Prevalencia, duración e impacto en la calidad de vida de mujeres de mediana edad, en un estudio multinacional de los síntomas vasomotores

Recibido para publicación: junio 17 de 2010. Revisado y aceptado: julio 12 de 2010

JUAN E. BLÜMEL, PETER CHEDRAUI, GERMÁN BARÓN, EMMA BELZÁRES, ASCANIO BENCOSME, ANDRÉS CALLE, LUIS DANCKERS, MARÍA T. ESPINOZA, DANIEL FLORES, GUSTAVO GÓMEZ, JOSÉ A. HERNÁNDEZ-BUENO, HUMBERTO IZAGUIRRE, PATRICIA LEÓN-LEÓN, SELVA LIMA, EDWARD MEZONES-HOLGUÍN, ÁLVARO MONTERROSA, DESIRE MOSTAJO, DAYSI NAVARRO, ELIANA OJEDA, WILLIAM ONATRA, MONIQUE ROYER, EDWIN SOTO, KONSTANTINOS TSEROTAS, SOLEDAD VALLEJO*

RESUMEN

Objetivo. Determinar la prevalencia, duración del impacto sobre la calidad de vida CDV, de los síntomas vasomotores (SVM) en mujeres de edad mediana usando una herramienta menopáusica validada.

Métodos. La Menopause Rating Scale (MRS) es un cuestionario que contiene datos personales y sociodemográficos y fue aplicada a mujeres entre 40 y 59 años en centros de atención de salud de 12 países latinoamericanos. El estado menopáusico fue definido usando los criterios de STRAW.

Resultados. Un total de 8.373 mujeres fueron estudiadas. Entre éstas, el promedio de edad fue 49,1±5,7 años: 48,8% fueron postmenopáusicas y 14,7% usaron TH. La prevalencia global de SVM de cualquier grado fue de 54,5%; la tasa de aumento de 37,1% en premenopausia a 58,9%; en perimenopausia ($p<0,0001$), con un pico de 68,5%; en menopausia temprana ($p<0,0001$) y disminuyó a 60,6% ($p<0,0001$) en menopausia tardía. Un 5,5% de las premenopáusicas tenían SVM severos, lo cual aumentó significativamente a 10,8% entre perimenopáusicas, con una meseta que se mantuvo hasta el estado posmenopáusico. Las usuarias de TH presentaron más síntomas (de cualquier grado) de SVM, que las no usuarias (58,6% vs. 53,8%, $p<0,001$); sin embargo, las usuarias de TH postmenopáusicas tempranas tenían significativamente menos SVM severos que las no usuarias (6,7% vs. 14,0%, respectivamente, $p<0,001$).

Igualmente la prevalencia de SVM severos de cualquier grado fue relacionada con mayor deterioro de la calidad de vida (mayor puntaje de MRS) (RR: 4,7, IC 95%, 4,1-5,3). Un primer modelo de regresión logística determino que los síntomas sicológicos severos (MRS) (RR: 4,29, IC 95% 3,60-5,10), problemas urogenitales (RR 2,12; IC 95% 1,79-2,52), bajo nivel educativo (RR 1,83, IC 95% 1,54-2,18), estado de peri/postmenopausia natural (RR 1,57; IC 95% 1,28-1,92), nuliparidad (RR 1,47, IC 95% 1,09-1,97) menopausia quirúrgica (RR 1,36; IC 95% 1,11-1,66) y vivir en elevada altitud, >2.500 mts (RR 1,21; IC 95%, 1,03-1,42) fueron factores de riesgo significativos para SVM severos, mientras la TH no lo fue (RR 0,74, IC 95%, 0,59-0,93). Un segundo modelo de regresión determinó que la menopausia quirúrgica, síntomas sicológicos

* *Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC).* Correspondence: Peter Chedraui MD, MSc - Instituto Para la Salud de la Mujer Vélez 616 y García Avilés PO Box 09-02000-70-A Guayaquil, Ecuador. E-mail: institutosaludmujer@gmail.com Telefax: + (5934) 252-6825.

y genitourinarios intensos y una historia de consulta siquiátrica fueron factores relacionados con las molestias de los SVM presentes en el estado de postmenopausia tardía (5 o más años).

Conclusiones. Mujeres latinoamericanas de edad mediana presentan una alta prevalencia de SVM hasta la postmenopausia tardía en relación con el deterioro de la calidad de vida. El uso de TH está relacionado con un riesgo menor de presentar SVM severos.

Palabras clave: síntomas vasomotores, Menopause Rating Scale (MRS), Latinoamérica.

ABSTRACT

Objective. To determine the prevalence, duration and impact over quality of life of vasomotor symptoms (VMS) in mid-aged women using a validated menopausal tool.

Methods. The Menopause Rating Scale (MRS) and an itemized questionnaire containing personal socio-demographic data was applied to women aged 40 to 59 years of 22 healthcare centers of 12 Latin American countries. Menopausal status was defined using STRAW criteria.

Results. A total of 8,373 women were studied of which mean age was 49.1±5.7 years, 48.8% were postmenopausal and 14.7% used HT. Overall prevalence of VMS of any degree was 54.5%; rate increased from 37.1% in premenopausal to 58.9% in perimenopausal ($p<0.0001$), peaking at 68.5% in early postmenopausal ($p<0.0001$) and decreasing to 60.6% ($p<0.0001$) in late postmenopausal women. A 5.5% of premenopausal women had severe VMS which significantly increased to 10.8% among perimenopausal ones, with a plateau maintained to the late postmenopausal stage. HT users presented more VMS (any degree) than non users (58.6% vs. 53.8%, $p<0.001$); however, early postmenopausal HT users significantly had less severe VMS than non users (6.7% vs. 14.0% respectively, $p<0001$).

