WM, Franco OH, Leusink P, Laan ET. Efficacy and safety of flibanserin for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176: 453-462.
 281. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, Kaunitz AM, Kingsberg SA, Lambrinoudaki I, Liu J, Parish SJ, Pinkerton J, Rymer J, Simon JA, Vignozzi L, Wierman ME. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:4660-4666.
 282. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry* 2015;30:807-815.
 283. Kuyper L, Wijzen C. Gender identities and gender dysphoria in the Netherlands. *Arch Sex Behav* 2014;43:377-385.
 284. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T'Sjoen GG. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3869-3903.
 285. Safer JD, Tangpricha V. Care of transgender persons. *N Engl J Med* 2019;381: 2451-2460.
 286. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LA. long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011;164: 635-642.
 287. Asscheman H, Gooren LJ, Eklund PL. Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. *Metabolism* 1989;38:869-873.
 288. van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47: 337-342.
 289. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, T'Sjoen G. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med* 2012;9:2641-2651.
 290. Onasanya O, Iyer G, Lucas E, Lin D, Singh S, Alexander GC. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:943-956.
 291. Martinez C, Suissa S, Rietbrock S, Katholing A, Freedman B, Cohen AT, Handelsman DJ. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 2016;355:i5968.
 292. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebocontrolled randomized trials. *BMC Med* 2013;11:108.
 293. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, den Heijer M. Occurrence of acute cardiovascular events in transgender individuals receiving hormone therapy. *Circulation* 2019;139:1461-1462.
 294. Getahun D, Nash R, Flanders WD, Baird TC, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, Hunkeler E, Lash TL, Millman A, Quinn VP, Robinson B, Roblin D, Silverberg MJ, Safer J, Slovis J, Tangpricha V, Goodman M. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in

- transgender persons: a cohort study. *Ann Intern Med* 2018;169:205-213.
295. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.
296. Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010;17:457-463.
297. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3467-3473.
298. LaHue SC, Torres D, Rosendale N, Singh V. Stroke characteristics, risk factors, and outcomes in transgender adults: a case series. *Neurologist* 2019;24:66-70.

Síndrome genitourinario de la menopausia: la necesidad insatisfecha

Publicado el 21 de octubre de 2020

SUSAN KELLOGG SPADT, PHD, CRNP, IF, CSC,¹ y LISA C LARKIN, MD, FACP, NCMP, IF²

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) es una afección altamente prevalente y progresiva de las mujeres posmenopáusicas que tiene efectos negativos importantes sobre la salud vulvovaginal, la salud sexual y la calidad de vida en general. A pesar de muchas terapias seguras y efectivas disponibles, el SGM a menudo no se diagnostica ni se trata. Esta práctica aborda la fisiopatología del SGM y revisa las opciones de tratamiento disponibles.

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) afecta el tracto genitourinario femenino y está asociado con la deficiencia de estrógenos en la menopausia. Dicho síndrome es muy prevalente, pues afecta del 27 al 84% de las mujeres posmenopáusicas¹ y es una causa común de dispareunia. A diferencia de los síntomas vasomotores (SVM), que son más graves en los años cercanos al último período menstrual, los síntomas del SGM comienzan meses o años después, lo cual sugiere que el desarrollo del SGM puede estar relacionado con factores tanto dependientes como independientes de los estrógenos, lo que hace que su asociación con la menopausia sea poco clara para muchas mujeres.²

Los datos sugieren que el SGM afecta negativamente la salud sexual, las relaciones y la calidad de vida de una mujer, sea sexualmente activa o no.³ A pesar de su prevalencia y de las terapias ampliamente disponibles, solo una minoría de mujeres recibe tratamiento para el SGM. Las barreras para el tratamiento incluyen la incomodidad de la paciente y del proveedor al hablar sobre las quejas genitourinarias y sexua-

les y la falta de conocimiento sobre las terapias y el costo.⁴

Causas. La menopausia natural es la causa más común del SGM, pero este puede desarrollarse en cualquier estado hipoestrogénico, incluida la insuficiencia ovárica primaria, la menopausia quirúrgica, la lactancia y los tratamientos posteriores al cáncer. Los niveles más bajos de estrógeno dan como resultado una expresión disminuida de ER- β , un aumento de las células parabasales vaginales, una disminución de las células superficiales vaginales, un aumento del pH vaginal y una disminución del microbioma dominante de lactobacilos. La ooforectomía bilateral y el uso de inhibidores de la aromatasas en sobrevivientes de cáncer de mama se asocian con niveles extremadamente bajos de estradiol circulante y los síntomas más graves de SGM.²

Diagnóstico. El diagnóstico de SGM requiere la presencia de síntomas molestos y hallazgos en la exploración física. Los síntomas predominantes de SGM incluyen sequedad vulvovaginal, ardor, secreción vaginal; disuria, y dispareunia³. Los signos de SGM incluyen atrofia de los labios y del clítoris, fimosis del prepucio, estrechamiento del introito y sequedad y adelgazamiento de la mucosa vaginal. La elasticidad vaginal disminuye debido a la reducción de elastina y colágeno. Otros hallazgos físicos incluyen arrugas vaginales disminuidas, friables, y tejido hipopigmentado, ulceraciones y desgarros vulvares, carúnculas uretrales, eritema y prolapso.¹ Aunque el SGM se puede diagnosticar sobre la base de la historia clínica, es necesario un examen pélvico completo

1 Facultad de Medicina de la Universidad de Drexel, Filadelfia, Pensilvania. Consultoría para Materna y conferencista para Amag and Duchesnay.

2 Facultad de Medicina, Cincinnati, Ohio. Consultora/asesora para Amag, Lupin, Procter & Gamble, y terapeuta MD y conferencista para Amag y Amgen.

para descartar otros trastornos, como infecciones vaginales o urinarias, vestibulodinia, dermatosis vulvares, disfunción del suelo pélvico o malignidad.

Tratamiento. El objetivo del tratamiento del SGM es aliviar los síntomas y restaurar la función genital inferior. La educación de la paciente es importante y debe incluir información sobre fisiopatología, anatomía vulvovaginal e higiene. Las terapias de primera línea incluyen humectantes y lubricantes vaginales sin hormonas de venta libre. Los lubricantes alivian temporalmente los síntomas al reducir la fricción durante la actividad sexual y pueden ser a base de agua o silicona. Al recomendar lubricantes a base de agua, los médicos deben considerar la osmolalidad de los productos porque las opciones hiperosmolares pueden alterar el epitelio vaginal.² Cremas hidratantes vaginales compuestas por ingredientes como policarbofilo o ácido hialurónico que se usan varias veces por semana, independientemente del momento de la actividad sexual, suministran humedad duradera a la vagina. Un ensayo reciente de mujeres con SGM que comparó una tableta vaginal de estradiol (más gel de placebo), un humectante vaginal (más tableta de placebo) y un placebo dual encontró una mejora similar en las puntuaciones de dolor con la actividad sexual.⁵

Para las mujeres sintomáticas que no responden a las terapias sin receta, se debe considerar el tratamiento con terapias con receta aprobadas por la FDA. La terapia con estrógenos vaginales (TE) de dosis baja, incluidas las cremas, los óvulos, las tabletas y el anillo vaginal de estrógenos, ha demostrado su eficacia para la SGM en ensayos controlados aleatorios (ECA). La TE local mejora las medidas subjetivas y objetivas de SGM, aumenta el grosor y la elasticidad de los tejidos genitales, mejora el flujo sanguíneo vaginal, reduce el pH vaginal y aumenta los lactobacilos vaginales, con una absorción sistémica mínima. Una revisión Cochrane de 2016 de 30 ECA informó la eficacia de las formulaciones locales de TE aprobadas por la FDA en términos de aliviar los síntomas sin un mayor riesgo de hiperplasia endometrial a las 52 semanas. Con base en datos limitados, no se requiere el uso de un progestágeno en mujeres de bajo riesgo con

útero que utilicen TE local aprobada por la FDA.⁶ Sin embargo, se debe informar a las mujeres que busquen atención médica por cualquier sangrado vaginal.

Los niveles séricos de estradiol en mujeres menopáusicas que usan TE vaginal en dosis bajas (anillo vaginal de 2 mg, tabletas vaginales de 10 µg o cápsula de gel vaginal de 4 y 10 µg) permanecen dentro del rango posmenopáusico. Ni el Women's Health Initiative Observational Study de 45.000 mujeres ni el Nurses' Health Study de 54.000 mujeres posmenopáusicas encontraron un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, fractura de cadera, cáncer colorrectal o muerte en mujeres que usan TE vaginal.^{4,7} Al prescribir TE vaginal local, las mujeres deben ser informadas sobre la seguridad de estos productos e informadas sobre la «advertencia de recuadro negro» ordenada por la FDA (no respaldada por datos sobre TE local). La TE local sigue siendo una opción de tratamiento subutilizada para las mujeres con SGM.³

Otro tratamiento para la dispareunia asociada con SGM es el ospemifeno, un modulador oral selectivo del receptor de estrógenos con efectos vaginales agonistas. Aunque el ospemifeno ha mostrado actividad antiestrogénica en modelos preclínicos, el ospemifeno no debe usarse en mujeres con cáncer de mama conocido o sospechado porque no hay datos en humanos en este momento. Otra opción, la dehidroepiandrosterona, un esteroide precursor de los andrógenos y los estrógenos, está disponible como un inserto vaginal diario (prasterona) y no está contraindicada en sobrevivientes de cáncer de mama. La toma de decisiones compartida es fundamental al elegir e iniciar cualquier terapia para el SGM.⁴

Sobrevivientes de cáncer de mama. El manejo del SGM en supervivientes de cáncer de mama es complicado por muchas razones. Cuando las opciones no hormonales fallan, varias sociedades profesionales, incluidos el Congreso Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos⁸ y la Sociedad Norteamericana de Menopausia⁹, han respaldado la recomendación de que los oncólogos de las pacientes utilicen TE en dosis bajas en sobrevivientes de cáncer de mama.^{8,9}

De hecho, los datos actuales no muestran un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama en sobrevivientes de cáncer de mama que usan TE vaginal.

