

## FROM THE EDITOR DEL EDITOR

1. Extraordinary Expert Professor, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru
2. Honorary Academic Member, Academia Peruana de Cirugía
3. Editor, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3168-6717>

Scopus Author ID: 3971781600

Financing: by the author

Conflict of interest: none with this paper

Received: 31 July 2018

Accepted: 15 August 2018

Correspondence:

José Pacheco-Romero,

✉ [jpachecoperu@yahoo.com](mailto:jpachecoperu@yahoo.com)

Citar como: Pacheco-Romero J. From the Editor. New considerations on hypertensive disorders of pregnancy. The burden of noncommunicable diseases in postmenopausal women. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018;64(3):321-329. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2092>

# New considerations on hypertensive disorders of pregnancy The burden of non-communicable diseases in postmenopausal women Nuevas consideraciones sobre las enfermedades hipertensivas del embarazo Carga de las enfermedades no transmisibles en la mujer posmenopáusicas

José Pacheco-Romero, MD, PhD; MSc, FACOG<sup>1,2</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2092>

## NEW CONSIDERATIONS ON HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

New reports consider that approximately 30 000 deaths are annually attributed to hypertensive disorders including preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome<sup>(1,2)</sup>. In the United States, hypertension-related disorders account for approximately 7,4% of the almost 800 pregnancy-related deaths that occur each year, which shows an important decline of this rate from 17,6% in 1990<sup>(3)</sup>. In Peru, the rate is about 32%<sup>(4)</sup>. Women with preeclampsia/eclampsia have about 3 to 25 times a higher risk of severe pregnancy complications including placental abruption, disseminated intravascular coagulation, renal failure, pulmonary edema and aspiration pneumonia<sup>(5,6)</sup>. It is possible that up to 60% of hypertension-related maternal deaths are potentially preventable. Also, in growing numbers of women, this is due to factors including the rising obesity epidemic, delayed childbearing and the use of assisted reproductive technology<sup>(7)</sup>.

## NUEVAS CONSIDERACIONES SOBRE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Nuevos artículos consideran que aproximadamente 30 000 muertes anuales se deben a trastornos hipertensivos como preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP<sup>(1,2)</sup>. En los Estados Unidos, los trastornos relacionados con la hipertensión representan aproximadamente 7,4% de las casi 800 muertes asociadas al embarazo que ocurren cada año, con importante disminución de esta tasa de 17,6% en 1990<sup>(3)</sup>. En el Perú, esta probabilidad es aproximadamente 32%<sup>(4)</sup>. Las mujeres con preeclampsia o eclampsia tienen 3 a 25 veces el riesgo de complicaciones graves del embarazo incluyendo desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, edema pulmonar y neumonía por aspiración<sup>(5,6)</sup>. Es posible que hasta 60% de las muertes maternas relacionadas con la hipertensión sean potencialmente evitables. Y en un número cada vez mayor de mujeres se deben a factores como la creciente epidemia de obesidad, la postergación en tener hijos y el uso de tecnologías de reproducción asistida<sup>(7)</sup>.



## ENDOMETRIOSIS AND PREECLAMPSIA

Investigators have studied if prior endometriosis is an independent and significant risk factor for the occurrence of gestational hypertension-preeclampsia (GH-PE). Among 6 300 women previously diagnosed with endometriosis out of a population of 1 000 000 residents, 2 578 (40.9%) had subsequent pregnancies that were eligible for further analysis and were compared with 10 312 pregnant women without previous endometriosis. GH-PE occurred more often in women with prior endometriosis as compared to those without endometriosis (3.88% vs. 1.63%,  $p < 0.0001$ )<sup>(8)</sup>. This relation has also been found in Peru in patients with endometriosis and infertility treatment who become pregnant. Gynecologists who attend women with endometriosis should advise them to initiate their prenatal care early and with obstetricians with expertise in the management of preeclampsia.

## RELATIVE THROMBOCYTOPENIA IN ALL PREGNANT WOMEN

It is worrisome when platelet levels decline in important complications of pregnancy, such as severe preeclampsia. Platelet counts of less than 150 000/mL during uncomplicated pregnancies are described as gestational thrombocytopenia. However, the occurrence and severity of thrombocytopenia throughout pregnancy have not been defined. One study evaluated platelet counts throughout pregnancy in women who delivered between 2011 and 2014. Among 7 351 women, 4 568 had uncomplicated pregnancies, 2 586 had pregnancy-related complications, and 197 had preexisting disorders associated with thrombocytopenia. Among the uncomplicated pregnancies, the mean platelet count early in the first trimester was 251 000/mL, which was lower than the mean platelet count in the 8 885 nonpregnant women (273 000/mL) ( $P < 0.001$ ). At the time of delivery, 9.9% of the women with uncomplicated pregnancies had a platelet count below 150 000 /mL. Only 45 women (1.0%) had a platelet count below 100 000/mL. That is, mean platelet counts decreased during pregnancy in all the women, beginning in the first trimester. In women who have a platelet count of less than 100 000/mL, a cause other than pregnancy or its complications should be considered<sup>(9)</sup>. Studies on platelet counts in Peruvian women during pregnancy and delivery are necessary.