Equally, severe VMS prevalence was lower in HT users with surgical menopause (users 9.0% vs. non users 16.1%, $p<0.001$). The presence of VMS of any degree was related to more impaired quality of life (higher total MRS score) [OR: 4.7, 95% CI: 4.1-5.3]. A first logistic regression model determined that severe psychological symptoms (MRS) [OR: 4.29, 95% CI:3.60-5.10], urogenital problems [OR: 2.12, 95% CI:1.79-2.52], lower educational level [OR: 1.83, 95% CI:1.54-2.18], natural peri/postmenopausal status [OR: 1.57, 95% CI:1.28-1.92], nulliparity [OR: 1.47, 95% CI:1.09-1.97], surgical menopause [OR: 1.36, 95% CI:1.11-1.66] and living at high altitude > 2,500 mts [OR: 1.21, 95% CI:1.03-1.42] were significant risk factor for severe VMS whereas HT was not [OR: 0.74, 95% CI:0.59-0.93]. A second regression model determined that surgical menopause, intense psychological and urogenital symptoms and a history of psychiatric consultation were factors related to bothersome VMS presenting into the late postmenopausal stage (5 or more years).

Conclusions. Latin American mid-aged women present a high VMS prevalence until the late postmenopause in relation to impaired quality of life. HT use is related to a lower risk of presenting severe VMS.

Key words: vasomotor symptoms, Menopause Rating Scale (MRS), Latin America.

Introducción

Cuando la mujer llega a la menopausia, puede presentar una cantidad de síntomas relacionados con la deficiencia estrogénica y/o el proceso de envejecimiento de por si. De acuerdo con el National Institute of Health (NIH), los fogajes, sudoraciones nocturnas y la sequedad vaginal son considerados los síntomas más claramente relacionados con la menopausia[1]. Después de analizar siete estudios que miden los síntomas climatéricos por medio de técnicas psicométricas, Greene y col[2] concluyen que los síntomas vasomotores (SVM), fogajes y sudoraciones noc-

turnas, constituyen un grupo de síntomas independientes típicos de este estado de la edad reproductiva de la mujer. Más evidencia asociando los SVM con la menopausia e hipoestrogenismo se derivan de importantes estudios clínicos, demostrando la mejoría de los síntomas después de tratamiento estrogénico[3]. Determinar la prevalencia y duración de los SVM es de mayor importancia puesto que estos significativamente afectan la calidad de vida[4].

Más aún, ellos parecen ser un marcador de riesgo significativo de enfermedad crónica tal como la osteoporosis[5] y enfermedad cardiovascular[6]. Un meta-análisis reciente, orientado a medir la prevalencia y la duración de SVM, encontró que dos años antes de la menopausia, 13,9% de las mujeres premenopáusicas presentan SVM, con un pico de 55,7% y un nivel inferior a 28,9%, uno y cinco años respectivamente, después del inicio de la menopausia[7]. Sin embargo estos hallazgos parecen ser opacados por cuestiones metodológicas: Los criterios de inclusión de los SVN (severo o de cualquier grado), uso de terapia hormonal (TH), menopausia quirúrgica y diferencias en el seguimiento dentro del estado postmenopáusico, para mencionar algunas. Las mujeres con menopausia quirúrgica reportan síntomas severos[8]. Por lo tanto ya hay un sesgo evidente. La NIH considera que se necesita más investigación para definir la historia natural de los síntomas menopáusicos y por lo tanto diseñar e implementar políticas de salud publica[1].

Reportes previos sugieren que los síntomas climatéricos entre mujeres latinoamericanas son más severos que en otras poblaciones. Chedarui y col.[9], en el estudio multicéntrico de Redling IV, encontraron que el puntaje MRS (Menopause Rating Store) fue mayor que los reportados en mujeres europeas y norteamericanas. Los resultados del SWAN (Study of Women´ Health Across de Nation) presentan una tendencia similar, como se demostró en mujeres hispanas de USA, junto con afrodescendientes, que presentan un aumento de los SVM[10]. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia, duración e impacto de la calidad de vida de los SVM en mujeres latinoamericanas de edad mediana, usando una variedad de herramientas menopáusicas.

Métodos

Participantes: un estudio seccionado cruzado previo fue llevado a cabo entre mujeres de edad mediana reclutadas en 22 centros de 18 ciudades, con una población de al menos 500.000 habitantes, en 12 países latinoamericanos. Los aspectos metodológicos y los detalles del estudio original han sido publicados en otra parte previamente[9,11]. Brevemente, mujeres hispanas sanas entre 40 a 59 años fueron incluidas. El estadio de salud sano se definió de acuerdo con el Nacional Center for Health Statistics como aquel compatible con la realización de los deberes rutinarios diarios[12]. El manuscrito se dirige específicamente a presentar los datos de SVM

Las mujeres que llenan los criterios de inclusión fueron informadas acerca de la investigación y su propósito y se les pidió diligenciar el cuestionario general de MRS después del consentimiento de su participación, de acuerdo con la declaración de Helsinki[13]. El protocolo de investigación del estudio original (Redling IV) como el segundo sub-análisis fue revisado y aprobado por el comité de bioética de la fundación PROSAM de Chile, en Santiago de Chile. Usando el programa estadístico (EPI INFO 6,04) se calculó una mínima muestra de 380 por centro, considerando que cada centro cubría una población estimada de 50.000 mujeres[14] y asumiendo que 50% de la población encuestada podría presentar SVM[7] con un deseado 5% de precisión y un intervalo de confidencia de 95%.

Variables incluidas en el cuestionario general

Datos generales

Para recolectar todos los datos se construyó y validó previamente un cuestionario itemizado en 50 mujeres, antes de la presentación en los centros latinoamericanos afiliados (Redling)[15] participantes en el estudio Redling IV, intentando medir originalmente calidad de vida y factores relacionados con su trastorno, en mujeres de mediana edad.