Otras terapias. Los tratamientos basados en energía, incluidos el láser (fracción de CO₂, erbio, YAG) y la radiofrecuencia, son terapias emergentes que se utilizan para el SGM. La terapia con láser de CO₂ fraccional utiliza energía fraccionada para crear pequeñas heridas en el epitelio de la mucosa que estimulan la formación de colágeno y elastina. Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, simple, ciego, de la terapia con láser vaginal versus crema de estrógeno para el tratamiento del SGM encontró que la terapia con láser y la TE producían efectos similares en términos de impresión global de mejoría de la paciente, en la incidencia de efectos adversos (mínimos en cada grupo) y en eficacia sostenida a los 6 meses.¹⁰ Aunque el tratamiento con láser en el SGM es prometedor, especialmente para las sobrevivientes de cáncer de mama, se necesitan más estudios⁹ grandes, ciegos, a largo plazo, aleatorizados y controlados de forma simulada para evaluar la seguridad y la eficacia antes de una adopción generalizada. También se deben considerar los costos.¹

Los dilatadores vaginales y la fisioterapia del suelo pélvico son estrategias adyuvantes para la dispareunia asociada al SGM. Se ha demostrado que los dilatadores graduados, que incluyen plástico rígido, silicona flexible y dilatadores expandibles controlados por la paciente, mejoran la dispareunia². Se debe indicar a las mujeres que utilicen dilatadores vaginales durante 10 a 20 minutos, de tres a cinco veces por semana. El aumento del tono muscular del suelo pélvico, los espasmos y la presencia de puntos gatillo miofasciales también pueden contribuir a la dispareunia persistente en mujeres con SGM. La remisión para fisioterapia del suelo pélvico puede ser fundamental para restablecer la relajación y la comodidad de los músculos del suelo pélvico.

Perlas. Muchas mujeres posmenopáusicas sufren innecesariamente síntomas dolorosos del SGM. Es imperativo que los médicos hagan más para satisfacer las necesidades insatisfechas de estas mujeres. Todos los médicos deben pregun-

tar de forma rutinaria acerca de los síntomas del SGM y, cuando estén presentes, proporcionar educación sobre la base fisiológica de los síntomas, así como la eficacia y seguridad de las opciones de tratamiento disponibles, incluida la fisioterapia del piso pélvico, las terapias hormonales locales y no hormonales, y la terapia con láser. Con este enfoque y con la toma de decisiones compartida, se puede desarrollar un plan de tratamiento individualizado. No debemos permitir que las mujeres sigan sufriendo cuando se dispone de terapias seguras y eficaces.

Referencias

1. The North American Menopause Society (NAMS). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020;27:976-992.
2. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Drugs Aging* 2019;36:897-908.
3. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, et al. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA)/genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging in women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:561.
4. Kaunitz AM, Pinkerton JV, Mason JE. Genitourinary syndrome of menopause: new evidence on treatment. *OBG Management* 2020;32:30-35.
5. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:681-690.
6. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD001500.
7. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11-20.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic

Practice; Farrell, R. ACOG committee opinion No 659; the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93-e96.

9. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society

and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause* 2018; 25:596-608.

10. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET trial. *Menopause* 2020;27:50-56.

Acerca de la comunicación del INVIMA sobre Riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas en manejo con terapia de reemplazo hormonal (TRH)

BERNARDO MORENO ESCALLON,* MD

Muchas gracias por tenerme en cuenta para la elaboración del documento que Uds. como Asociación quieren construir sobre el Informe de Seguridad acerca de la THM.

Me apoyaré sobre los comentarios que una vez escribí en una carta dirigida a la Asociación en septiembre 24 de 2019 (que contienen argumentos que hoy siguen vigentes) a raíz del artículo publicado en *The Lancet* el 29 de agosto de 2019 (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)).¹

El informe de Seguridad del INVIMA menciona textualmente lo siguiente:

«El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) comunica la siguiente información de seguridad: Descripción del caso. Antecedentes. Bogotá, 30 noviembre 2020. Asunto: Riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres postmenopáusicas en manejo con terapia de reemplazo hormonal (TRH) Nro. identificación interna del Informe de Seguridad: MIS2003 – 566.»

Quienes estamos trabajando con mujeres en climaterio, sabemos perfectamente que la información no es diferente de la que ya conocemos.

Cuando se menciona el riesgo de algún agente para provocar una injuria, es muy importante analizar la magnitud de ese riesgo, por una parte, y el beneficio real, por otra, para obtener

una fórmula riesgo/beneficio equilibrada. Sabemos que el riesgo de desarrollar cáncer de seno asociado a la TRH es muy bajo y que los beneficios superan con creces a ese riesgo. Por eso es muy importante que tanto los colegas como las pacientes distingan entre los términos «asociación» y «causalidad» que son muy relevantes en la comunicación de estos conceptos.

Quisiera por esta razón refrescar muchos de los argumentos a favor de la TRH así como refutar todas las inquietudes negativas procedentes de nuestras pacientes y de los medios de comunicación, incluido el INVIMA.

1. La investigación en cáncer ha establecido que los tumores malignos, incluyendo el de seno, necesitan en promedio de 5 a 10 años para que una célula maligna se convierta en una lesión de 5 a 10 mm. Un periodo de solo 5 años, como el mencionado en los estudios WHI y MWS, podría ser demasiado corto para permitir la detección de tumores primariamente inducidos por TRH.
2. Un cálculo sobre el peor escenario podría ser posible si el tumor es agresivo y de crecimiento rápido, sin pérdida celular durante su progresión. Esas características no ocurren en cáncer de seno asociado a terapia hormonal. Por el contrario, en la mayoría de los casos, las lesiones son bien diferenciadas y los tumores son de crecimiento lento.
3. Con relación al periodo relativamente corto de observación en los estudios, habría que asumir que los medicamentos inclui-

* Ginecólogo/Endocrinólogo/Epidemiólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá.

dos en la TRH (sustancias fisiológicas en dosis fisiológicas) transformarían un epitelio mamario normal en un tumor maligno en una fase temprana del tratamiento. Esta no es una explicación biológicamente plausible para un efecto tan inmediato de las hormonas esteroideas².

4. Tanto el estudio WHI (Women's Health Initiative)³ como el estudio MWS (Million Women Study)⁴ informan que el aumento de los casos de cáncer de seno comienza inmediatamente después del inicio de la TRH. Si la TRH realmente instigara los cánceres de seno de novo, se esperaría que el aumento de la incidencia ocurriera mucho más tarde. Sin embargo, la tasa de crecimiento disminuyó rápidamente después de que se interrumpió la TRH. Esto también es notable porque se esperaría que la curva de normalización disminuya durante un período de tiempo mucho más largo dado el potencial de crecimiento ilimitado de las células malignas.
5. El TVDT (Tumor Volumen Doubling Time) es un concepto muy útil para dilucidar la duración de los estadios prediagnósticos de los tumores malignos y así, de este modo, su curso clínico. Se define como el tiempo requerido para que el volumen de un tumor o un grupo celular se duplique una vez (TDT: Tumor Doubling Time)⁵. Esto es la función de muchas variables: la tasa de división celular, la proporción de células dividiéndose activamente, la tasa de apoptosis, la potencia angiogénica, el intervalo intermitótico, la carga del tumor y tasas de descamación, entre otras.
6. En general se acepta que se requieren de 30 a 35 duplicaciones de la población celular tumoral para alcanzar un tamaño tumoral de 5 a 10 mm de diámetro. Esto corresponde 10^9 células, mientras que una simple célula tumoral tiene un volumen aproximado de 10^{-6} mm³. Y la lesión más pequeña que se puede diagnosticar en la clínica es más o menos 5 mm⁶. Asumiendo un TDT de solo 100 días, una simple célula tumoral requiere aproximadamente de 1750 a 3500 días de crecimiento para alcanzar el tamaño de una masa que sea detectable clínicamente en una mamografía⁷. Esto significa que un promedio de 5 a 10 años han pasado desde la iniciación del tumor en una simple célula hasta alcanzar el diagnóstico de cáncer.
7. A menudo los estudios epidemiológicos no consideran la distinción entre iniciación y promoción, por eso las conclusiones de causalidad y las asociaciones entre los diferentes factores de riesgo para cáncer de seno, incluida la TRH, deben ser analizados con mucha precaución.
8. Los mecanismos patogénicos exactos de la cancerogénesis en general, así como también la iniciación y la promoción del cáncer del seno en particular son aún pobremente comprendidos.⁸ El término «iniciación» abarca el hecho de un daño primario del DNA en células normales que resulta en una división anormal de las células expuestas de tal manera que su potencial de crecimiento es cambiado irreversiblemente hacia un crecimiento ilimitado. El término «promoción» o «estimulación» significa que por alguna razón desconocida existe ya una célula tumoral maligna, la cual, en parte, reacciona a un estímulo interno o externo como factores de crecimiento u hormonas, las cuales por sí mismas no son carcinogénicas.
9. Las hormonas esteroideas sexuales pueden influenciar la promoción de cáncer de seno desde la primera célula tumoral maligna hasta un tumor diagnosticado muchos años después.⁹ Por eso mujeres que inician una TRH en un momento en el que ya tienen un proceso tumoral maligno indetectable clínicamente, culparán a la terapia hormonal de haberles causado un cáncer de seno cuando es detectado en una mamografía.
10. Varios estudios han mostrado que el cáncer de seno asociado a TRH tiene un pronóstico más favorable que aquel que no ha sido precedido de TRH. Esos estudios plantean un interrogante de si es una ventaja o una desventaja tener una detección temprana de un cáncer de seno debido

a un foco del mismo de crecimiento acelerado, indetectable en el momento pero presente cuando ha recibido el estímulo hormonal.