## ENDOMETRIOSIS Y PREECLAMPSIA

Se ha estudiado si la endometriosis es un factor de riesgo independiente e importante para la ocurrencia de hipertensión gestacional-preeclampsia (HG-PE). De 6 300 mujeres con diagnóstico previo de endometriosis de una población de 1 000 000 habitantes, 2 578 (40,9%) tuvieron embarazos que fueron posteriormente analizados y comparados con 10 312 mujeres embarazadas sin endometriosis previa. La HG-PE ocurrió más en mujeres con endometriosis previa en comparación con aquellas sin endometriosis (3,88% frente a 1,63%,  $p < 0,0001$ )<sup>(8)</sup>. Estos resultados han sido encontrados en Perú en pacientes con endometriosis y algunos en tratamiento por infertilidad. Los ginecólogos que atienden a mujeres con endometriosis deben asesorarlas para iniciar temprano su control prenatal cuando gesten y hacerlo con ginecoobstetras que tengan experiencia en el manejo de la preeclampsia.

## PLAQUETOPENIA RELATIVA EN TODA GESTANTE

Es preocupante cuando los niveles de plaquetas disminuyen en complicaciones importantes del embarazo, como la preeclampsia severa. El conteo de plaquetas de menos de 150 000/mL durante el embarazo sin complicaciones se describe como trombocitopenia gestacional. Sin embargo, no se ha definido la ocurrencia y severidad de la trombocitopenia durante el embarazo. Un estudio ha evaluado los niveles de plaquetas durante todo el embarazo en gestantes, entre 2011 y 2014. Entre las 7 351 mujeres, 4 568 tuvieron embarazos sin complicaciones, 2 586 tenían complicaciones relacionadas con el embarazo y 197 enfermedades preexistentes asociadas con trombocitopenia. Entre los embarazos sin complicaciones, el recuento medio de plaquetas temprano en el primer trimestre fue de 251 000/mL, que resultó más bajo que el recuento de plaquetas promedio en las 8 885 mujeres no embarazadas (273 000/mL) ( $P < 0,001$ ). En el momento del parto, 9,9% de las mujeres con embarazos sin complicaciones tenía niveles de plaquetas por debajo de 150 000/mL. Solo 45 mujeres (1,0%) tenían niveles de plaquetas por debajo de 100 000/mL. Es decir, los niveles medios de plaquetas disminuyeron durante el embarazo en todas las mujeres, comenzando en el primer trimestre. En las mujeres que tienen un conteo de plaquetas de menos de 100 000/mL, se debe considerar una causa que no sea el embarazo o



## ACUTE AND CHRONIC CARDIAC EFFECTS OF SEVERE PREECLAMPSIA

Preeclampsia is characterized by hypertension and end-organ dysfunction, and is associated with short-term adverse cardiovascular events, including heart failure, pulmonary edema, and stroke. Women with preeclampsia have been found to present higher right ventricular systolic pressure, higher rates of abnormal diastolic function, a global decrease in right ventricular systolic pressure, increased left side chamber remodeling, and higher rates of peripartum pulmonary edema, when compared with healthy pregnant women<sup>(10)</sup>. We are aware that women with hypertensive disorders of pregnancy -especially in their first pregnancy- have increased rates of chronic hypertension, type 2 diabetes mellitus, and hypercholesterolemia in their future. These women may benefit from lifestyle interventions and early screening to reduce lifetime risk for cardiovascular disease<sup>(11)</sup>. Accordingly, women who experience preeclampsia or gestational hypertension should adopt a heart-healthy diet and lifestyle, just like they would if they had a family history of cardiovascular disease, to reduce cardiovascular risk and delay the onset of disease.

