Artículo Original

Un estudio multicéntrico sobre el uso de terapia de reemplazo hormonal en mujeres de edad media en ciudades principales de América Latina (REDLINC VI)

J. E. Blümel, P. Chedraui, G. Barón, Z. Benítez , D. Flores, M. T. Espinoza, G. Gómez, E. González, L. Hernández, S. Lima, M. Martino, A. Montaño, A. Monterrosa, D. Mostajo, E. Ojeda, W. Onatra, C. Robles, J. Saavedra, H. Sánchez, K. Tserotas, M. S. Vallejo y C. Vallejo, para la Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (REDLINC)

Resumen

Introducción. La terapia hormonal para la menopausia (TH) ha mostrado beneficios para las mujeres; sin embargo, desventajas asociadas (es decir, los riesgos, los costos y los miedos) han determinado actualmente su baja utilización.

Objetivo. Determinar la prevalencia del uso actual de TH entre las mujeres de edad media y describir las características de aquellas que nunca la han usado, la han abandonado o actualmente la utilizan. Además, se analizaron razones para no usar TH.

Método. Este fue un estudio de corte transversal que analizó un total de 6.731mujeres por lo demás sanas (45 a 59 años) de 15 ciudades de 11 países de América Latina. A las participantes se les pidió que llenaran la Escala de Puntuación de la Menopausia (MRS) y un cuestionario con datos socio-demográficos e ítems con respecto a la menopausia y el uso de TH.

Resultados. La prevalencia del uso actual de TH fue 12,5%. La terapia de reemplazo hormonal oral (43,7%) fue el tipo utilizado con más frecuencia, seguido por la transdérmica (17,7%). Los principales factores relacionadas con el uso actual de TH incluyen: percepciones positivas sobre TH (OR 11,53, IC95%, 9,41-14.13), el ser posmenopáusica (OR 3,47, IC del 95%: 2,75-4,36) y tener un mejor nivel socio-económico. Un 48,8% de las mujeres encuestadas había utilizado TH en el pasado, pero la abandonaron debido a la mejoría de los síntomas o por carecer de importancia; también se informó de menos de un 10% que la suspendieron por miedo al cáncer o cualquier otro efecto secundario.. Entre las mujeres que nunca usaron TH, el 28% reportó la falta de prescripción médica como la razón principal, seguidas por las que manifestaron ausencia de síntomas (27,8%). Entre aquellas que informaron falta de prescripción como la principal razón para no usar TH, el 30,6% actualmente tenía síntomas severos de la menopausia (puntuación total de MRS mayor de 16). Un 19,5% de las mujeres estaba usando terapias alternativas «naturales»; de estas, el 35,1% mostraba síntomas menopáusicos severos en comparación con un 22,5% observado entre usuarias actuales de TH.

Conclusión. El uso de TH no ha recuperado las tasas observadas hace una década. Las percepciones positivas sobre la TH están relacionadas con un mayor uso. La falta de prescripción médica fue la principal razón para no usar TH entre las no usuarias; muchas de ellas actualmente presentan síntomas menopáusicos severos.

Palabras clave: Menopausia, uso TH, mujeres edad mediana.

Abstract

Background. Menopausal hormone therapy (HT) has shown benefits for women; however associated drawbacks (i. e. risks, costs, fears) have currently determined its low use.

Objective. To determine the prevalence of current HT use among mid-aged women and describe the characteristics of those who have never used, have abandoned or are currently using HT. In addition, reasons for not using HT were analyzed.

Method. This was a cross-sectional study that analyzed a total of 6,731 otherwise healthy women (45 to 59 years) of 15 cities of 11 Latin American countries. Participants were requested to fill out the Menopause Rating Scale (MRS) and a questionnaire containing socio-demographic data and items regarding the menopause and HT use.

Results. The prevalence of current HT use was 12.5%. Oral HT (43.7%) was the most frequently type of used HT, followed by transdermal (17.7%). Main factors related to the current use of HT included: positive perceptions regarding HT (OR: 11.53, 95% CI, 9.41-14.13), being postmenopausal (OR 3.47, 95% CI, 2.75-4.36) and having a better socio-economical level. A 48.8% of surveyed women used HT in the past, but abandoned it due to symptom improvement or being unconcerned; fear of cancer or any other secondary effects were also reported but in less than 10%. Among women who never used HT, 28% reported the lack of medical prescription as the main reason followed by the absence of symptoms (27.8%). Among those reporting lack of prescription as the main reason for not using TH, 30.6% currently had severe menopausal symptoms (total MRS score >16). A 19.5% of women were using alternative therapies "natural", with 35.1% of them displaying severe menopausal symptoms as compared to a 22.5% observed among current HT users.