- La supervivencia del cáncer de seno en mujeres que han recibido TRH es mucho más larga que en aquellas que no han recibido terapia hormonal.¹⁰ Esto implica una propensión para una detección temprana del cáncer de seno entre usuarias de TRH indicando no solamente un sesgo sino un beneficio de la detección temprana. Esta observación también soporta la noción de que los resultados de esos estudios (WHI, MWS y el estudio comentado) están más probablemente basados en un hallazgo y no en la iniciación de un cáncer por el tratamiento.

Esta argumentación está muy bien documentada en el artículo del Dr. Manfred Dietel, publicado en la *Revista Maturitas* en el año 2010². Creo que es de utilidad para los colegas como recordatorio y fortalecimiento sobre los conocimientos de la TRH.

Con relación al artículo de *Lancet* de los autores ingleses (mencionado al principio de estos comentarios), resolví por curiosidad hacer un análisis crudo y en bruto de las cifras que ellos utilizaron en su estudio sobre un diseño de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con cáncer de seno invasivo, cuya información fue obtenida de 58 estudios que incluían 143.887 mujeres posmenopáusicas (casos) y 424.972 sin cáncer de seno (controles). Hubo 24 estudios prospectivos con 108.647 casos, de los cuales 55.575 (51%) habían utilizado terapia hormonal. Los estudios restantes (34) eran retrospectivos y contribuyeron con 35.240 casos, de los cuales 15.642 habían utilizado terapiahormonal.

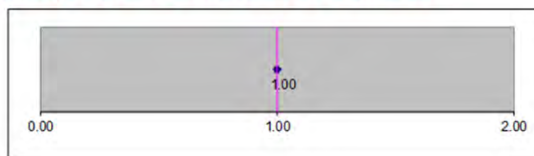
Los resultados de ese análisis crudo (pacientes con cáncer de seno [casos]) de usuarias vs. no usuarias de TRH y los controles sin cáncer de seno (expuestas y no expuestas a TRH) tanto sobre el total de pacientes y luego el mismo ejercicio tanto en las pacientes de los estudios prospectivos como en los retrospectivos sin estratificar en una tabla de 2 x 2, fueron los siguientes:

GRUPO TOTAL DEL ESTUDIO

Cálculo de Riesgo e Intervalos de Confianza				
	Desenlace	No Desenlace	Total	
Intervención	71217	210340	281557	
Control	72670	214632	287302	
			568859	
				IC 95%
Riesgo en el Control	25.29		25.1	25.5
Riesgo en Intervención	25.29		25.1	25.5
RR	1.00		0.99	1.01
RRI - OR	1.00		0.99	1.01
RRR	0.0		-0.9	0.9
RAR	0.0		-0.2	0.2
NNT	-2056016		443	-443

RR= Riesgo Relativo
 RRI=Riesgo Relativo Indirecto
 RRR=Reducción Relativa de Riesgo
 RAR=Reducción Absoluta de Riesgo
 NN= Número que es Necesario Tratar

Riesgo Relativo e Intervalos de Confianza



Alvaro J Ruiz MD, M Sc,
 FA CP Universidad Javeriana, Bogotá

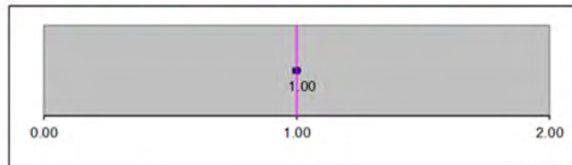
RRR	IC 95%	IC95%		
1.00	0.99	1.01		
	0.01	0.01		
1	1			
0	1			

Cálculo de Riesgo e Intervalos de Confianza

	Desenlace	No Desenlace	Total
Intervención	55575	163946	219521
Control	53072	156562	209634
			429155
			IC 95%
Riesgo en el Control	25.32		25.1 25.5
Riesgo en Intervención	25.32		25.1 25.5
RR	1.00		0.99 1.01
RRI - OR	1.00		0.99 1.01
RRR	0.0		-1.0 1.0
RAR	0.0		-0.3 0.3
NNT	5134910		384 -384

RR=Riesgo Relativo
 RRI=Riesgo Relativo Indirecto
 RRR=Reducción Relativa de Riesgo
 RAR=Reducción Absoluta de Riesgo
 NNT=Número que es Necesario Tratar

Riesgo Relativo e Intervalos de Confianza



Alvaro J Ruiz MD, MSc,
FACP Universidad
Javeriana, Bogotá

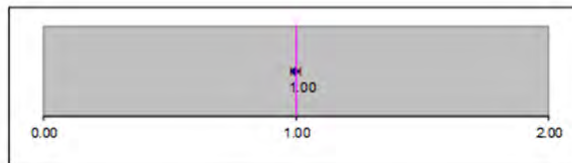
RRR	IC 95%	IC95%
1.00	0.99	1.01
	0.01	0.01
1	1	
0	1	

Cálculo de Riesgo e Intervalos de Confianza

	Desenlace	No Desenlace	Total
Intervención	15642	46144	61786
Control	19598	57814	77412
			139198
			IC 95%
Riesgo en el Control	25.32		25.0 25.6
Riesgo en Intervención	25.32		25.0 25.7
RR	1.00		0.98 1.02
RRI - OR	1.00		0.98 1.02
RRR	0.0		-1.8 1.8
RAR	0.0		-0.5 0.5
NNT	1357258		217 -218

RR=Riesgo Relativo
 RRI=Riesgo Relativo Indirecto
 RRR=Reducción Relativa de Riesgo
 RAR=Reducción Absoluta de Riesgo
 NNT=Número que es Necesario Tratar

Riesgo Relativo e Intervalos de Confianza



Alvaro J Ruiz MD, MSc,
FACP Universidad
Javeriana, Bogotá

RRR	IC 95%	IC95%
1.00	0.98	1.02
	0.02	0.02
1	1	
0	1	

Estos resultados crudos, que muestran un tipo de «adefesio epidemiológico» porque están analizados sin estratificación, indican dos cosas: que la asociación entre cáncer de seno y TRH es débil y baja. Por otra parte, cuando el análisis se hace estratificado por edad de la paciente, edad de la menopausia, tiempo de terapia, tipo de terapia, uso en el pasado o en el presente de la terapia hormonal, índice de masa corporal, nos indica que las pacientes que son candidatas a TRH hay que individualizarlas, informarlas y educarlas.

Con relación a los resultados encontrados por autores ingleses, se observa que no son consistentes con los resultados de los estudios aleatorizados, controlados, enmascarados y multicéntricos. Ellos mencionan cifras de RR de 1,60 (IC 95%: 1,52-1,69) entre usuarias y no usuarias de TRH entre 1 y 4 años de terapia combinada y un RR de 1,17 (IC: 1,10-1,26) de terapia solo estrogénica y cifras de RR de 2,08 y 2,30 respectivamente en usuarias con terapia combinada por encima de los 5 años y frecuencia en el uso de progestágenos y RR 1,33 con solo terapia estrogénica.

El estudio de los autores ingleses es un diseño analítico de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con cáncer invasivo de seno, que no está exento de los riesgos de este tipo de diseño, como son los sesgos de información, de recuerdo, de medición y de selección de los controles, y por eso son estudio con menor fortaleza epidemiológica que los experimentos clínicos, así se haya presentado como un meta-análisis. Estos últimos estudios son de tipo secundario porque se nutren de estudios primarios, que cuando están contruidos con experimentos clínicos de alta calidad, se constituyen en la mejor evidencia epidemiológica, pero cuando se alimentan con una mezcla de estudios prospectivos y retrospectivos, este tipo de meta-análisis termina reuniendo todos los errores metodológicos de los estudios primarios y, por lo tanto, el producto final no puede ser de alta calidad.

Volviendo nuevamente a los conceptos de causalidad y asociación, este último término es el que debería utilizarse y que la gente del común no tiene por qué saberlo, sin una expli-

cación lógica. Para que un agente químico, físico o biológico se considere que «causa» un desenlace indeseable, debe cumplir con los principios epidemiológicos de Causalidad que son Temporalidad, Fuerza o magnitud del efecto, Efecto Dosis-Respuesta, Reversibilidad, Consistencia, Plausibilidad biológica, Especificidad y Analogía.

En los experimentos clínicos (como el WHI) se encontró un RR de 1,24, que significa un aumento relativo del 24% del riesgo de cáncer mamario en usuarias de TRH con relación a las no usuarias durante 5 años de uso. Si el riesgo de cáncer mamario hacia los 60 años de edad, en todas la mujeres de la población general, es de 2,4/100 mujeres, asumiendo el aumento de un 24% del riesgo en mujeres a los 50 años tomando TRH durante 5 años, significaría un incremento en términos absolutos de 0,57 de mujer al cabo de ese tiempo¹¹. En otras palabras, vamos a encontrar un total de 2,4 mujeres/100 que van a desarrollar cáncer de seno de la población general sin exposición a la THR y 2,95 mujeres/100 que van a desarrollar cáncer mamario expuestas a TRH, o sea una diferencia de 0,57 de mujer.