## HIGH DOSE FOLIC ACID SUPPLEMENTATION ON PRE-ECLAMPSIA

To determine the efficacy of high dose folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia, 2 464 pregnant women from 70 obstetrical centres in five countries (Argentina, Australia, Canada, Jamaica, and UK) with at least one high risk factor for preeclampsia (pre-existing hypertension, pre-gestational diabetes (type 1 or 2), twin pregnancy, preeclampsia in a previous pregnancy, or body mass index  $\geq 35$ ) were randomized between 2011 and 2015 (1 144 to the folic acid group and 1 157 to the placebo group); 2 301 were included in the intention to treat analyses. Preeclampsia occurred in 169/1 144 (14.8%) women in the folic acid group and 156/1 157 (13.5%) in the placebo group (relative risk 1.10, 95% confidence interval 0.90 to 1.34;  $P=0.37$ ). There was no evidence of differences between the groups for any other adverse maternal or neonatal outcomes. Supplementation with 4.0 mg/day folic acid beyond the first trimester did not prevent preeclampsia in women at high risk for this condition<sup>(12)</sup>.

sus complicaciones<sup>(9)</sup>. En nuestro medio se requiere realizar estudios sobre el nivel de plaquetas en las mujeres durante el embarazo y el parto.

## EFFECTOS CARDIACOS AGUDOS Y CRÓNICOS EN LA PREECLAMPSIA SEVERA

La preeclampsia se caracteriza por hipertensión y disfunción de órganos y se asocia con eventos cardiovasculares adversos a corto plazo, como insuficiencia cardíaca, edema pulmonar y accidente cerebrovascular. Las mujeres con preeclampsia tienen mayor presión sistólica ventricular derecha, tasas más altas de función diastólica anormal, disminución global de la presión sistólica ventricular derecha, mayor remodelación de las cámaras del lado izquierdo y tasas más altas de edema pulmonar periparto, en comparación con las mujeres embarazadas sanas<sup>(10)</sup>. Se conoce que, en las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo, especialmente en su primer embarazo, aumentan las tasas de hipertensión crónica, diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia en su vida futura. Estas mujeres pueden beneficiarse de la intervención de su estilo de vida y detección temprana para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>(11)</sup>. En consecuencia, las mujeres que sufren de preeclampsia o hipertensión gestacional deben adoptar una dieta y estilo de vida saludables para su corazón, al igual que tuvieran que hacerlo si hubiera historia familiar de enfermedad cardiovascular, de manera de disminuir su riesgo cardiovascular y diferir el inicio de la enfermedad.

## EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE DOSIS ALTAS DE ÁCIDO FÓLICO EN LA PREECLAMPSIA

Para determinar la eficacia de la suplementación con ácido fólico en dosis alta para la prevención de la preeclampsia, 2 464 embarazadas de 70 centros de obstetricia en cinco países (Argentina, Australia, Canadá, Jamaica y Reino Unido) con al menos un factor de riesgo alto de preeclampsia (hipertensión preexistente, diabetes mellitus (tipo 1 o 2), embarazo gemelar, preeclampsia en un embarazo anterior o índice de masa corporal  $>35$ ) fueron asignadas al azar entre 2011 y 2015 (1 144 al grupo ácido fólico y 1 157 al grupo placebo); se incluyó 2 301 en el análisis de intención de tratar. La preeclampsia ocurrió en 169/1 144 (14,8%) mujeres en el grupo de ácido fólico y en 156/1 157 (13,5%) en el grupo placebo (RR 1,10;



### SOME PRACTICAL POINTS FROM THE NEW CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FROM HYPERTENSION CANADA AND SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA<sup>(13,14)</sup>

- "The arm with higher blood pressure (BP) values should be used for hypertension diagnosis and BP monitoring.
- Non-severe elevated BP should be remeasured at the same visit, with at least a gap of 15 minutes from the first measurement.
- Hypertension in pregnancy is defined as a SBP  $\geq 140$  mm Hg and/or a DBP  $\geq 90$  mm Hg (average of at least 2 measurements taken at least 15 minutes apart).
- Severity of hypertension in pregnancy is considered on the basis of the presence of target organ involvement (i.e., maternal or the fetus itself) as well as the actual BP level.
- A BP level of  $\geq 160/110$  mm Hg is associated with increased risk of maternal stroke in pregnancy and requires urgent antihypertensive therapy because it is considered an obstetric emergency.
- Antihypertensive therapy is recommended for average SBP measurements of  $\geq 140$  mm Hg or DBP measurements of  $\geq 90$  mm Hg in pregnant women with chronic hypertension, gestational hypertension, or preeclampsia.
- Initial antihypertensive therapy should be monotherapy from the following first-line drugs: oral labetalol, oral methyldopa, long-acting oral nifedipine, or other oral  $\beta$ -blockers (acebutolol, metoprolol, pindolol, and propranolol).
- Other antihypertensive drugs can be considered as second-line drugs, including clonidine, hydralazine, and thiazide diuretics.
- A DBP of 85 mm Hg should be targeted for pregnant women receiving antihypertensive therapy with chronic hypertension or gestational hypertension. A similar target could be considered for pregnant women with preeclampsia."