Conclusion. The use of HT has not regained rates observed a decade ago. Positive perceptions regarding HT were related to a higher use. Lack of medical prescription was the main reason for not using HT among non users; many of them currently displaying severe menopausal symptoms.

Keywords: Menopause, TH use, median age women.

Introducción

El climaterio es un periodo de vida de las mujeres, caracterizado por una serie de eventos clínicos relacionados con la decadencia y el cese de la función ovárica. Estos eventos incluyen una variedad de síntomas tales como trastornos del estado de ánimo, mala calidad del sueño, dolores musculoesqueléticos y los síntomas vasomotores, que pueden aparecer varios años antes de la menopausia y en algunas mujeres siguen décadas después[1]. Estos síntomas deterioran significativamente la calidad de vida de la mujer[2].

Pero la terapia hormonal (TH) disminuye los síntomas menopáusicos y mejora la calidad de vida[3]. Con la TH no solo se han observado efectos en los síntomas típicos que aparecen temprano en la menopausia sino que también previene la atrofia vaginal y disminuye el riesgo de infecciones del tracto urinario[4]. Por otra parte, disminuye factores de riesgo cardiovascular[5] y puede mejorar la masa ósea y reducir el riesgo de fractura[6].

Como consecuencia de los efectos positivos conocidos de la terapia con estrógenos, observados en los Estados Unidos hace una década, el uso de TH alcanzó un 38,3% entre las mujeres de 50 a 59 años de edad[7]. Las publicaciones de los resultados del estudio WHI que demostraron un aumento en el riesgo trombótico y un ligero aumento en el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias mayores de los estrógenos orales y medroxiprogesterona dio lugar a la reducción del uso de TH[8]. Diez años después de la publicación de los resultados WHI, el uso de TH cayó a 6,7% entre las mujeres de 50 a 59 años de edad[7]. Junto con esta disminución en el uso de TH se vio un aumento en la prescripción de tratamientos alternativos para la menopausia[9]. Estudios posteriores han puesto en contexto el hecho de que los resultados WHI muy probablemente estaban relacionados con la administración

de estrógenos conjugados orales a mujeres mayores, que tienen un mayor riesgo de trombosis y el uso de medroxiprogesterona, una progestina que puede aumentar el riesgo de cáncer de mama[10]. A raíz del resultado del estudio WHI, los comportamientos médicos han cambiado, conduciendo a un creciente uso de estrógenos transdérmicos, ruta que implica menos riesgo de trombosis. Por otra parte, la iniciación de uso de TH en la posmenopausia temprana podría aprovechar la «ventana de oportunidad» en la cual los estrógenos tendrían un efecto cardioprotector[11,12]. Asimismo, ha habido una fuerte tendencia a abandonar el uso de medroxiprogesterona y alentar el uso de progesterona, la cual no aumentaría el riesgo de cáncer de mama[13]. Aunque la comprensión de los resultados WHI ha aumentado en los últimos años, el uso de TH no recuperó las tasas observadas antes de la publicación de los resultados del estudio. El objetivo de la presente investigación fue determinar la prevalencia del uso actual de TH entre las mujeres de edad media y describir las características de aquellas que nunca la han usado, que la han abandonado o que la están utilizando actualmente. Además, las razones para no usar TH fueron analizadas. La prevalencia del uso de terapias alternativas y su relación con la severidad de los síntomas menopáusicos también se analizaron.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

Este fue un estudio de corte transversal llevado a cabo entre mujeres hispanas sanas de 45 a 59 años que acompañaron a pacientes que asistían a 19 centros de salud de 15 ciudades con más de 500.000 habitantes en 11 países de América Latina (véase Apéndice 1). La mayoría de los centros participantes fueron instituciones de tercer nivel, de carácter privado o vinculadas a una Universidad. Los entrevistadores fueron médicos residentes de Obstetricia y Ginecología. El estado de salud fue definido, según los criterios del Centro Nacional para Estadísticas de Salud[14], como aquel que permite la realización de actividades rutinarias diarias.