El riesgo de desarrollar un cáncer de seno invasivo asociado a TRH es bajo cuando se compara con otros factores como la edad, que es 6,6 veces mayor en mujeres por encima de los 50 años; la historia familiar de cáncer, que puede variar entre 1,4 y 13 veces; las mutaciones en BRCA 1/2, que son 8 veces mayores-; la alta densidad mamaria, 5,5 veces; el uso de alisadores y tintes para el cabello, 1,6 veces, entre otros¹².

Para finalizar, vale la pena mencionar la parte positiva y benéfica de la THM. Las enfermedades cardiovasculares son las que producen un mayor número de defunciones entre las mujeres y son responsables del 46% de las muertes en mujeres mayores en el mundo entero, mientras que al cáncer (incluido el de pulmón, mama, colon y estómago) se le atribuye el 14% de las muertes.¹³ Existe plausibilidad biológica suficiente que nos ayuda a comprender la razón por la cual las mujeres que entran a la menopausia fallecen con más frecuencia por enfermedad cardiovascular. Esto está relacionado en parte con el déficit hormonal en esta época de la vida

que funciona a manera de protección cardiovascular en la etapa premenopáusicas. Estudios observacionales y ensayos clínicos utilizando TRH en los primeros 5 a 6 años de la menopausia han mostrado beneficios para el aparato cardiovascular mediante la disminución de la progresión de la arteriosclerosis en las arterias carótidas, que son desenlaces subrogados para la enfermedad coronaria y cerebrovascular^{14,15}. Cuando vengan más estudios experimentales con TRH que demuestren una disminución significativa de los desenlaces cardiovasculares en términos de morbilidad y mortalidad, la terapia hormonal tendrá una indicación justificable en las Guías de manejo de la Enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el beneficio de la TRH temprana está presente y supera el riesgo del cáncer de seno, sobre todo en la relevancia de la mortalidad en la mujer. A esto se suma los beneficios de la calidad de vida cuando la sintomatología vasomotora es controlada y deja de perturbar la vida cotidiana de la mujer en términos de las actividades personales, profesionales y familiares; el estado de ánimo, el reposo nocturno reparador, la vida sexual, la protección de las infecciones urinarias a repetición y la pérdida ósea, entre otras. Desafortunadamente, existen muchas mujeres con oncofobia y detractoras de la TRH, que sufren de la deficiencia hormonal y que piensan que el negarse absolutamente a la terapia hormonal las va a liberar de tener un cáncer de seno.

Referencias

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *www.thelancet.com* Published on line August 29, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
2. Dietel M. Hormone replacement therapy (HRT), breast cancer and tumor Pathology. *Maturitas* 2010;65:183-9.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321-33.
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
5. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA. Rates of growth of human solid neoplasms. Part I. *J Surg Oncol* 1995;60:137-46.
6. Spratt JS, Spratt JA. What is breast cancer doing before we can detect it? *J Surg Oncol* 1985;30:156-60.
7. Haskell CM. Thorax and unknown primary—breast cancer in cancer treatment. 2nd ed. WB Saunders Company; 1985. p. 138.
8. Dietel M, Sers C. Personalized medicine and development of targeted therapies: the upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. A review. *Virchows Arch* 2006;448:744-55 [Review].
9. Kulendran M, Salhab M, Mokbel K. Oestrogen-synthesising enzymes and breast cancer. *Anticancer Res* 2009;29:1095-109 [Review].
10. Fletcher AS, Erbas B, Kavanagh AM, Hart S, Rodger A, Gertig DM. Use of hormone replacement therapy (HRT) and survival following breast cancer diagnosis. *Breast* 2005;14:192-200.
11. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
12. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:564-71.
13. Boletín de la OMS, Salud de La Mujer, septiembre 25 de 2018.
14. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006 Jan-Feb;15(1):35-44.
15. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *NEJM* March 31, 2016;374:13 nejm.org

Un estudio analiza la relación entre la lactancia materna y el riesgo de menopausia precoz

Langton CR, Whitcomb BW, Purdue-Smithe SC, et al. Association of parity and breastfeeding with risk of early natural menopause. JAMA Netw Open. 2020;3(1):e1919615

Resumen

Los investigadores llevaron a cabo un estudio de cohorte basado en la población dentro de la cohorte del Nurses' Health Study II (1989-2015) que incluyó participantes premenopáusicas de entre 25 y 42 años al inicio del estudio. Las tasas de respuesta fueron del 85 al 90% para cada ciclo, y el seguimiento continuó hasta la menopausia, los 45 años de edad, la histerectomía, la ooforectomía, el diagnóstico de cáncer, las pérdidas durante el seguimiento, la muerte o el final del seguimiento en mayo de 2015. Fueron formuladas hipótesis después de la recolección de datos. La paridad (el número de embarazos que duraron 6 meses o más) se midió al inicio del estudio y cada 2 años. La historia y la duración de la lactancia materna total y exclusiva se evaluaron tres veces durante el seguimiento. El estado de la menopausia y la edad se evaluaron cada 2 años. Al inicio del estudio, se incluyeron en la investigación 108.887 mujeres premenopáusicas de 25 a 42 años (edad media, 34,1 años; 102.246 [93,9%] blancas no hispanas). En modelos multivariados, una mayor paridad se asoció con un menor riesgo de menopausia precoz. Los cocientes de riesgo (HR) se atenuaron con el ajuste para la lactancia materna, pero siguieron siendo significativos. En comparación con las mujeres nulíparas, las que informaron 1, 2, 3 y 4 o más embarazos que duraron al menos 6 meses tuvieron HR para la menopausia precoz de 0,92 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79-1,06), 0,84 (IC del 95%, 0,73-0,96), 0,78 (IC del 95%, 0,67-0,92) y 0,81 (IC del 95%, 0,66-1,01), respectivamente (p para la tendencia = 0,006). En modelos multivariados también ajustados por paridad, los HR para la duración de la lactancia materna exclusiva de 1 a 6, 7 a 12, 13 a 18 y 19 o más meses fueron 0,95

(IC del 95%, 0,85-1,07), 0,72 (IC del 95%, 0,62-0,83), 0,80 (IC del 95%, 0,66-0,97) y 0,89 (IC del 95%, 0,69-1,16), respectivamente, en comparación con menos de un mes de lactancia materna exclusiva (p para la tendencia = 0,001). En un análisis estratificado de mujeres con hijos, el riesgo de menopausia precoz fue más bajo entre las que informaron haber amamantado exclusivamente durante 7 a 12 meses en cada nivel de paridad.

En este estudio, se observó una asociación inversa de paridad con riesgo de menopausia precoz. La lactancia materna se asoció significativamente con menor riesgo, incluso después de considerar la paridad. La lactancia materna a niveles consistentes con las recomendaciones actuales puede conferir un beneficio adicional de menor riesgo de menopausia precoz.

Comentario

El Estudio de salud de las enfermeras II (NHS2) es una cohorte de observación basada en la población que ha contribuido enormemente a mejorar nuestra comprensión de las consecuencias generales para la salud del envejecimiento reproductivo. En esta publicación reciente basada en análisis retrospectivos de datos de la cohorte NHS2, Langton y colaboradores examinaron la relación entre la paridad y la lactancia materna con la probabilidad de una menopausia natural temprana. Los autores proporcionan evidencia que respalda la relación de una mayor paridad y una mayor duración de la lactancia materna con una probabilidad reducida de menopausia precoz. Concluyen que la lactancia materna a niveles consistentes con las recomendaciones actuales puede conferir un beneficio adicional de menor riesgo de

menopausia precoz. El fundamento de los análisis realizados se basó en el supuesto de que la supresión de la ovulación que se logra durante el curso del embarazo y la lactancia materna subsiguiente debería traducirse en una reducción del desgaste de los folículos ováricos y, por lo tanto, conferir protección contra la insuficiencia ovárica temprana. Se debe elogiar a los autores por su importante compromiso de examinar la relación entre los aspectos de la historia reproductiva y el riesgo de menopausia precoz. Sin embargo, a pesar de la solidez de la población estudiada y la concordancia de sus hallazgos con un informe anterior de Mishra y asociados, son evidentes ciertas advertencias que limitan la extrapolación de los hallazgos observados más allá de lo «asociativo».¹ A pesar de la solidez estadística de este trabajo, es difícil separar la «gallina del huevo». Una mayor paridad y una mayor duración de la lactancia materna se entrelazan intuitivamente, como se refleja en la magnitud de la relación entre la paridad y la menopausia temprana cuando la lactancia materna se incluyó en el modelo estadístico. Se carece de información sobre los factores que podrían relacionarse con la paridad baja que pueden tener un efecto directo sobre la relevancia para la biología ovárica (como endometriosis, reserva ovárica, bienestar psicológico)²⁻⁶. ¿Podría la relación entre la paridad baja y la menopausia precoz residir en la causa de la paridad baja o nula? La interpretación de los fundamentos biológicos de la edad en la menopausia es limitada en ausencia de información sobre los antecedentes familiares de menopausia precoz.^{3,4,7} La historia de tabaquismo por sí sola no captura la amplitud de exposiciones ocupacionales por las que las enfermeras están en riesgo⁸. La ingesta de proteínas por sí sola no capta los matices nutricionales que se reconoce que se relacionan con la función ovárica y la reserva ovárica.⁹ La premisa de que la supresión de la ovulación, como ocurre en el embarazo y la lactancia, se traduce en la eliminación o mitigación de la atrición en los folículos ováricos, aunque intrigante, es especulativa. Con base en los datos de usuarias de anticonceptivos hormonales, la evidencia ecográfica de crecimiento folicular ovárico en curso se detecta comúnmente a pesar de la supresión exitosa de la ovulación.¹⁰

Las principales fortalezas de este trabajo incluyen el gran tamaño de muestra del NHS2 y una población de estudio bien caracterizada. Otra fortaleza es la información detallada sobre la lactancia materna que permitió a los autores examinar una dosis-respuesta en la relación entre la lactancia materna y la menopausia precoz. Dadas las características únicas de la población de estudio, cualquier interpretación de las asociaciones observadas es limitada en ausencia de los desafíos únicos que enfrentan las enfermeras. Por tanto, las conclusiones de este esfuerzo deben interpretarse en el contexto del enfoque analítico retrospectivo. Cualquier cohorte de observación que carece de información sobre algunas variables de gran relevancia puede alterar una conclusión debido a una o más de las muchas consideraciones que faltan. No obstante, este trabajo de Langton y sus colegas representa un esfuerzo loable en nuestra búsqueda colectiva para mejorar nuestra comprensión del cómo y el porqué de la menopausia temprana.