IC95%: 0,90 a 1,34; P = 0,37). No hubo diferencia entre los grupos para cualquier otro resultado adverso materno o neonatal. La suplementación con ácido fólico 4,0 mg/día más allá del primer trimestre no impidió la preeclampsia en mujeres con riesgo alto para esta condición<sup>(12)</sup>.

### ALGUNOS DATOS PRÁCTICOS DE LAS NUEVAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE HIPERTENSIÓN CANADÁ Y LA SOCIEDAD DE OBSTETRAS Y GINECÓLOGOS DE CANADÁ<sup>(13,14)</sup>

- El brazo con los valores más altos de presión arterial debe ser utilizado para el diagnóstico de hipertensión y control de la PA.
- La PA elevada leve debe ser medida otra vez en la misma visita, con al menos un espacio de 15 minutos de la primera medición.
- La hipertensión en el embarazo se define como una PAS  $\geq 140$  mmHg o una PAD  $\geq 90$  mmHg (promedio de al menos 2 mediciones por lo menos 15 minutos aparte).
- La severidad de la hipertensión en el embarazo se considera sobre la base de la presencia de compromiso de órgano blanco (en la madre o el feto mismo) así como del nivel real de la PA.
- Un nivel de PA  $\geq 160/110$  mmHg se asocia con mayor riesgo de accidente cerebrovascular materno en el embarazo y requiere terapia antihipertensiva urgente, porque se considera una emergencia obstétrica.
- Se recomienda tratamiento antihipertensivo cuando se encuentra mediciones promedio de PAS  $\geq 140$  mmHg o PAD  $\geq 90$  mm Hg en gestantes con hipertensión crónica, hipertensión gestacional o preeclampsia.
- La terapia antihipertensiva inicial debe ser monoterapia con los siguientes fármacos de primera línea: labetalol oral, metildopa oral, nifedipina oral de acción prolongada u otros  $\beta$ -bloqueadores orales (acebutolol, metoprolol, pindolol y propranolol).
- Otros fármacos antihipertensivos pueden ser considerados como fármacos de segunda línea, incluyendo clonidina, hidralazina y diuréticos tiazidas.



## THE BURDEN OF NON-COMMUNICABLE DISEASES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

### WOMEN MORTALITY IN THE USA

A study of trends in mortality rates from major causes of death for females in the United States from 1900 through 2010 reported that, in 1900, unadjusted death rates (UDRs) and age-adjusted all-cause death rates (AADRs) were higher for nonwhites than whites and decreased more rapidly for nonwhite females than for white females. Reductions through 2010 were highest among younger females and lowest among older females. Rates for infectious diseases showed the highest decrease. AADRs for heart disease increased 96.5% in the first fifty years, then declined by 70.6%. AADRs for cancer rose, then decreased, while stroke decreased steadily. Unintentional motor vehicle injury AADRs increased, stabilized, then decreased. Differences between white and nonwhite female all-cause AADRs almost disappeared during the study period. The conclusion of the study is that improvements in social and environmental determinants of health probably explain the decreased mortality rates among females in the early 20th century, partially offset by increased smoking. In the second half of the century, other public health and clinical measures contributed to further reducing the rates<sup>(15)</sup>.

### NUTRITION AND DELAY OF MENOPAUSE

An analysis of data from the UK Women's Cohort Study (UKWCS) has found that eating oily fish and fresh legumes delays the onset of natural menopause by approximately 3 years. Higher intakes of vitamin B6 and zinc were also associated with moderately delayed menopause. On the other hand, consuming refined pasta and rice was linked to an earlier natural menopause by 1.5 years and, likewise, vegetarian women had an earlier natural menopause than non-vegetarians<sup>(16)</sup>. These facts are interesting for the everyday conversation between physicians and perimenopausal women about nutrients and supplements.

### OSTEOPOROSIS

Current guidelines recommend that serum C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) and serum procollagen type 1 aminoterminal

- Una PAD de 85 mmHg debe ser la meta para las gestantes que reciben tratamiento antihipertensivo por hipertensión crónica o hipertensión gestacional. Algo similar podría considerarse para las gestantes con preeclampsia.