Variables femeninas

Las siguientes variables se recolectaron: edad (años), nivel educativo (expresado en años de

escolaridad), paridad, estatus menopáusico (peri, y postmenopausia), años de estatus postmenopáusico, menopausia quirúrgica (si/no), estado marital, estatus sexual de las últimas 4 semanas (activa o inactiva), acceso a servicio de salud (gratis - costo mínimo –<25% de la tarifa de consulta privada– o paga –pagando más del costo mínimo–. Estilo de vida y otros factores personales incluidos en esta sección fueron: hábito de fumar, asistencia a la iglesia, historia de abuso sexual (violación) compañero actual. Asistencia médica y uso de droga incluyó: tasa de mujeres buscando asistencia siquiátrica así como el uso de drogas psicotrópicas, anticonceptivos y terapias alternativas de TH para la menopausia. Un número de código (ciudad y país) se asignó a cada participante del centro de Redling. Las ciudades también fueron codificadas de acuerdo con su localización: altura sobre el nivel de mar (>2.500 metros) y temperatura: caliente (promedio diario máximo de temperatura >30°C) Nivel de educación insuficiente se consideró como menos de 12 años de estudio[13].

Definiciones de estado menopáusico

El estado menopáusico fue definido de acuerdo con el criterio de STRAW: premenopausia (mujeres con ciclos regulares); perimenopausia (irregularidades > 7 días de su ciclo normal); y postmenopausia (amenorrea en los últimos 12 meses). La última fase se dividió en postmenopausia temprana (14 años desde la menopausia) y postmenopausia tardía (= 5 años)[16].

Menopausia quirúrgica fue definida como mujeres con histerectomía con ooforectomía bilateral. Menopausia prematura se definió como la ocurrida antes de los 40 años de edad, de acuerdo con la terminología de la IMS.

La escala de menopausia (MRS)

El presente estudio uso la versión en español de la MRS[17], un instrumento para medir la calidad de salud, o relacionado con la salud. La herramienta mide la presencia e intensidad de once puntos o síntomas y se divide en tres subescalas: a. somática: fogajes, molestia cardiaca, problemas de sueño y problemas de músculos y articulaciones (ítems de 1 y 11 respectivamente); b. sicológicos: depresión, irritabilidad, ansiedad y cansancio físico y mental ítems 4-7 respectivamente); c. urogenital: problemas sexuales, de vejiga, o de vagina (ítems de 8-10), respectivamente) Cada ítem puede valorarse subjetivamente de 0 (no presente) a 4 (1= leve; 2= moderado; 3= severo; 4: muy severo). Por un individuo en particular, el puntaje total por cada subescala es la suma de cada ítem contenido en la subescala. El puntaje MRS total es la suma de los puntajes obtenidos en cada subescala. Los ítems pueden ser presentados individualmente como puntajes (promedio y desviaciones estándar) o porcentajes (%). Por lo tanto los puntajes de 8 (vasomotor), 6 (sicológicos), 3 (urogenital) y 16 (MRS total) son considerados severos e indicativos de compromiso severo de la calidad de vida[18]. SVM se definieron como la herramienta del MRS (ítem 1), mujeres que presentan fogajes/ o episodios de sudoración. Como son pocos los estudios que han reportado resultados para síntomas aislados, no se intentó individualizar los SVM. Para propósitos de comparación, las mujeres con SVM se dividieron en dos grupos: "cualquier grado" (MRS ítems 1 puntaje =), y "síntomas molestos o severos" (puntaje SVM = 3)[19]. El MSR ha sido traducido a 27 idiomas[20] y validado en España[21,22].

Análisis estadístico

El análisis fue realizado utilizando el programa EPI_INFO 3.5.1 (Centers for Disease Control, Atlanta, Ga., USA; World Health Organization, Basel, Switzerland, 2008). Los datos son presentados como promedios ± desviaciones estándares o porcentajes (Intervalos de Confidencia del 95%). Los porcentajes fueron comparados con el de Chi-cuadrado y las medias con el Students, ANOVA o el test de Mann Whitney, de acuerdo con la homogenicidad de las medidas de varianza determinadas en el test de Bartlett. Se realizó un análisis de regresión logística para la medida simultánea de varias variables que influencien la prevalencia de SVM molestos/severos y su duración en el estado postmenopáusico. Dos modelos independientes se generaron. Para el primero (prevalencia), el puntaje de SVM se registro en una variable binaria (dependiente): molestos= 1 (puntaje 3 o más) y no molestos= 0 (puntaje menor de 3). Para el segundo modelo (duración) sólo las

mujeres postmenopáusicas tardías fueron incluidas en el análisis.

Se incluyeron variables independientes en el modelo de regresión: ciudad de clima caliente (máxima promedio por día >30°C, altura de la ciudad (>2.500 metros sobre el nivel del mar), acceso a salud gratis (sí/no), edad mayor (= 50 años en promedio), alta paridad (= 2, promedio), baja escolaridad (< = 12 años), puntaje MRS severo (sí/no), estado marital (casado o no) estado postmenopáusico (sí/no), menopausia quirúrgica (sí/no) fumadora actual (sí/no), uso de medicación (anticonceptivos, TH/alternativa para menopausia, drogas siquiátricas), historia de violación (sí/no), ida a la iglesia (sí/no) y asistencia actual al siquiatra (sí/no). La entrada de las variables al modelo fue considerada con un 20% de nivel de significancia y procedimiento realizado. Un valor p de < 0,05 fue considerado estadísticamente significante.

Resultados

Durante el período del estudio un total de 8.394 mujeres, quienes llenaron los criterios de inclusión, invitadas a participar fueron reclutadas en 22 centros de 12 países latinoamericanos. Del total, 21 participantes fueron excluidas por no tener los datos completos dejando 8.373 entrevistas para análisis estadístico. Un total de 32% de las mujeres encuestadas vivían en ciudades de elevada altitud. El promedio de edad de las participantes fue de 49,1±5,7 años, con promedio de nivel educativo de 11,6±4,4 años, 56,2% accedían al sistema de salud gratuitamente, 17,4% fumaban, 14,7% usaban TH y 48,8% eran postmenopáusicas. Uno puede observar que las mujeres con SVM de algún grado, comparadas con las que no tenían, eran mayores, menos educadas, tenían mayor paridad, predominantemente peri o postmenopáusicas, eran sexualmente menos activas, y con frecuente consulta al siquiatra, usaban TH o alternativas y vivían en ciudades de elevada altitud. La tasa de mujeres con un compañero actual, usando drogas siquiátricas o con historia de abuso sexual no diferían entre los grupos.