Referencias

1. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod.* 2017;32(3):679-86.
2. Ottolina J, Bartiromo L, Viganò P, Makieva S, Schimberni M, Candiani M. Does endometriosis influence the age of menopause? *Minerva Ginecol.* 2018;70(2):171-7.
3. Moreau J, Gatimel N, Cohade C, Parinaud J, Léandri R. Mother's age at menopause but not own age at menarche has an impact on ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(8):664-5.
4. Depmann M, Broer SL, van der Schouw YT, et al. Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review. *Menopause.* 2016;23(2):224-32.
5. Choi BO, Lee YJ, Choi JH, Cho SW, Im HJ, An JE. The association between stress level in daily life and age at natural menopause in Korean women: outcomes of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey in 2010-2012. *Korean J Fam Med.* 2015;36(6): 305-9.

6. Reding KM, Schmidt PJ, Rubinow DR. Perimenopausal depression and early menopause: cause or consequence? *Menopause*. 2017;24(12):1333-5.
7. Brown S. How a mother's age at menopause predicts her daughter's ovarian reserve. *Menopause Int*. 2013;19(2):57-8.
8. Institute of Medicine (US) Committee on Enhancing Environmental Health Content in Nursing Practice. *Health Nursing, Health, & Environment*. Ed, Pope AM, Snyder MA, Mood LH. Washington DC: National Academies Press (US); 1995.
9. Moslehi N, Mirmiran P, Tehrani FR, Azizi F. Current evidence on associations of nutritional factors with ovarian reserve and timing of menopause: a systematic review. *Adv Nutr*. 2017;8(4):597-612.
10. Baerwald AR, Pierson RA. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: a review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(1):19-24.

Lubna Pal, MBBS, FRCOG, MS,
 FACOG Professor, Division of Reproductive
 Endocrinology and Infertility
 Director Program for Menopause
 Department of Obstetrics, Gynecology and
 Reproductive
 Sciences Yale School of Medicine
 Disclosures: Dr. Pal reports Consultant, FLO
 Health; Advisory Panel, Jazz Pharmaceutical.

Conflicto de intereses

Dr. Pal informa ser consultor de FLO Health;
 panelista asesor de Jazz Pharmaceutical.

La cirugía para la incontinencia urinaria de esfuerzo mejora la función sexual en las mujeres

Glass Clark SM, Huang Q, Sima AP, Siff LN. Effect of surgery for stress incontinence on female sexual function. Obstet Gynecol. 2020;135(2):352-60.

Resumen

Los investigadores realizaron un análisis secundario que combina datos de dos grandes ensayos quirúrgicos que evaluaron los resultados en mujeres que se sometieron a cirugía por incontinencia de esfuerzo. Se utilizaron los datos del Stress Incontinence Surgical Treatment Efficacy Trial (SISTEr) y el Trial of Mid-Urethral Slings (TOMUS). En el ensayo SISTEr, las pacientes se sometieron a un cabestrillo fascial autólogo o cirugía de colposuspensión de Burch para la incontinencia de esfuerzo. En el ensayo TOMUS, las pacientes se sometieron a un cabestrillo retropúbico o transobturador para la incontinencia de esfuerzo. Los datos del Cuestionario Sexual de Prolapso de Órganos Pélvicos/Incontinencia Urinaria (PISQ-12) se recopilaron antes de la cirugía y luego a los 12 y 24 meses después de la cirugía. Incluyeron a 924 mujeres en su análisis y encontraron que las puntuaciones de PISQ aumentaron después de cualquier intervención quirúrgica para la incontinencia de esfuerzo, sin diferencias entre procedimientos específicos.

Comentario

La incontinencia urinaria (IU) es común y afecta a más del 41% de las mujeres.¹ Minassian y sus colegas estudiaron a las mujeres encuestadas sobre su salud y síntomas de incontinencia y encontraron que el 73% informó haber tenido incontinencia durante más de 2 años, y el 72% informó síntomas de moderados a graves. La incontinencia se define como el estrés, que ocurre con un aumento de la presión en el piso pélvico, como al toser o estornudar, o el impulso, que ocurre con un impulso o en el camino al baño. La incontinencia coital, o la pérdida de orina durante la actividad sexual, también es común y puede ocurrir en 24 a 66% de las mujeres.² La incontinencia coital puede ser una combinación de incontinencia de esfuerzo y de urgencia que ocurre con la penetración o el orgasmo, respectivamente.

Aunque la incontinencia es común, muchas mujeres no buscan tratamiento ni lo mencionan a sus proveedores de atención médica. Un gran estudio de población noruega encontró que de las mujeres con incontinencia, solo el 25% discutió sus síntomas con un proveedor de atención médica. En promedio, las mujeres que hablaron sobre sus síntomas con sus proveedores de atención médica tendían a ser mayores y a presentar síntomas más graves.³ La disfunción sexual femenina también es una causa común, con tasas informadas de por vida del 38 al 70%, y aún menos (12%) informan esto a sus proveedores de atención médica. Stadnicka y sus colegas estudiaron los efectos psicosociales de la incontinencia y encontraron que la incontinencia de esfuerzo afectaba significativamente los sentimientos de comodidad emocional, actividades sociales y profesionales, frecuencia sexual y deseo.⁴ También encontraron que las limitaciones sociales autoimpuestas eran mayores a medida que la gravedad de su incontinencia aumentaba. Las pacientes sintieron que la vergüenza por tener incontinencia y el uso de productos para la incontinencia, el miedo a oler a orina, la angustia psicológica, la incontinencia coital y una menor autoestima en general contribuyeron a la insatisfacción sexual.

En los últimos años, se han realizado más estudios que analizan los cambios en la función sexual después del tratamiento de la incontinencia. Los tratamientos para la incontinencia de esfuerzo pueden incluir ejercicios del suelo pélvico, fisioterapia del suelo pélvico, un pesario para la incontinencia o cirugía. Serati y sus colegas evaluaron las mejoras en la función sexual antes y después de 3 meses de fisioterapia del piso pélvico para la incontinencia de esfuerzo y encontraron una mejora significativa en la función sexual, incluso en mujeres con trastornos sexuales conocidos.⁵ Handa y sus colegas asignaron al azar a mujeres con incontinencia de esfuerzo a un tratamiento con un pesario, fisioterapia del piso pélvico y una combinación de pesario y fisioterapia. Eva-

luaron los cambios en la función sexual 3 meses después del tratamiento y encontraron que cuando las mujeres tenían una mejoría en su incontinencia, tenían una mayor mejora en la función sexual en general, menos incontinencia coital y menos restricciones en la actividad sexual debido al miedo a la incontinencia.⁶ Al comparar un pesario con la fisioterapia del suelo pélvico o una combinación de pesario y fisioterapia del suelo pélvico, encontraron que cualquier tratamiento con fisioterapia tenía una mejoría mayor que el grupo de pesario para mejorar tanto la incontinencia como la función sexual. Hay muchos tipos de cirugía para la incontinencia de esfuerzo, que incluyen más comúnmente un cabestrillo mediouretral (transobturador o retropúbico), un cabestrillo fascial o una colposuspensión de Burch. No obstante, existe la preocupación de que la intervención quirúrgica, incluida la colocación de una malla permanente o un cuerpo extraño, pueda empeorar la función sexual. Pero muchos de los estudios demuestran que la mejora de los síntomas de incontinencia mejora la función sexual.

En 2017, Szell y sus colegas realizaron un metaanálisis para observar los cambios en la función sexual después de los procedimientos de cabestrillo para la incontinencia de esfuerzo. Descubrieron que no hubo cambios en la función sexual después del 67% de los procedimientos de cabestrillo, pero hubo una mejora del 33% en el orgasmo.⁷

En 2018, Bicudo-Furst y sus colegas realizaron una revisión sistemática que analizó la función sexual después del tratamiento quirúrgico de la incontinencia de esfuerzo y hallaron resultados mixtos.⁸ Encontraron que algunos estudios mostraban un aumento en la función sexual, mientras que otros no. El presente estudio se suma significativamente a la literatura y ayuda a responder la pregunta: ¿mejorar la incontinencia de esfuerzo con cirugía mejora la función sexual? Utilizaron los resultados de dos grandes ensayos controlados aleatorios para demostrar que la función sexual mejora después del tratamiento quirúrgico para la incontinencia de esfuerzo, independientemente del tipo de cirugía. Su estudio demuestra que cuando tratamos la incontinencia de esfuerzo, mejoramos la función sexual femenina. Este creciente cuerpo de literatura puede motivar a todos los proveedores a preguntar a sus pacientes sobre

la incontinencia y la función sexual y tratar la incontinencia con terapia conductual o cirugía. El tratamiento mejora tanto la incontinencia como la función sexual, con mejoras dramáticas en la calidad de vida y la autoestima.