Las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión fueron informadas sobre la investigación (y sus propósitos) y después de brindar su consentimiento escrito conforme a la declaración de Helsinki[15] se les solicitó completar la escala de puntuación de la menopausia (MRS) y un cuestionario con datos socio-demográficos generales y otros relacionados con el uso de TH. Las mujeres con un origen étnico distinto al hispano (i. e. afro-americanas o Amerindias) o con una discapacidad física o mental capaz de menoscabar la capacidad de comprensión de la encuesta o proporcionar respuestas fueron excluidas. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética del Servicio de Salud Metropolitano Sur (Santiago de Chile, Chile).

El *software* estadístico EPI-INFO (EPI-INFO 6.04, 2001, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Estados Unidos) se usó para calcular el tamaño mínimo de la muestra de 336 mujeres por centro, teniendo en cuenta que cada uno abarca una población estimada de 50.000 mujeres dentro de la gama de edad estudiadas[16] y suponiendo que 15% de ellas serían usuarias actuales de TH[17], con un precisión estimada del 10% y un nivel de confianza del 95%. Se pidieron a cada centro un mínimo de 350 participantes.

Instrumentos y variables

Datos generales

Con el fin de registrar todos los datos, un cuestionario detallado fue construido y validado entre 50 mujeres antes de su aplicación en los centros afiliados de Latinoamérica a la REDLINC (Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio).

Variables estudiadas

Los datos incluyeron: edad (años), peso (kg), altura (cm), perímetro abdominal (cm), índice de masa corporal (IMC, kg/estatura^2), obesidad (IMC mayor o igual a 30), nivel educativo (expresado en años), acceso a la atención médica pagada (sí/no), tiene actualmente pareja/socio (sí/no), estado menopáusico (pre, peri o posmenopáusica), menopausia quirúrgica (sí/no), uso de TH (sí/no), terapias alternativas (sí/no), sexualmente activa en los últimos 12 meses (sí/no), hipertensión (presión arterial

mayor de 140/90 mmHg y/o uso de medicamentos antihipertensivos), diabetes mellitus (glicemia basal mayor de 125 mg/dL o el uso de agentes antidiabéticos).

La escala de puntuación de la menopausia (MRS)

La MRS es un instrumento compuesto de 11 elementos que evalúan los síntomas menopáusicos[18] y está dividido en tres subescalas: (a) somática: sofocos, malestar del corazón, problemas musculares y articulares, problemas para dormir (ítems 1-3 y 11, respectivamente); (b) psicológica: humor depresivo, irritabilidad, ansiedad y agotamiento físico y mental (artículos 4-7, respectivamente); y (c) urogenital: problemas sexuales, problemas de vejiga y sequedad de la vagina (ítems 8-10, respectivamente). Cada elemento puede ser calificado por la severidad de 0 (ausente) a 4 (1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave; 4 = muy grave). Un valor medio (±) desviación estándar puede obtenerse para cada elemento. Para un individuo en particular, la puntuación total por cada subescala es la suma de cada elemento gradual contenido en la subescala. La puntuación total de la MRS es la suma de las puntuaciones obtenidas para cada subescala. Puntuaciones más altas son indicativas de síntomas más intensos y, por lo tanto, más deterioro en la calidad de vida. Una puntuación total de la MRS mayor 16 es definida como severa (síntomas severos de la menopausia/deterioro de la calidad de vida)[19]. La MRS ha sido traducida a más de 27 idiomas[20], validada en español[21] y utilizada en muchos países de América Latina[22].

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico EPI-INFO (versión 7.1.0.6, 2012, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, EUA; OMS, Basilea, Suiza). Los resultados se presentan como medias (±) desviaciones estándar, porcentajes (intervalos de confianza del 95%, IC) y las razones de disparidad (OR). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la normalidad de la distribución de datos, y la prueba de Bartlett para evaluar la homogeneidad de la varianza medida. Según esto, las comparaciones de grupo fueron realizadas con la prueba T de student (paramétrica para datos continuos) o prueba de la U de Mann-Whitney (para datos continuos no paramétricos). Según fuese el caso, los porcentajes entre los grupos fueron evaluados con la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