Un 54,5% de todas las mujeres presentaron SVM de cualquier grado (n 4.567); la tasa aumentó de 37,1% en la premenopausia a 56,9% en la perimenopausia (p< 0,0001), máximo a 68,5% entre menopáusicas tempranas (p< 0,0001) y disminuyendo a 60,6% en la menopausia tardía (p<0,0001). De las 4.070 mujeres postmenopáusicas estudiadas, 371 (9,1%) tenían 10 a 15 años de postmenopausia, 63,6% de ellas aun presentaban SVM. Un 9,6% de todas la mujeres encuestadas presentaban SVM molestos o severos; 5,5% se observaron en las premenopáusicas. Esta tasa se duplicó entre las perimenopáusicas y alcanzó una meseta hasta el estado postmenopáusico tardío.

Un total de 1.230 (14,7%) de las mujeres fueron usuarias de TH al momento de la cirugía; interesante la prevalencia de SVM fue mayor en este grupo que en no usuarias de TH (58,6% vs. 53,8% respectivamente, p<0,001). La prevalencia de SVM entre usuarias de TH no varió entre estados menopáusicos; contrario a esto, entre las no usuarias de TH, la prevalencia de SVM aumentó de 36,3% (premenopáusicas) a 58,5% (perimenopáusicas) y luego a 71,4% en la postmenopausia temprana mientras cayó a 61,6% en la postmenopausia tardía. La diferencia más notable en la prevalencia de SVM entre usuarias y no usuarias de TH puede ser: premenopáusicas (55,9% vs. 36,3%, respectivamente, p<0,001) y mujeres postmenopáusicas tempranas (59,3% vs. 71,4%, respectivamente, p<0,0001). Cuando la severidad de los síntomas se tomó en cuenta los resultados difirieron. La tasa de mujeres con síntomas severos fueron similares entre usuarias y no usuarias de TH (8,8% vs. 9,8%, respectivamente, NS), aunque postmenopáusicas tempranas usuarias de TH mostraron SVM severos en menor grado con respecto a las no usuarias de TH (6,7% vs. 14,0% respectivamente, p<0,001). El uso de TH fue significativamente mayor en mujeres con menopausia quirúrgica respecto de las de menopausia natural (29,2% vs. 12,3%, respectivamente, p<0,0001).

La prevalencia de SVM (cualquier grado) fue mayor entre las mujeres menopáusicas quirúrgicas independiente del uso de TH. La prevalencia de SVM severos fue similar entre las mujeres con menopausia natural independientemente del uso de TH (no usuarias 8,9% vs. usuarias 8,8%, NS); la prevalencia de SVM severos fue significativamente menor en las menopáusicas

quirúrgicas usuarias de TH (no usuaria 16.1% vs. usuarias, 9,0%, p<0,001). La prevalencia de SVM y la severidad no difirieron entre las mujeres con o sin menopausia prematura.

La prevalencia y otros síntomas menopáusicos en mujeres con SVM se presentan con molestia cardiaca (RR: 5,24; IC 95%: 4,75-5,78), seguida de ánimo depresivo (RR: 4,26; IC 95%: 3,87-468), problemas de sueño (RR: 4,14, IC 95%: 3.77.4.55) y problemas sexuales (RR: 3,96, IC 95%: 3,60-4,35 fueron relacionados fuertemente con SVM.

Como las mujeres con SVM concomitantemente presentan otros síntomas en una tasa más alta, el deterioro de la calidad de vida también aumenta. La severidad de los SVM y el riesgo de deterioro severo de la calidad de vida (puntajes de MRS totales o en subescalas). Se puede observar en que la prevalencia de SVM (cualquier grado) aumenta de tres a cinco veces los síntomas somáticos, sicológicos y urogenitales solos o en conjunto con deterioro de la calidad de vida (los puntajes más altos).

El deterioro de la calidad de vida, en relación con los puntajes MRS más altos, en total o en subescalas, se aumentan significativamente si las mujeres presentan SVM más intensos: sobre 20 veces (MRS total) y 25 veces en relación con los síntomas somáticos, 12.8 con los sicológicos y 8.6 veces para los urogenitales.

Los factores de riesgo relacionados con la presencia de SVM más intensos se detectan usando la regresión logística. Puntajes severos de MRS sicológico y urogenital, bajo nivel educativo, estado peri-posmenopáusico, nuliparidad, menopausia quirúrgica y vivir en elevadas altitudes fueron factores de riesgo significativos para la presencia de SVM severos, mientras que el uso de TH no lo fue. La edad, el uso de anticonceptivos orales, las terapias menopáusicas alternativas, el uso de drogas psicotrópicas, la consulta al siquiatra, el uso de tabaco, y la temperatura de la ciudad (máximo promedio diario de temperatura sobre 30°C) no se relacionaron con SVM más intensos.

Un segundo modelo de regresión encontró que mujeres con mayores puntajes MSR sicológicos y urogenitales (RR 3,65, IC 95% 2,68-4,97 y RR 2,50, IC 95%, 1,84-3,41 respectivamente), una historia de consulta siquiátrica (RR 1,48, IC 95% 1,05-2,09) e historia de menopausia quirúrgica (RR 1,42, IC 95%, 1,07-1,89) fueron factores relacionados con la presencia de SVM en la fase postmenopáusica tardía.