Referencias

1. Minassian VA, Yan X, Lichtenfeld MJ, Sun H, Stewart WF. The iceberg of health care utilization in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):1087-93.
2. Duralde ER, Rowan TS. Urinary incontinence and associated female sexual dysfunction. *Sex Med Rev*. 2017;5(4):470-85.
3. Hannestad YS, Rortveit G, Hunskaar S. Help-seeking and associated factors in female urinary incontinence. The Norwegian EPINCONT Study. *Epidemiology of incontinence in the county of Nord-Trøndelag*. *Scand J Prim Health Care*. 2002;20(2):102-7.
4. Stadnicka G, Łepecka-Klusek C, Pilewska-Kozask A, Jakiel G. Psychosocial problems of women with stress urinary incontinence. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(3):499-503.
5. Serati M, Braga A, Di Dedda MC, et al. Benefit of pelvic floor muscle therapy in improving sexual function in women with stress urinary incontinence: a pretest-posttest intervention study. *J Sex Marital Ther*. 2015;41(3):254-61.
6. Handa VL, Whitcomb E, Weidner AC, et al. Sexual function before and after non-surgical treatment for stress urinary incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2011; 17(1):30-5.
7. Szell N, Komisaruk B, Goldstein SW, Qu XH, Shaw M, Goldstein I. A meta-analysis detailing overall sexual function and orgasmic function in women undergoing midurethral sling surgery for stress incontinence. *Sex Med*. 2017;5(2):e84-e93.
8. Bicudo-Furst MC, Borba Keite PH, Araújo Glina FP, et al. Female sexual function following surgical treatment of stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Sex Med Rev*. 2018;6(2):224-33.

Shilpa Iyer, MD, MPH

Assistant Professor of Female

Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery

Department of Obstetrics and Gynecology

University of Chicago, Illinois

Disclosures: Dr. Iyer reports no relevant financial relationships

PALB2 surge como un importante gen asociado al cáncer de mama altamente penetrante

Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):674-85.

Resumen

Para estimar los riesgos de cáncer de mama relativos y absolutos específicos por edad y para estimar los riesgos de cáncer de ovario, páncreas, mama masculino, próstata y colorrectal asociados con variantes patógenas (PV) de la línea germinal PALB2, porque estos riesgos no se han caracterizado ampliamente, los investigadores analizaron datos de 524 familias con PV PALB2 de 21 países. Se utilizó un análisis de segregación complejo para estimar los riesgos relativos (RR; en relación con las incidencias poblacionales específicas del país) y los riesgos absolutos de cáncer. Los modelos permitieron la agregación familiar residual de cáncer de mama y ovario y se ajustaron para los esquemas de verificación específicos de la familia. Encontraron asociaciones entre las VP de PALB2 y el riesgo de cáncer de mama femenino (RR, 7,18; intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,82-8,85; $p = 6,5 \times 10^{-76}$), cáncer de ovario (RR, 2,91; IC del 95%, 1,40 -6,04; $p = 4,1 \times 10^{-3}$), cáncer de páncreas (RR, 2,37; IC del 95%, 1,24-4,50; $p = 8,7 \times 10^{-3}$) y cáncer de mama masculino (RR, 7,34; IC del 95%, 1,28 -42,18; $p = 2,6 \times 10^{-2}$). No hubo evidencia de un mayor riesgo de cáncer de próstata o colorrectal. Los RR de cáncer de mama disminuyeron con la edad (p para la tendencia = $2,0 \times 10^{-3}$). Después de ajustar por verificación familiar, las estimaciones de riesgo de cáncer de mama sobre la base de familias de casos múltiples fueron similares a las estimaciones de familias determinadas a través de estudios basados en la población (p para la diferencia = .41). Según los datos combinados, los riesgos estimados para la edad de 80 años fueron del 53% (IC del 95%, 44-63%) para el cáncer de mama femenino; 5% (IC 95%, 2-10%) para cáncer de ovario; 2 a 3% (95% CI mujeres, 1-4%; 95% CI hombres, 2-5%) para el cáncer de páncreas; y 1% (IC 95%, 0,2-5%) para el cáncer de mama masculino. Los investigadores dicen que estos resultados confirman a PALB2 como

un gen importante de susceptibilidad al cáncer de mama y establecen asociaciones sustanciales entre los PV de PALB2 de la línea germinal y los cánceres de mama, de ovario, páncreas y hombres. Estos hallazgos facilitarán la incorporación de PALB2 en modelos de predicción de riesgo y optimizarán la gestión clínica del riesgo de cáncer de los portadores de PV PALB2, dicen.

Comentario

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF), la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) y otras organizaciones recomiendan la evaluación y el asesoramiento del riesgo de cáncer para los pacientes con alto riesgo de tener PV en un gen asociado con el cáncer hereditario.¹⁻³ La introducción de la tecnología de secuenciación de próxima generación para las pruebas de panel de cáncer multigénico ha cambiado el enfoque clínico de las pruebas genéticas para los pacientes y sus familias. Es fundamental que las estimaciones precisas del riesgo de cáncer de estos «genes de panel» más allá de BRCA1 y BRCA2 se cuantifiquen para optimizar la gestión de riesgos, teniendo en cuenta la influencia de las interacciones gen-gen o gen-ambiente. PALB2 es socio y localizador de BRCA2 y un gen de anemia de Fanconi (en pacientes con herencia bialélica). Se han observado variantes patogénicas en PALB2 en 0,6 a 3% de familias con antecedentes de cáncer de mama. La incidencia de esta mutación varía según la población, y las estimaciones de riesgo han sido variables debido a la relativa rareza de la mutación y al pequeño tamaño de muestra de los estudios descritos hasta la fecha. Sin embargo, PALB2 ha surgido como un gen asociado al cáncer de mama importante y altamente penetrante. Un metaanálisis de tres estudios estimó un riesgo relativo (RR; en comparación con las

poblaciones del Reino Unido) de 5,3 (intervalo de confianza [IC] del 90%, 3,0-9,4) para el cáncer de mama en portadoras de una mutación PALB2. Un hallazgo consistente confirmado en el presente estudio es que el riesgo de cáncer de mama en las portadoras de la mutación PALB2 es significativamente mayor para las mujeres de cohortes de nacimiento más recientes,⁵ y hay alguna evidencia que sugiere una posible asociación de cáncer de mama triple negativo en pacientes que portan mutaciones PALB2.⁵⁻⁷ El único estudio prospectivo de pacientes con PALB2 con cáncer de mama publicado por Cybulski y colegas mostró un 10% de riesgo de cáncer de mama contralateral y una supervivencia a 10 años del 48% en comparación con el 72% en las portadoras de la mutación BRCA1 y el 75% en las no portadoras ($P < 0,001$).⁸

Estudios previos que involucraron a un pequeño número de pacientes han sugerido un mayor riesgo de cáncer de ovario,^{5,9,10} cáncer de mama masculino,⁵ y cáncer de páncreas, pero la evidencia ha sido inconsistente e insuficiente para informar las decisiones clínicas. El presente estudio realizado por Yang y asociados, que examinó a 17.906 personas de 524 familias en 21 países, proporcionó el número de pacientes necesarios para caracterizar los riesgos relativos y absolutos específicos de la edad de cáncer de mama y para estimar los riesgos de cáncer de mama de ovario, páncreas, varones, próstata, y cáncer colorrectal con significación estadística en este grupo. Sin embargo, se debe tener precaución al interpretar los datos porque la población puede representar familias de muy alto riesgo que están siendo seguidas por varias instituciones académicas en lugar de aquellas generalmente identificadas clínicamente por pruebas de panel. Además, no se proporciona una población de control para las tasas de PALB2 y las tasas de cáncer asociadas en la población general. Para el cáncer de mama y de ovario, se agregó un componente familiar poligénico residual (estimación de la puntuación de riesgo poligénico) a las estimaciones de un solo gen para el modelado de riesgo. Los autores encontraron asociaciones entre PALB2 PV y el riesgo de cáncer de mama femenino, cáncer de ovario, cáncer de páncreas y cáncer de mama masculino. No hubo evidencia de un mayor riesgo de

cáncer de próstata o colorrectal. Los riesgos estimados hasta los 80 años fueron del 53% para el cáncer de mama femenino, del 5% para el cáncer de ovario, del 2 al 3% para el cáncer de páncreas y del 1% para el cáncer de mama masculino. Las estimaciones del riesgo relativo de cáncer de mama disminuyeron con la edad. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama hasta los 50 años fue del 16,9% y hasta los 80 años, del 52,8%. Sin embargo, los riesgos de cáncer de mama variaron según la cohorte de nacimiento, como se ha visto anteriormente.⁵ Se informó que el riesgo hasta los 50 años de edad era del 34,3% para los nacidos después de 1969. Esto podría reflejar un subregistro de cánceres en décadas anteriores; cambios en el estilo de vida, factores reproductivos u otros factores ambientales; o vigilancia del cáncer más intensiva en las últimas décadas. Este nivel de riesgo hasta los 50 años es similar al de las pacientes con mutaciones BRCA (seguidas prospectivamente)¹¹ en las que se recomienda una discusión sobre la opción de mastectomía reductora de riesgo.² El cáncer de ovario es la neoplasia maligna ginecológica más letal, responsable de 13.000 muertes por año en los Estados Unidos. Se estima que hasta el 20% de las mujeres con cáncer de ovario (incluido el cáncer de las trompas de Falopio o el cáncer peritoneal primario) albergan una mutación en los genes de reparación del ADN, de los cuales las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son más frecuentes. La identificación de mujeres con un riesgo elevado debido a una mutación BRCA heredada ofrece una oportunidad para la salpingooforectomía bilateral (RRSO) para reducir el riesgo, que se ha asociado con reducciones significativas en el riesgo de cáncer de ovario y la mortalidad por todas las causas.¹² Es importante evaluar el efecto de otros genes sobre el riesgo de cáncer de ovario con el objetivo final de ofrecer una reducción del riesgo quirúrgico a todas las mujeres conocidas con alto riesgo. Antes de la publicación de este informe, las guías no recomendaban la salpingooforectomía para pacientes con PALB2 PV en ausencia de antecedentes familiares sólidos porque las estimaciones de riesgo no han sido consistentes entre los estudios. Estos datos estadísticamente significativos que involucran 173 casos de cáncer