## CARGA DE LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES EN LA MENOPAUSIA

### MORTALIDAD EN MUJERES EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

En un estudio sobre las tendencias en la tasa de mortalidad por las principales causas de muerte para las mujeres en los Estados Unidos desde 1900 hasta 2010, en el año 1900, las tasas de mortalidad sin ajustar (TMSAs) y las tasas de mortalidad por todas las causas ajustada por edad (TMAEs) fueron mayores para las no blancas y disminuyeron más rápidamente en las mujeres no blancas que en las mujeres blancas. Las reducciones hasta el 2010 fueron más altas entre las mujeres más jóvenes y más baja entre las mujeres mayores. Las tasas de enfermedades infecciosas fueron las que más disminuyeron. Las TMAEs por enfermedades del corazón aumentaron 96,5% en las primeras 5 décadas, para luego descender a 70,6%. Las TMAEs para el cáncer aumentaron y después disminuyeron. El accidente cerebrovascular disminuyó constantemente. La lesión accidental por vehículo a motor TMAEs aumentó, luego se niveló y después disminuyó. Las diferencias de TMAEs de toda causa entre mujeres blancas y no blancas casi desaparecieron durante el período de estudio. La conclusión del estudio es que las mejoras en determinantes sociales y ambientales de la salud probablemente se asocian a la disminución de las tasas de mortalidad en las mujeres a principios del siglo XX, parcialmente iniciado por el no fumar. En la segunda mitad del siglo, otras medidas clínicas y de salud pública han contribuido a la reducción de las muertes<sup>(15)</sup>.

### NUTRICIÓN Y MENOPAUSIA MÁS TARDÍA

Un análisis de los datos del Estudio de Cohortes de Mujeres del Reino Unido (UKWCS) ha encontrado que comer pescado aceitoso y legumbres frescas retrasa la aparición de la menopausia natural por alrededor de 3 años. La mayor ingesta de vitamina B6 y zinc también se asoció con el retraso moderado de la menopausia. Pero consumir arroz y pastas



propeptide (PINP), measured by standardized assays, should be used as reference markers in observational and interventional studies. Researchers have determined now the associations of serum CTX and serum PINP with hip fracture risk among postmenopausal women aged 50 to 79 years at baseline. They conducted a case-control study where women with incident hip fracture not taking osteoporosis medication were the cases. The main outcome measure was incident hip fracture risk, with a mean follow-up of 7.13 years. After adjusting for body mass index, smoking, frequency of falls, history of fracture, calcium and vitamin D intake, and other relevant covariates, there was no statistically significant association between serum CTX level nor serum PINP level with hip fracture risk (CTX ptrend = 0.22, PINP ptrend = 0.53)<sup>(17)</sup>.

In another study, osteoporosis has been found associated with a 1.2-fold increase in the risk of dementia diagnosis in women and a 1.3-fold increase in the risk of dementia diagnosis in men<sup>(18)</sup>.

#### COGNITIVE PERFORMANCE AND TIMING OF MENOPAUSE - DEMENTIA

Whether cognitive performance between ages 43 and 69 years was associated with timing of menopause, controlling for hormone replacement therapy, childhood cognitive ability, and sociobehavioral factors has been investigated in 1 315 British women with known age at period cessation and up to 4 assessments of verbal memory (word-learning task) and processing speed (letter-cancellation task) at ages 43, 53, 60-64, and 69. The result was that an older age at natural menopause was associated with a higher verbal memory. Verbal memory also increased with later age at surgical menopause, but this association was fully attenuated after adjustment. Search speed was not associated with age at menopause. The findings suggest lifelong hormonal processes, not just short-term fluctuations during the menopause transition, may be associated with verbal memory; mechanisms are likely to involve estrogen receptor  $\beta$  function<sup>(19)</sup>.

The number of years a woman can expect to live in fine health has stalled for the first time due to the rising prevalence of dementia, according to a British Government report. British women now have a healthy life expectancy - the number of years of good health - of 63.9 years, less than the

refinadas se vinculó al adelanto de la menopausia natural en 1,5 años; y, de manera similar, las mujeres vegetarianas tuvieron una menopausia natural antes que las no vegetarianas<sup>(16)</sup>. Este dato es interesante para cuando conversemos en la consulta médica con las mujeres perimenopáusicas sobre nutrientes y suplementos.

#### OSTEOPOROSIS

Las guías actuales recomiendan que el telopéptido C-terminal del suero de colágeno (CTX) de tipo I y el procolágeno sérico propéptido (PINP) aminoterminal tipo 1, medidos por pruebas estandarizadas, sean utilizados como marcadores de referencia en estudios observacionales y de intervención. Unos investigadores han determinado las asociaciones del CTX y PINP séricos con el riesgo de fractura de cadera entre mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años al inicio del estudio. Los casos fueron las mujeres con fractura de cadera que no tomaban medicamentos de osteoporosis. La principal medida de resultado fue el riesgo de fractura de cadera incidente, con una media de seguimiento de 7,13 años. Después de ajustar para el índice de masa corporal, fumar, frecuencia de caídas, historia de fractura, ingesta de calcio y vitamina D y otras covariables relevantes, ni los niveles de CTX ni los de PINP se asociaron significativamente con el riesgo de fractura de cadera (tendencia P de CTX = 0,22, tendencia p de PINP = 0,53)<sup>(17)</sup>.