Discusión

La prevalencia de SVM fue alta las presentes series. Comparando nuestros datos con los de un meta-análisis que describe la prevalencia de SVM en las diferentes fases del climaterio[7], en la premenopausia nuestro estudio encontró 37.1 de presencia de SVM; en el meta-análisis fue sólo de 13,9%. En la perimenopausia en ambos estudios fue similar (58,9 vs. 55,7, respectivamente. Nuestras postmenopáusicas tempranas presentaron una mayor prevalencia (60,6% vs. 28,9%). Esta diferencia se mantiene aún 12 años después de la menopausia, mientras en el meta-análisis sólo 10% de las mujeres aún presentaban SVM. Nuestros resultados, indicando que la mujeres latinoamericanas presentan una prevalencia más alta de SVM que otras poblaciones étnicas, está de acuerdo con los reportes relacionados con mujeres hispanas, como los estudios de Redling y SWAM[9,10].

Schnatz y col.[23] han reportado que las mujeres hispanas que viven en USA tienen síntomas menopáusicos más intensos que las de las caucásicas; esta diferencia permanece después de ajustarse por nivel socioeconómico, sugiriendo, por lo tanto, que la etnicidad puede ser un factor de riesgo independiente de predicción de intensidad de los síntomas. Nosotros recientemente hemos reportado datos que sugieren que el origen indígena de las mujeres latinoamericanas puede ser un factor relacionado con la intensidad de los síntomas menopáusicos vistos en ellas.[24] Puede ser interesante analizar si hay polimorfismo en el receptor de estrógenos en la población latinoamericana y asociación de raza o etnicidad específica con síntomas vasomotores. El genotipo CYP1B1 ns1056836 GC en mujeres afroamericanas ha sido relacionado con un menor riesgo de SVM severos, mientras en las mujeres de china la relación se observa con el genotipo CYP1A1 ns 2606345[25]. A pesar de esta información se necesita más investigación en nuestra población antes de sacar conclusiones

definitivas en relación con etnicidad y síntomas menopáusicos severos.

Las diferencias metodológicas usadas en cada investigación y las características de la población estudiada son temas clave para tener en cuenta cuando se compara la prevalencia de los SVM. Indudablemente algunos estudios incluyeron mujeres usando TH, y otros no; otros solamente analizaron mujeres con menopausia natural. También se pueden ver diferencias cuando vienen de un estudio seccionado cruzado o longitudinal, el primero, con recurrentes sesgos; los últimos, sujetos a elevadas tasas de abandono y la selección y adherencia de participantes más sintomáticas. Para destacar esta diversidad hay un meta-análisis reportado por Politi y colegas[7] que realiza una revisión comprensiva de literatura de Medline con el fin de revisar todos los estudios de habla inglesa que contengan información sobre prevalencia de SVM en la transición menopáusica. Un total de 410 estudios fueron inicialmente identificados, y solo 10 llenaron totalmente los criterios de inclusión. De estos 10, 6 reportaron SVM en relación con años desde la menopausia; 4 reportaron síntomas basados en estado STRAW; sólo uno reportó el antecedente étnico o racial de las participantes; 4 reportaron síntomas durante las últimas dos semanas; 2 reportaron SVM durante el último año; y uno reportó síntomas en el mes anterior, 3 reportaron síntomas basados en los niveles de severidad. Por esta razón, en el análisis de prevalencia de SVM varían las etnicidades en el estudio SWAN. Crawford y col.[26] concluyeron que se debía hacer una nueva investigación con el protocolo de estudio con el fin de comparar adecuadamente los diferentes grupos étnicos. La prevalencia de SVM encontrada en este estudio es muy similar al 56% encontrado en el caso ecuatoriano en un grupo de estudio similar usando el MSR[27].

El presente estudio encontró que la mujer latinoamericana aún presenta SVM en una alta tasa en la menopausia tardía (60,6%). Nuestros hallazgos en relación con la duración de SVM están de acuerdo con el estudio sueco demostrando que una tercera parte de mujeres a los 60 años aún presentan SVM[28]. El estudio sueco incluyó usuarias de TH, 80% de las cuales consideró un tratamiento efectivo para los SVM; indirectamente puntualizan el hecho de que sin TH la prevalencia de SVM podría ser mayor. En este mismo sentido son los hallazgos Col y colaboradores[29] quienes siguieron a 205 mujeres por 13 años y concluyeron que la duración promedio de SVM molestos es de más de 5 años. Un periodo sustancialmente más largo de los que han sido previamente reportados. En este estudio es importante mencionar el hecho de que las mujeres con TH o usuarias de anticonceptivos como las que tenían SVM al inicio del estudio no fueron incluidas; más aún, mujeres estudiadas, comparadas con otras que no quisieron participar, eran mayores, tenían mejor estado de salud, mayor nivel educacional y eran síquicamente más activas. Puesto que las mujeres en el estudio de Col tenían menos riesgo de SVM, como todos los síntomas mencionados anteriormente, han sido relacionadas con menos SVM[30,31]. A pesar de las limitaciones del estudio se debe resaltar una mayor duración de los SVM versus la percibida por la comunidad médica[32,33].

La mayor duración de los SVM es un gran problema que no sólo es la implicación en la calidad de vida, sino la relacionada con el aumento del riesgo cardiovascular, los SVM se relacionan con un riesgo más alto de calcificaciones en la aorta, específicamente entre las usuarias de TH[34]. Sin duda, como lo dice la NIH, se necesita más investigación para aclarar la historia natural de los SVM[1].