de ovario en portadoras de variantes patógenas de PALB2 pueden informar las pautas que fomentan la reducción del riesgo quirúrgico y la edad en el momento de la cirugía recomendada. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de ovario para las mujeres nacidas entre 1950 y 1959 fue del 0,6% (IC del 95%, 0,3-1,3%) hasta los 50 años y del 4,8% (IC del 95%, 2,4-9,7%) hasta los 80 años. Estos datos están en línea con una revisión de una gran serie de pacientes con cáncer de ovario secuenciadas de manera integral no seleccionadas que muestran un RR de 6 a 8 veces mayor de cáncer de ovario similar a los portadores de mutaciones BRIP1, RAD51C y RAD51D.¹⁰

Estos hallazgos confirman a PALB2 como un gen de cáncer de mama importante y altamente penetrante (aunque probablemente en familias de alto riesgo) y con una cuantificación más precisa de los riesgos relacionados con la edad facilitarán las discusiones sobre PALB2 y los riesgos de cáncer de mama (femenino y masculino), cáncer de ovario y cáncer de páncreas. Las pautas actuales de la NCCN recomiendan la detección con una mamografía anual (teniendo en cuenta la tomosíntesis y la resonancia magnética mamaria con contraste) a partir de los 30 años (o 5-10 años antes que el diagnóstico más joven de la familia) y la discusión de la opción de mastectomía de reducción de riesgo.² Esta última discusión (incluido el grado de protección, las opciones de reconstrucción y los riesgos) puede realizarse con mayor frecuencia en mujeres más jóvenes, dados los datos presentados, pero debe equilibrarse con las discusiones sobre los antecedentes personales y familiares de la paciente. Actualmente, según la NCCN, la evidencia se considera insuficiente para la recomendación de RRSO («manejo basado en antecedentes familiares»), pero los datos actuales pueden informar la consideración de la cirugía en este entorno. Según las pautas actuales de la NCCN, la detección del cáncer de páncreas se puede ofrecer a pacientes con mutaciones de PALB2 y antecedentes familiares de cáncer de páncreas en un pariente de primer o segundo grado (del mismo lado de la familia que la variante patógena de la línea germinal).² Finalmente, dado el espectro de cáncer similar y el papel subyacente en la

reparación del ADN, la presencia de variantes patógenas de PALB2 de la línea germinal puede tener implicaciones terapéuticas similares a las de BRCA (p. ej., Inhibidores de PARP y regímenes de quimioterapia basados en platino). Estos hallazgos ayudarán a promover recomendaciones más precisas para los pacientes con mutaciones de la línea germinal PALB2, y los estudios continuarán para definir más los riesgos.

Referencias

1. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer; US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;322(7):652-65.
2. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2020-December 4, 2019. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed February 24, 2020.
3. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660-7.
4. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015; 372(23):2243-57.
5. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(6):497-506.
6. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.
7. Couch FJ, Hu C, Hart SN, et al. Age-related breast cancer risk estimates for the general population based on sequencing of cancer predisposition genes in 19,228 breast cancer patients and 20,211 matched unaffected controls from US based cohorts in the CARRIERS study [abstract]. Presented at the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract GS2-01.

8. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al; Polish Hereditary Breast Cancer Consortium. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):638-44.
9. Kotsopoulos J, Sopik V, Rosen B, et al. Frequency of germline PALB2 mutations among women with epithelial ovarian cancer. *Fam Cancer.* 2017;16(1):29-34.
10. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482-90.
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DL, et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;17(23):2402-16.
12. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.

Holly J Pederson, MD, NCMP
Director, Medical Breast Services
Associate Professor, Cleveland Clinic Lerner
College of Medicine
Cleveland Clinic

Conflicto de intereses

Dr. Pederson reporta Consultoría: Myriad Genetics.

¿Lo hicieron bien los jurados? ¿El polvo realmente causó cáncer de ovario?

Did the juries get it right? Did powder really cause ovarian cancer?

O'Brien KM, Tworoger SS, Harris HR, et al. Association of powder use in the genital area with risk of ovarian cancer. JAMA. 2020;323(1);49-59.

No se ha establecido la relación entre el uso de polvo en el área genital y el cáncer de ovario. Las asociaciones positivas notificadas en estudios de casos y controles no se han confirmado en estudios de cohortes. Para estimar la asociación entre el uso de polvos en el área genital y el cáncer de ovario utilizando datos de observación prospectivos, los investigadores combinaron datos de cuatro grandes cohortes con sede en EE. UU.: el Nurses' Health Study (n = 81,869), el Nurses' Health Study II (n = 61,261), el Estudio de Hermanas (n = 40,647) y el Estudio Observacional de la Iniciativa de Salud de la Mujer (n = 73,267). En la muestra combinada de 252.745 mujeres (mediana de edad al inicio del estudio, 57 años), el 38% informó el uso de polvo en el área genital, el 10% informó un uso prolongado (≥ 20) y el 22% informó un uso frecuente (≥ 1 / semana).

El análisis primario examinó la asociación entre el uso de polvo en el área genital y el cáncer de ovario incidente autoinformado. Se estimaron los cocientes de riesgo (HR) ajustados por covariables y los intervalos de confianza (IC) del 95% utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox. Durante una mediana

de seguimiento de 11,2 años, 2.168 mujeres desarrollaron cáncer de ovario (58 casos / 100.000 personas-año). La incidencia de cáncer de ovario fue de 61 casos por 100.000 personas-año en las usuarias alguna vez y de 55 casos por 100.000 personas-año en las que nunca las usaron (diferencia de riesgo estimada a los 70 años, 0,09% [IC 95], -0,02-0,19%]; HR estimado, 1,08 [IC del 95%, 0,99-1,17]). El HR estimado para el uso frecuente versus nunca fue 1,09 (95% CI, 0,97-1,23) y para el uso prolongado versus nunca, el HR fue 1,01 (95% CI, 0,82-1,25). Aunque el HR estimado para la asociación entre el uso de polvo en el área genital y el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con un tracto reproductivo permeable fue de 1,13 (IC del 95%, 1,01-1,26), el valor de p para la interacción comparando mujeres con versus sin patente tractos reproductivos fue de .15.

Conclusión

En su análisis, los investigadores dicen que no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el uso de polvo en el área genital y el cáncer de ovario incidente.

Las alteraciones en la función vascular en las mujeres progresan dentro de un año del último período menstrual

Alterations in vascular function in women progress within 1 year of the final menstrual period

Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, et al. Arterial stiffness accelerates within 1 year of the final menstrual period: the SWAN Heart Study [published online ahead of print January 23, 2020]. *Atherosclerosis Thromb Vasc Biol.*

La menopausia puede aumentar el incremento de la rigidez arterial dependiente de la edad, y las mujeres negras tienen una mayor progresión en la mediana edad en comparación con las mujeres blancas. Los investigadores buscaron determinar si las mujeres experimentan cambios en la rigidez arterial en relación con el período menstrual final (FUM) y cuándo y si estos cambios difieren entre las mujeres negras y blancas de mediana edad. Evaluaron a 339 participantes del estudio complementario del corazón SWAN (Estudio de la salud de la mujer en todo el país). Las mujeres se sometieron a dos o menos exámenes de velocidad de onda de pulso carótido-femoral (cfPWV) durante una media \pm DE $2,3 \pm 0,5$ años de seguimiento. Los cambios porcentuales anuales en cfPWV se estimaron en tres segmentos de tiempo en relación con el FMP y se compararon utilizando modelos lineales de efectos mixtos por partes. Al inicio del estudio, las mujeres tenían $51,1 \pm 2,8$ años y el 36% eran negras. El cambio porcentual anual (IC del 95%) en cfPWV varió según los segmentos de tiempo: 0,9% (-0,6-

2,3%) durante más de un año antes del FMP; 7,5% (4,1-11,1%) dentro de un año de FUM; y -1,0% (-2,8-0,8%) durante más de un año después del FUM. El cambio porcentual anual en cfPWV dentro de un año de FUM fue significativamente mayor que los otros dos segmentos de tiempo ($P < .05$ para ambas comparaciones). El ajuste por factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares concurrentes explicó parte de las estimaciones de cambio, pero no eliminó la diferencia. Las mujeres negras tuvieron un mayor aumento en cfPWV en comparación con las mujeres blancas en el primer segmento (P de interacción, .04).

Conclusión

El intervalo dentro de un año de la FUM es un período crítico para las mujeres cuando ocurren alteraciones funcionales vasculares. Estos hallazgos subrayan la importancia de modificaciones más intensivas en el estilo de vida de las mujeres que atraviesan la menopausia.