Otro estudio ha hallado que la osteoporosis se asocia con 1,2 veces de aumento en el riesgo de ser diagnosticado de demencia en las mujeres y 1,3 veces en el hombre<sup>(18)</sup>.

#### RENDIMIENTO COGNITIVO DE ACUERDO AL MOMENTO DE LA MENOPAUSIA - DEMENTIA

Se ha investigado en 1 315 mujeres británicas entre 43 y 69 años de edad y con edad conocida de la menopausia si el rendimiento cognitivo se asoció con la edad en que ocurrió la menopausia, descartando si había recibido terapia de reemplazo hormonal, la capacidad cognitiva en la niñez y los factores sociales y de conducta. Se les realizó hasta 4 evaluaciones de memoria verbal (tarea de aprendizaje de palabras) y la velocidad de procesamiento (tarea de cancelación de letras) a la edad de 43, 53, 60-64 y 69 años. Como resultado, la memoria verbal aumentó cuanto mayor era la edad de la menopausia



64.1 years they had between 2009 and 2011. Alzheimer's and other forms of dementia are now the leading cause of death among women in the UK, amounting for 15.8 per cent of deaths; experts believe the impact of the disease in quality of life has doubled in the last seven years. Women are believed to be disproportionately affected by dementia partly due to genetic reasons, and also due to lower mortality from heart-related diseases in their 50s and 60s. The current British life expectancy at birth is 79.5 for men and 83.1 for women, meaning women spend a greater proportion of their life in poor health<sup>(20)</sup>.

#### ASPIRIN AND RISK OF CARDIOVASCULAR OR CEREBROVASCULAR EVENTS, CANCER-RELATED DEATH

Aspirin at a daily dose of 100 mg wasn't shown to reduce the long-term risk for cardiovascular (CV) or cerebrovascular events (CV death, myocardial infarction, unstable angina, stroke, or transient ischemic attack) in a trial that randomly assigned more than 12 000 non-diabetic adults with multiple CV risk factors but no history of CV events. The risk for stroke didn't decrease either. However, daily aspirin was associated with more gastrointestinal bleeding, although at less than 1% in either group. Hemorrhagic strokes were also rare<sup>(21)</sup>. In other studies, the use of low-dose aspirin as a primary prevention strategy in older adults resulted in a significantly higher risk of major hemorrhage and did not result in a significantly lower risk of cardiovascular disease compared to the placebo<sup>(22)</sup>. Aspirin use in healthy elderly persons did not prolong disability-free survival over a period of 5 years but led to a higher rate of major hemorrhage than placebo<sup>(23)</sup>. Higher all-cause mortality was observed among apparently healthy older adults who received daily aspirin than among those who received placebo and was attributed primarily to cancer-related death. In the context of previous studies, this result was unexpected and should be interpreted with caution<sup>(24)</sup>. Doctors are advised on aspirin use to prevent cardiovascular disease. We will follow up studies on the association of aspirin use and cancer-related death.

#### MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND CANCER RISK

We reviewed a nationwide Swedish population-based cohort study including all 290,186 women aged  $\geq 40$  years who used systemic

natural. La memoria verbal también aumentó con la mayor edad en que ocurrió la menopausia quirúrgica, pero esta asociación fue atenuada completamente con el ajuste de las variables de confusión. La velocidad de búsqueda no se asoció con la edad de la menopausia. Los resultados sugieren que son los procesos hormonales durante la vida, y no solo las fluctuaciones a corto plazo durante la transición de la menopausia, los que pueden estar asociados con la memoria verbal; los mecanismos tienden a involucrar a la función del receptor  $\beta$  de estrógenos<sup>(19)</sup>.