Los SVM son la mayor razón para el uso de TH entre las mujeres menopáusicas[35]. Sin embargo, el presente estudio encontró que las usuarias de TH presentaban SVM en una tasa mayor comparada con la de no usuarias de TH. Esta tendencia ha sido reportada por otros en EUA[36,37], Brazil[38] y Corea[39]. Este hallazgo podría explicarse con eficacia incompleta de TH para aliviar los síntomas, o uso intermitente; algunas mujeres retomaron TH y siempre reportaron SVM o quienes tomaron y han podido tener SVM más severo y prolongados[40]. Indudablemente, Fentiman y col.[41] han reportado que más del 70% de las mujeres SVM con severidad, por encima de la mediana, han usado TH. Nuestro estudio encontró que entre las no usuarias de TH, aquellas con menopausia quirúrgica tenían SVM severos (16,1% vs. 8,9%) y usuarias

de TH (29,2 vs. 12,3%) en una tasa más alta que la de mujeres con menopausia natural. Pero si nuestras mujeres con menopausia quirúrgica son usuarias de TH, la prevalencia de sintomatología vasomotora es igual a la de las mujeres con menopausia natural (9,0% vs. 8,8%). Podríamos concluir al respecto señalando que la aparente ausencia de respuesta de los SVM a la TH en los estudios epidemiológicos transversales parece deberse a que las usuarias de hormonas son las mujeres que presentan síntomas más severos.

Otra observación interesante del presente estudio fue el hallazgo de mayor prevalencia de otros síntomas menopáusicos entre aquellas mujeres con SVM. Indudablemente, molestia cardiaca, ánimo depresivo, problemas de sueño y problemas sexuales estuvieron más relacionados con SVM. Esta asociación ha sido reportada previamente[42,43] incluso en mujeres premenopáusicas[44], sugiriendo que esos síntomas pueden tener un origen etiopatogénico común. Como apoyo de esto están las observaciones de Murphy y col.[45] que relacionan la alta temperatura corporal con pobre calidad del sueño, y relacionan ambos síntomas con bajos niveles de estradiol y altos niveles de gonadotropinas[45]. Bajos niveles de estradiol no sólo afectan el centro hipotalámico regulador de temperatura sino también las vías serotoninérgicas y noradrinérgicas[46]. Por lo tanto no es sorprendente que mujeres con SVM tengan concomitantemente una mayor tasa de síntomas sicológicos y mayor uso de drogas que modulan neurotransmisión, como los inhibidores de recaptación selectivos de serotonina (SSRIs) e inhibidores de serotonina-noradrenalina (SNRIs), útiles en el tratamiento de los llamados 'síntomas escondidos' de la menopausia: cambios de ánimo, trastornos del sueño y quejas somáticas[47].

Por lo tanto se debe enfatizar que los SVM perse o aquellos que se presentan concomitantemente deben ser considerados como marcadores de deterioro de la calidad de vida. En la presente investigación mujeres con SVM tenían cinco veces más riesgo de presentar deterioro de la calidad de vida, definida como mayores puntajes de MSR (total y subescalas), si los SVM eran severos este riesgo fue aun mayor. De acuerdo con nuestros datos, están los datos de Williams y col.[48], quienes reportan que los fogajes afectaron trabajo (46%), actividades sociales (44,4%), actividades lúdicas (47,6%), sueño (82%), ánimo (62,6%), concentración (69%), actividad sexual (40,9%), nivel total de energía (63,3%) y calidad total de vida (69,3%)[48].

Así, los SVM deben ser vistos como indicadores relevantes de salud femenina que requieren tratamiento[3].

El presente estudio encontró que síntomas sicológicos severos se relacionaron como factores de riesgo para SVM más severos. En apoyo de esto esta el hecho de que mujeres con síntomas depresivos moderados/severos reportan casi el doble de SVM[49]. Por otra parte, mujeres que experimentan más SVM molestos reportan ansiedad y/o depresión con mayor frecuencia[50]. El estudio SWAN encontró que los desórdenes del ánimo se relacionan con fogajes molestos[42]. Más interesante, fogajes y síntomas depresivos se presentan en la transición menopáusica en mujeres que no habían tenido previamente esos síntomas; además, los síntomas depresivos pueden preceder a los fogajes[51]. Por lo tanto, los trastornos de ánimo en la fase premenopáusica pueden ser marcadores predictivos de subsecuente presentación de SVM.

Síntomas urogenitales severos se relacionaron también como factores de riesgo para SVM más severos en nuestra serie. Sin embargo, esta asociación puede probablemente reflejar el hecho de que ambos síntomas comparten una misma causa etiológica (desbalance hormonal). Esto se apoya en los hallazgos de Woods y col.[52] quienes correlacionan los niveles hormonales y severidad de los síntomas y encuentran que los SVM y la sequedad vaginal están relacionados directamente con los niveles de FSH.

El estado peri/posmenopáusico se relacionó con la presencia de más SVM molestos. Sin embargo, este factor no fue tan fuerte como la presencia de síntomas sicológicos y urogenitales, tal vez debido al hecho de que cerca del 40% de nuestras mujeres premenopáusicas estudiadas también presentaban SVM. Una asociación más fuerte entre el estatus menopáusico y los fogajes (RR 8,6) y sudoraciones nocturnas (RR, 5) se reportó en mujeres australianas[53]. El estudio francés GAZEL también encontró que mujeres

perimenopáusicas tuvieron más tendencia a reportar fogajes que las premenopáusicas (RR 2,63)[43]. Con relación a la menopausia quirúrgica y coincidiendo con otras publicaciones[8,54,55]. En nuestro estudio también encontramos que esta condición se asociaba con un mayor riesgo de presentar síntomas vasomotores severos. Esto se puede relacionar con que la tasa de usuarias de TH es dos veces mayor en las mujeres menopáusicas quirúrgicas que en las menopáusicas naturales.

El bajo nivel educativo también fue un factor de riesgo relacionado con SVM más intensos. Resultados similares han sido reportados por otros[56]. Esta asociación puede trascender diferentes antecedentes étnicos, como los de las mujeres asiáticas[57] y españolas[58]. El nivel educativo entre mujeres latinoamericanas se podría relacionar con estatus de bajo nivel socioeconómico, una situación relacionada con inicio de menopausia temprana[59], obesidad y estilos de vida no saludables[60]. Y todos estos factores podrían influir en síntomas climatéricos más intensos.