Se realizó análisis de regresión logística para determinar factores que influyen en el uso actual de TH. El uso actual de TH era considerado como la variable dependiente, y las siguientes como variables independientes: la edad (mayor 50 años), el estado posmenopáusico, menopausia quirúrgica, tener una pareja estable, sexualmente activa, uso de terapias alternativas, acceso a la atención médica pagada, nivel de educación superior (más de 6 años), obesidad (IMC mayor o igual a 30), presencia de diabetes mellitus o de hipertensión, la percepción de la TH como «buena» y tener en cuenta que la menopausia afecta la calidad de vida. La entrada de variables al modelo de regresión se realizó mediante un procedimiento paso a paso y considerando un nivel de significancia del 20%. También fueron consideradas en el modelo final interacciones entre las variables significativas, encontradas durante la construcción del modelo de regresión. La adecuación de este modelo fue demostrada con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Para todos los cálculos un valor $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Un 13,1% (n = 6.731) de las mujeres encuestadas eran usuarias actuales de TH (tabla 1). Al comparar las usuarias pasadas y las actuales de TH, se observó que las que nunca habían usado TH eran más jóvenes, más pesadas, menos educadas, accedían a pagar por el cuidado de la salud en una tasa más baja y mostraban mayor IMC, perímetro abdominal y tasas de obesidad. En cambio las usuarias pasadas mostraban índices antropométricos ligeramente mayores que los otros dos grupos. El porcentaje de mujeres con diabetes fue mayor entre las usuarias pasadas en comparación con las nunca usuarias y las usuarias actuales de TH (16,3% frente a 14,1% y 12,3%, respectivamente, $p < 0,006$). La prevalencia de hipertensión entre las usuarias pasadas de TH era similar a la observada entre las nunca usuarias y usuarias actuales (29,5% vs.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada de acuerdo con el uso de TH (n = 6.731)

Característica	Nunca usuarias	Usuarias pasadas		Usuarias actuales	
	n = 2.602 (38,7%)	n = 3.286 (48,4%)	Valor de p*	n = 843 (12,5%)	Valor de p*
Edad (años)	51,2 ± 4,3	51,4 ± 4,3	0,04[1]	52,2 ± 4,1	0,0001[1]
Peso (kg)	68,4 ± 11,9	69,2 ± 12,5	0,007[2]	67,4 ± 12,4	0,04[1]
Talla (cm)	158,6 ± 6,8	158,8 ± 6,5	NS	159,6 ± 6,2	0,0001[2]
IMC (kg/m^2)	27,2 ± 4,7	27,5 ± 4,9	0,04[1]	26,5 ± 4,6	0,0001[1]
Perímetro abdominal (cm)	85,9 ± 13,7	88,1 ± 13,1	0,0001[2]	84,8 ± 13,0	0,03[1]
Prevalencia obesidad	24,8 (23,1-26,5)	27,2 (25,7-28,7)	0,04[3]	19,3 (16,8-22,2)	0,001[3]
Diabetes	14,1 (12,8-15,5)	16,3 (15,5-18,0)	0,006[3]	12,3 (10,2-14,1)	NS
Hipertensión	30,1 (28,3-31,9)	29,5 (28,0,31,1)	NS	27,8 (24,8-30,9)	NS Ni-
vel educativo alcanzado (años)	10,3 ± 4,6	11,2 ± 4,6	0,000[2]	12,0 ± 4,5	0,0001[1]
Paga por el cuidado médico	41,0 (39,2-43,0)	46,1 (44,4-47,8)	0,0001[3]	55,8 (52,3-59,1)	0,0001[3]
Posmenopausia	56,0 (54,1-57,9)	59,2 (57,5-60,9)	0,01[3]	79,1 (76,2-81,8)	0,0001[3]
Menopausia quirúrgica	14,1 (12,8-15,7)	19,1 (17,8-20,5)	0,0001[3]	31,1 (28,0-34,3)	0,0001[3]
Con compañero estable	71,0 (69,2-72,8)	73,9 (72,4-75,4)	0,01[3]	79,7 (76,8-82,3)	0,0001[3]
Sexualmente activa ††	69,7 (67,9-71,4)	69,9 (68,3-71,4)	NS	78,2 (75,2-80,9)	0,0001[3]
Puntaje total MRS	11,6 ± 7,3	11,4 ± 7,2	NS	11,5 ± 6,9	NS
Mujeres con puntajes severos de MRS †	24,7 (23-1-26,4)	25,4 (23,9-26,9)	NS	22,5 (19,8-25,5)	NS

Los datos se presentan como media (±) desviación de estándar o porcentaje (95%, intervalo de confianza); * valor de *p* en comparación con no usuarias determinado con la prueba T de Student [1] la prueba de Mann-Whitney [2] o test del Chi cuadrado[3]; TH: terapia hormonal; MRS: escala de puntuación de menopausia a; puntajes MRS severos: una puntuación total de MRS > 16; IMC, índice de masa corporal; Obesidad: IMC ≥ 30; ↕↕ sexualmente activas en los últimos 12 meses.