El número de años que una mujer inglesa espera vivir con salud considerada decente se ha estancado por primera vez debido a la creciente prevalencia de la demencia, según un informe del gobierno británico. Las mujeres británicas ahora tienen una esperanza de vida sana -número de años con buena salud- de 63,9 años, es decir, menos de los 64,1 años que disfrutaban entre 2009 y 2011. La enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia son ahora la principal causa de muerte entre las mujeres, que asciende a 15,8% de las muertes, y los expertos creen que el impacto de la enfermedad en dañar la esperanza de vida se ha duplicado en los últimos siete años. Se cree que las mujeres son desproporcionadamente afectadas por la demencia, en parte debido a razones genéticas, pero también porque pocas mueren de enfermedades relacionadas con el corazón a los 50 y 60 años. La esperanza total de vida al nacer es ahora 79,5 para hombres y 83,1 para las mujeres, lo que significa que las mujeres tendrán mala salud en una mayor proporción de su vida<sup>(20)</sup>.

#### ASPIRINA Y EL RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y CEREBROVASCULARES, MUERTE RELACIONADA AL CÁNCER

En un ensayo en el que asignaron al azar más de 12 000 adultos no diabéticos con múltiples factores de riesgo cardiovascular (CV) pero sin antecedentes de eventos CV, la aspirina a dosis de 100 mg diarios no redujo el riesgo a largo plazo de eventos CV o cerebrovasculares (muerte CV, infarto de miocardio, angina inestable, ictus o ataque isquémico transitorio). Tampoco redujo el riesgo de accidente cerebrovascular. Mas bien, la aspirina ingerida diariamente se asoció con sangrado gastrointestinal, aunque en menos de 1% en los dos grupos. Los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos también ocurrieron raramente<sup>(21)</sup>. En otros estudios, el uso de dosis bajas de aspirina



menopausal hormone therapy (MHT) during the study period (July 2005 and December 2012), compared with the Swedish female background population. MHT ever-use (all MHT, oestrogen-only MHT [E-MHT] and oestrogen plus progestin MHT [EP-MHT]) was obtained from the nationwide Prescribed Drug Registry. The standardized incidence ratio (SIR) of any cancer was 1.09 (95% CI: 1.07-1.11) following ever MHT, 1.04 for E-MHT and 1.14 for EP-MHT. The highest SIR was found for EP-MHT among users over 70 years old (SIR = 1.33, 95% CI: 1.26-1.40). The risk for invasive breast, endometrial or ovarian cancer combined was increased for any MHT (SIR = 1.31). The risk of invasive breast cancer was increased following MHT and increased with age for EP-MHT users. The risk of gastrointestinal cancers combined was decreased (SIR = 0.90), particularly the oesophagus, liver and colon. MHT, notably EP-MHT, was associated with a limited increase in overall cancer risk. The increased risk of female reproductive organ cancers was almost balanced by a decreased risk of gastrointestinal cancers<sup>(25)</sup>.

## REFERENCES

1. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(2):124-32. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835e0ef5.
2. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, Gonzalez-Medina D, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9947):980-1004. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60696-6.
3. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):366-73. doi: 10.1097/AOG.0000000000002114.
4. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. Causas genéricas directas de muerte materna. <https://image.slidesharecdn.com/1030morbi-mortalidadmaternoperinatalenelperu-120216005405-phpapp02/95/morbi-mortalidad-materno-perinatal-en-el-peru-ci-catsalud-15-728.jpg?cb=1329354586>.
5. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):203-12.
6. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from pre-eclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
7. Main EK, McCain CL, Morton CH, Holtby S, Lawton ES. Pregnancy-related mortality in California: causes, characteristics, and improvement opportunities.

como estrategia de prevención primaria en adultos mayores dio lugar a un riesgo significativamente mayor de hemorragia importante y no resultó en menor riesgo de enfermedad cardiovascular que el placebo<sup>(22)</sup>. Tampoco el uso de aspirina por personas mayores sanas prolongó la supervivencia sin discapacidad durante un período de 5 años, pero condujo a una mayor tasa de hemorragia mayor que el placebo<sup>(23)</sup>. En los adultos mayores aparentemente sanos que recibieron aspirina diaria se observó mayor mortalidad de toda causa que entre quienes recibieron placebo, lo que se atribuyó principalmente a muerte relacionada al cáncer. En el contexto de estudios anteriores, este resultado fue inesperado y debe ser interpretado con precaución<sup>(24)</sup>. Los médicos estamos avisados sobre el uso de la aspirina en la prevención de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares. Y estaremos vigilantes a los resultados de estudios que vinculan a la aspirina con la muerte relacionada al cáncer.

## TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA Y RIESGO DE CÁNCER

Un estudio de una cohorte de base poblacional sueca de todo el país incluyó las 290 186 mujeres de  $\geq 40$  años que habían utilizado terapia hormonal sistémica para la menopausia (THM) durante el período de estudio (julio de 2005 y diciembre de 2012), y las comparó con la población sueca femenina. El uso de THM en algún momento (todas las THMs, THM de estrógeno solo [THM-E] y de estrógeno más progestina [THM-EP]) se basó en el Registro de Medicamentos Prescritos en todo el país. La razón de incidencia estandarizada (RIE) de cualquier cáncer fue 1,09 (IC95%: 1,07 a 1,11) para quienes usaron la THM en algún momento, 1,04 para THM-E y 1,14 para THM-EP. La RIE más alta se encontró para THM-EP entre las usuarias de  $\geq 70$  años (RIE = 1,33, IC95%: 1,26 a 1,40). El riesgo combinado de cáncer invasivo de mama, ovario o endometrio aumentó con cualquier THM (RIE = 1,31). El riesgo de cáncer de mama invasivo aumentó con la THM e incrementó con la edad en las usuarias de THM-EP. El riesgo de cáncer gastrointestinal combinado disminuyó (RIE = 0,90), especialmente los de esófago, hígado y colon. En conclusión, la THM, y especialmente la THM-EP, se asoció con un aumento limitado en el riesgo de cáncer. El mayor riesgo de cáncer de los órganos del aparato reproductor femenino casi se equilibró con la disminución del riesgo del cáncer gastrointestinal<sup>(25)</sup>.





- Obstet Gynecol. 2015;125(4):938-47. doi: 10.1097/AOG.0000000000000746.
8. Pan ML, Chen L-R, Tsao H-M, Chen K-H. Risk of gestational hypertension-preeclampsia in women with preceding endometriosis: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181261. doi: 10.1371/journal.pone.0181261.
  9. Jessica A. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med*. 2018 Jul %; 379:32-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1802897.
  10. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, Mayer SA, Seifert SM, Vaidya D, Murphy JD, Argani C, O'Kelly A, York S, Ouyang P, Mukherjee M, Zakaria S. Acute cardiac effects of severe pre-eclampsia. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 72, 2018 Jul 3;72(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.048>.
  11. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM, Rich-Edwards JW. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):224-32. DOI: 10.7326/M17-2740.
  12. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ* 2018;362:k3478. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3478>.
  13. Butalia S, Audibert F, Cote AM, Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):526-31. doi: 10.1016/j.cjca.2018.02.021.
  14. Anello J, Feinberg BG, Heinegg J, Korngold Y, Lindsey R, Wojdylo C, Wong O. New Clinical Practice Guidelines, June 2018 Edition - Medscape - Jun 07, 2018. <https://reference.medscape.com/viewarticle/897693>.
  15. Hahn RA, Chang M-H, Parrish RG, Teutsch SM, Jones WK. Trends in mortality among females in the United States, 1900-2010: progress and challenges. *Prev Chronic Dis*. 2018;15(3):e30. doi: 10.5888/pcd15.170284.
  16. Dunneram Y, Greenwood DC, Burley VJ, Cade JE. Dietary intake and age at natural menopause: results from the UK Women's Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* Published Online First: 30 April 2018. doi: 10.1136/jech-2017-209887.
  17. Crandall CJ, Vasan S, LaCroix A, LeBoff MS, Cauley JA, Robbins JA, Jackson RD, Bauer DC. Bone turnover markers are not associated with hip fracture risk: a case-control study in the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res*. 2018 Jun 19. doi: 10.1002/jbmr.3471. [Epub ahead of print].
  18. Kostev K, Hadji P, Jacob L. Impact of osteoporosis on the risk of dementia in almost 60,000 patients followed in general practices in Germany. *J Alzheimers Dis*. 2018 Jul 21. doi: 10.3233/JAD-180569. [Epub ahead of print].
  19. Kuh D, Cooper R, Moore A, Richards M, Hardy R. Age at menopause and lifetime cognition. Findings from a British birth cohort study. *Neurology*. 2018 May 8; 90(19): e1673-e1681. doi: 10.1212/WNL.0000000000005486.
  20. Bodkin H. Women's healthy life expectancy stalled thanks to Alzheimer's disease. *The Telegraph*. 11 September 2018. <https://www.telegraph.co.uk/science/2018/09/10/womens-healthy-life-expectancy-stalled-thanks-alzheimers-disease/>.
  21. Stiles S. Daily aspirin fails to lower CV risk in long-term, Primary Prevention ARRIVE Trial. *Medscape*. Aug 26, 2018. <https://www.medscape.com/viewarticle/901208>.
  22. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al., for the ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. September 16, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819.
  23. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al., for the ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. September 16, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1800722.
  24. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al., for the ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. September 16, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1803955.
  25. Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami HO, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. 2017 Aug 4;84:60-68. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.012. [Epub ahead of print].