Las mujeres que viven en ciudades localizadas por encima de 2.500 metros de altura sobre el nivel del mar constituyen más de un tercio. Un análisis de regresión encontró que esta condición fue también un factor relacionado con SVM más intensos. Una posible explicación se puede encontrar en un estudio[41] de quienes observaron saturación baja de nivel de oxígeno en quienes viven en elevadas altitudes una vez han alcanzado la menopausia. Esto se ha correlacionado con más bajos niveles de estradiol y tal vez explique la procedencia del síntoma el cual es más intenso. Pocos estudios han correlacionado SVM con elevadas altitudes. Un pequeño estudio ha incluido 58 mujeres eslovenias concluyendo que la frecuencia de SVM es similar en aquellas que viven en los valles o en elevadas altitudes. Sin embargo, este estudio consideró como elevada altitud ciudades localizadas a 1.000 metros por encima del nivel del mar, un límite mucho menor que el definido en otros estudios. Chedraui y col.[27] recientemente reportaron que mujeres ecuatorianas que viven en elevadas altitudes presenta fogajes más frecuentemente que aquellas que viven en la costa, aunque las últimas presentaban más severidad.

Análisis de regresión logística determinaron el uso de TH como un factor relacionado con SVM menos intensos, a pesar del hecho de que un análisis invariable no lo hizo. Esto claramente enfatiza la necesidad de realizar enfoques estadísticos apropiados cuando se analizan los datos. Nuestros hallazgos están de acuerdo con los de varios estudios, demostrando la efectividad del tratamiento de los SVM con TH[3].

En el presente estudio el clima no se encontró como un factor de SVM más intensos. Sin embargo, un estudio reciente que incluyó mas de 54 fuentes encontró que las mujeres reportaban menos fogajes en temperaturas calientes y la diferencia entre más cálido y más frío fue también un predictor significativo[62]. En otro estudio, el clima más caliente fue relacionado con fogajes más intensos[27].

El hábito de fumar tampoco se encontró como un factor de riesgo de SVM más intensos. Al contrario, una revisión reciente de Cochrane[63] reportó una relación directa entre fogajes y número de cigarrillos fumados. El hábito de fumar entre mujeres latinoamericanas de edad media ha sido reportado como bajo[59].

Pocos estudios han medido el riesgo entre factores para molestos SVM presentes, prolongados y persistentes. Después de cinco años de menopausia[26] encontraron que mayor actividad física (o simplemente actividad física) adelantan el inicio de los SVM y el bajo ánimo relacionado con la mayor duración de los SVM (intensos o de cualquier grado) Nuestro modelo de regresión encontró que altos puntajes MSR sicológicos o urogenitales y una historia de consulta siquiátrica y menopausia quirúrgica fueron factores relacionados con la presencia, persistencia y prolongación en la fase de la menopausia tardía. Nuestros hallazgos parece que complementan los de Col y col.; más aún ambos estudios encontraron que los síntomas depresivos predicen una mayor duración de SVM molestos en el estado postmenopáusico.

Como limitaciones del presente estudio se podrían mencionar su diseño de observación seccionado cruzado; puesto que la naturaleza causal de cada relación no se puede asumir. Idealmente el estudio debe ser longitudinal; sin embargo, su larga duración puede aumentar la

pérdida de la tasa de seguimiento. Variables secundarias como actividad física o composición corporal, factores que se conocen aumentan los SVM no se tuvieron en cuenta.

En conclusión el presente estudio confirmó nuestras observaciones anteriores que sugerían que las mujeres latinoamericanas de edad mediana presentan mayor prevalencia de SVM cuando se comparan con mujeres de otra base étnica. Sin embargo, las diferencias metodológicas usadas de estudio a estudio hacen difícil sacar conclusiones definitivas. A la luz de los hechos, la prevalencia de los SVM se encontró alta en este estudio, con deterioro severo de la calidad de vida. La diseminación de estos resultados a la comunidad médica debe ser estimulada para mejorar los cuidados de salud.

Apéndice A. Lista de países e investigadores

Argentina: Monique Royer; *Bolivia*: Maria T. Espinoza, Desire Mostajo, Edwin Soto; *Chile*: Juan E. Blümel, Daniel Flores, Soledad Vallejo; *Colombia*: Germán Barón, Gustavo Gómez, Álvaro Monterrosa, William Onatra; *Cuba*: Daysi Navarro; *Ecuador*: Peter Chedraui, Andrés Calle, Patricia León-León; *México*: José A. Hernández-Bueno; *Panamá*: Konstantinos Tserotas; *Perú*: Luis Danckers, Eliana Ojeda, Humberto Izaguirre, Edward Mezones-Holguín; *Uruguay*: Selva Lima; *Venezuela*: Emma Belzares; *República Dominicana:* Ascanio Bencosme.

Referencias

1. NIH State of the Science Conference. Statement on Management of Menopause Related Symptoms. *NIH Consens State Sci Statements* 2005;22(1)1-38.
2. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998;29:25-31.
3. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002978.
4. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, Schocken M. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:860-869.
5. Crandall CJ, Zheng Y, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM, Greendale GA. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 2009;16:239-246.
6. 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.
7. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:1507-1513.
8. Benshushan A, Rojansky N, Chaviv M, Arbel-Alon S, Benmeir A, Imbar T, Brzezinski A. Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Climacteric* 2009;12:404-409.
9. Chedraui P, Blümel JE, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Impaired quality of life among middle aged women: A multicentre Latin American study. *Maturitas* 2008;61:323-329.
10. Green R, Santoro N. Menopausal symptoms and ethnicity: the Study of Women's Health Across the Nation. *Womens Health (Lond Engl)* 2009;5:127-133.
11. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139-1148.
12. Brett KM, Chong Y. Hormone Replacement Therapy: Knowledge and Use in the States Unites. Hyattsville, Maryland: *National Center for Health Statistics*. 2001.
13. Word Medical Association. Declaration of Helsinki. *JAMA* 1997;277:925-926.
14. CEPAL-ECLAC. Statistical yearbook for Latin America and the Caribbean. Santiago, Chile: United Nations; 2003.
15. CEPAL. Panorama Social de América Latina. Santiago, Chile: CEPAL;2003;66.
16. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-272.