30,1% y 27,8%, respectivamente, NS). Además, las nunca usuarias, en comparación con las usuarias actuales y anteriores, muestran tasas más bajas de posmenopausia (56,0% frente al 59,2% y 79,1%, respectivamente, p < 0,01), menopausia quirúrgica (14,1% frente a 19,1% y 31,1%, respectivamente, p < 0,0001) y tener una pareja estable (71,0% vs. 73,9% y 79,7%, respectivamente, p < 0,01). La tasa de vida sexual activa en las mujeres era casi un 10% mayor entre las usuarias actuales de TH que entre las nunca usuarias y las pasadas (78,2% vs. 69,7% y 69,9% p < 0,01). En cuanto a los síntomas menopáusicos, los puntajes totales de la MRS y la tasa de una MRS severa fueron similares entre los grupos estudiados.

Las percepciones sobre la menopausia en las mujeres encuestadas se muestran en la tabla 2. Se encontró que 74,9% de ellas perciben que la menopausia afecta el bienestar físico y psicológico de la mujer; pero este porcentaje varía significativamente según el uso de TH. En efecto, mientras que 74,9% de las nunca usuarias de TH apoyan esta creencia, esta tasa aumenta a 90,2% entre las usuarias actuales de TH (p < 0,01). Por otra parte, los síntomas de la menopausia son más intensos entre las mujeres, afirmando que la menopausia deteriora el bienestar físico y psicológico (puntaje total MRS12,0 ± 7,3 vs. 10,0 ± 6,8 p < 0,0001). Aunque tres de cuatro mujeres son conscientes de que existen tratamientos para la menopausia, esta tasa varía

Tabla 2. Percepciones respecto a la menopausia y sus síntomas relacionados con respecto a la TH.

Percepciones	Opciones de respuesta	Porcentaje por respuesta				Síntomas de la menopausia?	
		Todas	Nunca usuarias*	Usuarias pasadas	Usuarias actuales	Puntajes totales MRS	Mujeres con MRS severos
¿La menopausia afecta el bienestar físico y psicológico de la mujer?	Sí	74,9 (7,9-75,9)	71,4 (69,6-73,1)	73,7[NS] (72,0-75,8)	90,2[1] (87,9-92,0)	12,0 ± 7,3?	26,7 (25,5-28,0)?
	No	25,1 (24,1-26,2)	26,6 (26,9-30,4)	26,3[NS] (24,8-27,9)	9,8[1] (8,0-12,1)	10,0 ± 6,8[2]	19,0 (17,2-21,0)[4]
¿Existen tratamientos para el manejo de los síntomas de la menopausia?	Sí	74,8 (73,9-75,9)	68,0 (66,2-69,8)	76,0[1] (74,5-77,5)	91,2[1] (89,1-93,0)	11,2 ± 7,3?	23,6 (22,5-24,8)?
	No	25,2 (24,1-26,2)	32,0 (30,2-33,8)	24,0[1] (22,5-25,5)	8,8[1] (7,0-10,9)	12,3 ± 7,1[2]	28,2 (26,1-30,4)[4]
¿Las opciones de tratamiento pueden incluir...?	Hormonas	55,2 (54,0-56,4)	46,8 (44,9-48,7)	53,5[NS] (51,7-55,2)	88,0[1] (85,6-90,1)	10,9 ± 7,2?	22,7 (21,3-24,1)?
	Otras drogas	4,3 (3,9-4,8)	4,5 (3,7-5,4)	4,8[NS] (4,1-5,6)	1,9[1] (1,1-3,1)	12,2 ± 7,6[2]	29,9 (24,7-35,5)[4]
	Productos naturales	10,7 (10,0-11,5)	10,6 (9,4-11,8)	13,0[1] (11,9-14,2)	2,5[1] (1,6-3,8)	13,1 ± 7,6[2]	33,3 (29,9-36,9)[4]
	Ejercicio físico	3,7 (3,3-4,2)	3,3 (2,6-4,0)	4,5[1] (3,9-5,3)	1,7[1] (0,9-2,8)	11,9 ± 6,6[3]	25,8 (20,5-31,7)[NS]
	Otras terapias	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,1-2,1)	0,7[1] (0,3-1,6)	1,7[NS] (1,3-2,2)	11,3 ± 6,8[NS]	22,5 (14,9-31,9)[NS]
	No sabe	24,5 (23,5-25,6)	33,3 (31,5-35,2)	22,5[1] (21,1-24,0)	5,2[1] (3,9-7,0)	11,8 ± 7,1[2]	24,8 (22,8-27,0)[NS]
¿Las hormonas para la menopausia son...?	Buenas	37,1 (35,9-38,3)	24,1 (22,9-26,3)	36,1[1] (34,4-37,7)	79,8[1] (76,9-82,5)	10,4 ± 7,0?	20,2 (18,6-21,8)?
	Malas	13,9 (13,0-14,7)	13,3 (12,0-14,7)	16,2[NS] (15,0-17,5)	6,4[NS] (4,9-8,3)	12,9 ± 7,5[2]	29,2 (26,3-32,2)[4]
	No sabe	49,9 (47,8-50,2)	62,1 (60,2-64,0)	47,7[1] (46,0-49,4)	13,8[1] (11,5-16,3)	12,0 ± 7,2[3]	27,0 (25,5-28,6)[4]

