

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 intima 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 antidepresivos 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 iniciaron 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 contrarrestar 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 didrogesteron 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 didrogesteron^{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 beneficioso 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 preeclámpicas 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 múltiparas, 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 posmenopáusico²²⁸. 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.

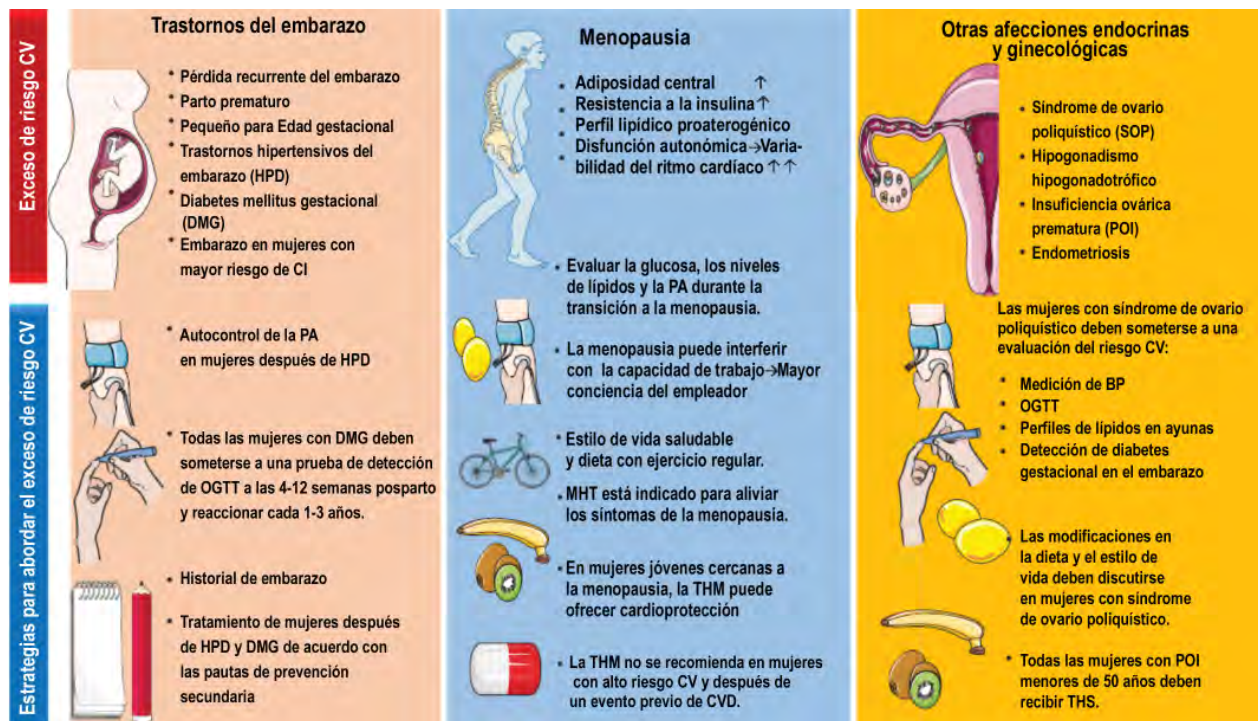
Sin embargo, el riesgo de TEV en mujeres transgénero es diferente en comparación a mujeres cisgénero en las que este riesgo está presente principalmente en el primer año de uso y luego se reduce con el tiempo¹⁴¹. Por el contrario, el riesgo de TEV en mujeres transgénero aumenta con el tiempo, con un 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.



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, Gerdts 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, Boer JM, 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, Behlouli 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, Igland 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-Amezcu 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; LIFEPAth 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, Hammad M, Wilmut 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, Canty 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, Elghamazi A, Bockeria O, Chen J, Chernyavskiy AM, Bhargava B, Newman JD, Hinc 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, Yui 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'Keeffe 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, Chatzikiyiakidou A, Calis KA, Makrigrannakis 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, Mastrogianis 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-Sa´nchez 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, Pe´rez-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, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki 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, Wijnands-van 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, Gkekakos NK, Kosmidou N, Siolos P, Paschou SA, Potoupnis M, Kenanidis E, Tsiroidis 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, Hilfiger-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsieh 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, Ginzarson 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, Ranasingha 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, Daviglus 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, Benschoop 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. Minooee 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, Järvelin M-R, Piltonen T, Keinänen-Kiukaanniemi S, Zondervan K, Järvelä I, Ryynënen 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, Herbolzheimer 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, Wijsen 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.