17. Heinemman K, Ruebig A, Potthof P. The menopause rating scale(MRS): A methodological review. *Qual Life Res* 2004;2:45.

18. http://www.menopause-rating-scale.info/documents/Ref_Values_CountrGr.pdf [accessed 22.04.10]

19. http://www.menopause-rating-scale.info/documents/MRS_English.pdf [accessed 22.04.10].

20. http://www.menopause-rating-scale.info/languages.htm.

21. Aedo S, Porcile A, Irribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una poblacion Chilena de mujeres saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:402-409.

22. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas* 2007; 57:271-278.

23. Schnatz PF, Serra J, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Menopausal symptoms in Hispanic women and the role of socioeconomic factors. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:187-193.

24. Ojeda E, Monterrosa A, Blümel JE, Escobar-López J, Chedraui P. Severe menopausal symptoms in mid-aged Latin American women can be related to their indigenous ethnic component. *Climacteric*; 2010 Mar 1. [Epub ahead of print].

25. Crandall CJ, Crawford SL, Gold EB. Vasomotor symptom prevalence is associated with polymorphisms in sex steroid-metabolizing enzymes and receptors. *Am J Med* 2006;119(9 Suppl 1):S52-S60.

26. Crawford SL. The roles of biologic and nonbiologic factors in cultural differences in vasomotor symptoms measured by surveys. *Menopause* 2007;14:725-733.

27. Chedraui P, Aguirre W, Calle A, Hidalgo L, León-León P, Miranda O, et al. Risk factors related to the presence and severity of hot flushes in mid-aged Ecuadorian women. *Maturitas* 2010;65:378-382.

28. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes. *Menopause* 2002;9:156-161.

29. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009;16:453-457.

30. Pérez JA, Garcia FC, Palacios S, Pérez M. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas* 2009;62:30-36.

31. Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, Macarthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 2009;63:176-180.

32. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hormone therapy [executive summary]. *Obstet Gynecol* 2004;104:1S/129S.

33. The North American Menopause Society. Treatment of menopauseassociated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11-33.

34. Thurston RC, Kuller LH, Edmundowicz D, Matthews KA. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:256-261.

35. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351-358.

36. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, Kagawa-Singer M. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001;52:345-56.

37. Smith-DiJulio K, Percival DB, Woods NF, Tao EY, Mitchell ES. Hot flash severity in hormone therapy users/nonusers across the menopausal transition. *Maturitas* 2007; 58:191-200.

38. Santos-Sá D, Pinto-Neto AM, Conde DM, Pedro AO, Oliveira SC, Costa-Paiva L. Factors associated with the intensity of hot flashes in climacteric women. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:413-418.

39. Lee MS, Kim JH, Park MS, Yang J, Ko YH, Ko SD, Joe SH. Factors influencing the severity of menopause symptoms in Korean post-menopausal women. *J Korean Med Sci* 2010;25:758-765.

40. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006;355:2338-2347.

41. Fentiman IS, Allen D, Wheeler M, Rymer J. The influence of premenopausal hormones

on severity of climacteric symptoms and use of HRT. *Climacteric* 2006;9:135-145.

42. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, Avis NE, Hess R, Crandall CJ, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms?. *Menopause* 2008;15:841-847.

43. Duché L, Ringa V, Melchior M, Varnoux N, Piault S, Zins M, Bréart G. Hot flushes, common symptoms, and social relations among middle-aged nonmenopausal French women in the GAZEL cohort. *Menopause* 2006;13:592-599.

44. Blümel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Córdova AT, Binfa LE, Bonilla HG, et al. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric. *Maturitas* 2004;49:205-210.

45. Murphy PJ, Campbell SS. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. *Sleep* 2007;30:1788-1794.

46. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:303-314.

47. Warren MP. Missed symptoms of menopause. *Int J Clin Pract* 2007;61:2041-2050.

48. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas* 2009;62:153-159.

49. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, Grothaus LC, LaCroix AZ, Nekhlyudov L, et al. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. *Maturitas* 2009;62:306-310.

50. Seritan AL, Iosif AM, Park JH, DeatherageHand D, Sweet RL, Gold EB. Self-reported anxiety, depressive, and vasomotor symptoms: a study of perimenopausal women presenting to a specialized midlife assessment center. *Menopause* 2010;17:410-415.

51. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* 2009;16:728-734.

52. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:667-677.

53. Berecki-Gisolf J, Begum N, Dobson AJ. Symptoms reported by women in midlife: menopausal transition or aging? *Menopause* 2009;16:1021-1029.

54. Gallicchio L, Whiteman MK, Tomic D, Miller KP, Langenberg P, Flaws JA. Type of menopause, patterns of hormone therapy use, and hot flashes. *Fertil Steril* 2006;85:1432-1440.

55. Ozdemir S, Celik C, Görkemli H, Kiyici A, Kaya B. Compared effects of surgical and natural menopause on climacteric symptoms, osteoporosis, and metabolic syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:57-61.

56. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006;96:1226-1235.

57. Zhang Q, Li F, Yu Y, Yu X, Sheng Q, Zhang X. Differential factors associated with hot flashes in Chinese perimenopausal and postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 63:94-98.

58. Bernis C, Reher DS. Environmental contexts of menopause in Spain: comparative results from recent research. *Menopause* 2007;14:777-787.

59. Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause* 2006;13:706-712.

60. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303:1159-1166.

61. Gonzales GF, Villena A. Low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71:147-154.

62. Sievert LL, Flanagan EK. Geographical distribution of hot flash frequencies: considering climatic influences. *Am J Phys Anthropol* 2005;128:437-443.

63. Cochran CJ, Gallicchio L, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. Cigarette smoking, androgen levels, and hot flushes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2008;112:1037-1044.