Artículos escogidos por el Editor en Jefe de “Menopause”

- **Progresión de la aterosclerosis de la grasa cardíaca y de la arteria carótida en mujeres recientemente menopáusicas: impacto de la terapia hormonal menopáusica: el estudio KEEPS**
- Heart fat and carotid artery atherosclerosis progression in recently menopausal women: impact of menopausal hormone therapy: the KEEPS trial

El uso de hormonoterapia en mujeres recientemente menopáusicas modifica las asociaciones entre la grasa paracárdica y el grosor de la íntima media carotídea (CIMT). Los estrógenos equinos conjugados orales pueden ralentizar los efectos adversos de la acumulación de grasa cardíaca fuera del saco pericárdico en el CIMT en comparación con el 17-estradiol.

Samar R. El Khoudary, PhD, MPH; Vidya Venugopal, PhD; JoAnn E. Manson, MD; Maria M. Brooks, PhD; Nanette Santoro, MD; Dennis M. Black, PhD; Mitchell Harman, MD; Frederick Naftolin, MD, DPhil; Howard N. Hodis, MD; Eliot A. Brinton, MD; Virginia M. Miller, PhD; Hugh S. Taylor, MD; Matthew J. Budoff, MD

- **Interacción entre la terapia hormonal posmenopáusica y la diabetes en las cataratas**
- Interaction between postmenopausal hormone therapy and diabetes on cataract

Este estudio investigó si el uso de la terapia hormonal posmenopáusica (TH) interactúa con la diabetes, un factor de riesgo de varias enfermedades oculares relacionadas con la edad. Se descubrió que el uso prolongado de TH y la diabetes tipo 2 interactúan en su relación con las cataratas, de modo que las probabilidades de sufrir cataratas son más altas en ese grupo.

Christy Costanian, PhD; Marie-Josée Aubin, MD, MSc; Ralf Buhrmann, PhD; Ellen E. Freeman, PhD

- **Los sofocos están asociados con una función cerebral alterada durante una tarea de memoria**
- Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task

Los datos preliminares sugieren que los síntomas vasomotores pueden contribuir al rendimiento de la memoria a través de efectos sobre el hipocampo y la corteza prefrontal. Se justifican estudios más amplios para determinar la solidez de estas observaciones iniciales.

Pauline M. Maki, PhD; Minjie Wu, PhD; Leah H. Rubin, PhD; Deanne Fornelli, PA; Lauren L. Drogos, PhD; Stacie Geller, PhD; Lee P. Shulman, MD; Suzanne Banuvar, MHSA; Deborah M. Little, PhD; Rhoda J. Conant, MD

- **Análisis de la trayectoria de los problemas de mantenimiento del sueño en mujeres de mediana edad antes y después de la menopausia quirúrgica: el Estudio de la salud de la mujer en todo el país (SWAN)**
- Trajectory analysis of sleep maintenance problems in midlife women before and after surgical menopause: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)

Los problemas de mantenimiento del sueño fueron relativamente estables a lo largo del tiempo posterior a la cirugía. Estos datos son notablemente consistentes con los resultados de la trayectoria a lo largo de la menopausia natural, lo que sugiere que la evaluación prequirúrgica de los problemas de sueño podría ayudar a guiar las expectativas de las mujeres después de la cirugía.

Howard M. Kravitz, DO, MPH; Karen A. Matthews, PhD; Hadine Joffe, MD, MSc; Joyce T. Bromberger, PhD; Martica H. Hall, PhD; Kristine Ruppert, Dr.PH; Imke Janssen, PhD

Índice de artículos del volumen 26

	Pág.	Número
EDITORIAL		
¿El COVID-19 matará el examen físico de rutina?	5	1
Covid2. Vacunas y Política	5	2
La educación continua virtual: ¿quiénes son los favorecidos?	5	3
La esperanza de la vacuna contra el COVID-19	5	4
<hr/>		
ARTÍCULO DE REVISIÓN		
Disruptores endocrinos en reproducción	7	1
Hirsutismo y estados hiperandrogénicos	35	3
<hr/>		
ACTUALIDAD INMEDIATA		
Una mirada fresca al estado de ánimo, las hormonas y la menopausia	20	1
Detección y diagnóstico de cáncer de mama: una sinopsis de las guías europeas de mama	24	1
Guías de vacunación contra el virus del papiloma humano 2020. Actualización: Adaptación de las pautas de la American Cancer Society	34	2
Salud cardiovascular, transición a la menopausia, trastornos del embarazo y otras condiciones ginecológicas: un documento de consenso de cardiólogos, ginecólogos europeos, y endocrinólogos	17	4
Síndrome genitourinario de la menopausia: la necesidad insatisfecha	50	4
<hr/>		
ENDOCRINOLOGÍA		
Síntomas vasomotres en la menopausia: una mirada a la fisiología	7	2
Hemorragia uterina anormal en perimenopausia y posmenopausia	16	2
Sangrado uterino anormal: ¿Es la iatrogenia más frecuente de lo que comúnmente conocemos?	7	4
<hr/>		
DECLARACIÓN DE POSICIÓN DE NAMS		
Declaración de posición del síndrome genitourinario de la menopausia 2020 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia	6	3
<hr/>		
ARTÍCULO DE OPINIÓN		
Acerca de la comunicación del INVIMA sobre Riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas en manejo con terapia de reemplazo hormonal (TRH)	54	4

ARTÍCULOS RECIENTES Y COMENTARIOS

Un estudio analiza la relación entre la lactancia materna y el riesgo de menopausia precoz	60	4
La cirugía para la incontinencia urinaria de esfuerzo mejora la función sexual en las mujeres	63	4
PALB2 surge como un importante gen asociado al cáncer de mama altamente penetrante	65	4

MENOPAUSIA AL DÍA

Aspirina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres	40	1
NAMS responde al Comité Nacional para el Aseguramiento de Calidad, NCOA	43	1
Salpingectomía para reducir el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con riesgo promedio	44	2
Niveles séricos de estrógenos con dosis bajas vaginales	47	2
Identificación y tratamiento de la incontinencia urinaria en mujeres de mediana edad	52	2

PERLAS

¿Lo hicieron bien los jurados? ¿El polvo realmente causó cáncer de ovario?	69	4
Las alteraciones en la función vascular en las mujeres progresan dentro de un año del último período menstrual	70	4

CASOS Y COMENTARIOS

Vacuna de VPH en mujeres de edad mediana y mayores	45	1
¿Hay relación vacuna VPH e insuficiencia ovárica primaria (IOP)?	48	1
Preguntas y comentarios	53	3

Índice de autores

	Pág.	Número		Pág.	Número
A. H. Clayton	27	4	JoAnn E. Manson	40	1
Alaide Chieffo	17	4	JoAnn E. Manson	47	2
Angela H.E.M. Maas	17	4	JoAnn V. Pinkerton	47	2
Annette Lebeau	24	1	John C. Stevenson	17	4
Axel Gräwingholt	24	1	Kate Maclaran	17	4
Bernardo Moreno Escallón	54	4	Kimberly S. Andrews	34	2
Bettina Borisch	24	1	Lennarth Nyström	24	1
Carlos Canelo-Aybar	24	1	Leonardo José González García	7	4
Cecily Quinn	24	1	Linda Brubaker	52	2
Chrisandra L. Shufelt	40	1	Lisa C. Larkin	50	4
Claudio N. Soares	20	1	Livia Giordano	24	1
Deana Manassaram-Baptiste	34	2	Luis Ernesto Pérez Agudelo	16	2
Debbie Saslow	34	2	Lydia Ioannidou-Mouzaka	24	1
Donata Lerda	24	1	Markus Follmann	24	1
Dorenda Van Dijken	17	4	Mick Van Trotsenburg	17	4
Elena Parmelli	24	1	Mireille Broeders	24	1
Elizabeth T. H. Fontham	34	2	Nanette F. Santoro	47	2
Ellen Laan	17	4	Nick Panay	17	4
Francesco Sardanelli	24	1	Pablo Alonso-Coello	24	1
Giuseppe Rosano	17	4	Paolo Giorgi Rossi	24	1
Guillermo Roldán	7	2	Patricia Fitzpatrick	24	1
Gustavo Andrés Hernández B.	35	3	Peter Collins	17	4
Gustavo Gómez Tabares	5	1	Rebecca C. Thurston	47	2
Gustavo Gómez Tabares	5	2	Renata Cifkova	17	4
Gustavo Gómez Tabares	5	3	Robert A. Smith	34	2
Gustavo Gómez Tabares	5	4	Robert Mansel	24	1
Gustavo Gómez Tabares	7	1	Solveig Hofvind	24	1
Gustavo Gómez Tabares	35	3	Stephanie S. Faubion	47	2
Gustavo Gómez Tabares	7	2	Stephen W. Duffy	24	1
Hadine Joffe	47	2	Sue Warman	24	1
Haitham Hamoda	17	4	Susan Kellogg Spadt	50	4
Holger J. Schünemann	24	1	Vanessa C. Mordecay	7	1
Irene Lambrinouadaki	17	4	Vijay Kunadian	17	4
Jaime Arruda	44	2	Xavier Castells	24	1
James H. Liu	47	2	Zuleika Saz-Parkinson	24	1

Índice de palabras clave

	Pág.	Número
Atrofia vulvovaginal	7	3
Ciclo gonadal	7	2
Dehidroepiandrosterona vaginal	7	3
Dispareunia	7	3
Estrógenos vaginales	7	3
Inmunización	34	2
Menopausia	7	2
Neuronas KNDY	7	2
Ospemifeno	7	3
Prevención del cáncer	34	2
Prolactina (PRL)	7	1
Sequedad vaginal	7	3
Síndrome genitourinario de la menopausia	7	3
SVM	7	2
Vacuna	34	2
Virus del papiloma humano (VPH)	34	2