Los datos se presentan como media (±) desviación de estándar o porcentaje (95%, intervalo de confianza). Se determinaron valores significativos de *p* para las comparaciones de percepción con la prueba Chi-cuadrado[1] utilizando las nunca usuarias como grupo de referencia *; Prueba significativa *p* valores para síntomas menopáusicos se determinaron las comparaciones con la prueba Mann-Whitney[2] o *t* de Student[3] (MRS puntajes totales) o la prueba Chi-cuadrado[4] (frecuencia de puntajes severos de MRS) utilizando un grupo de referencia?.

significativamente según el uso de TH. En efecto, mientras que el 68% de las nunca usuarias reconoce la existencia de tratamientos para la menopausia, esta tasa aumenta a 90,2% entre las usuarias actuales de TH. Las mujeres que son conscientes de la existencia de tratamientos para la menopausia en realidad tienen síntomas menopáusicos menos intensos (puntuación total MRS 11,2 ± 7,3 vs. 12,3 ± 7,1, p < 0,0001) (tabla 2). Mientras que el 88% de las usuarias actuales de TH afirman que el tratamiento de los síntomas menopáusicos consiste en la administración de hormonas, este porcentaje baja a 46,8% entre las no usuarias (p > 0,01), entre las cuales el 33% declaró falta de conocimiento con respecto a los tratamientos. Por último, mientras que 24,6% de las nunca usuarias de TH declararon que las hormonas son buenas, esta tasa aumentó a 79,8% entre las usuarias actuales (p < 0,01). Las usuarias pasadas tienen percepciones intermedias entre las actuales y las nunca usuarias, excepto en lo que respecta al uso de terapias naturales o el ejercicio físico como opciones principales para el tratamiento de los síntomas de la menopausia.

El tipo de TH más frecuentemente usado entre las usuarias actuales era hormonas orales (43,7%), seguido de la vía transdérmica (17,7%) (tabla 3). Las usuarias de vía vaginal, oral, transdérmica y estrógeno parenteral mostraron puntajes totales de la MRS similares (12,2 ± 6,6 vs. 11,6 ± 7,.0, 10,9 ± 6,3 y 13,0 ± 6,8, respectivamente, p > 0,05). Las usuarias de Tibolona tuvieron puntuaciones significativamente inferiores (9,8 ± 7,4, p < 0,002). Los puntajes totales de la MRS fueron similares cuando se compararon usuarias actuales, nunca usuarias y usuarias pasadas (11,5 ± 6,9 frente a 11,6, 7,3 y 11,4 ± 7, respectivamente, NS) (tabla 1). Acerca del uso de TH se encontró que el 31% de las usuarias actuales tenían antecedente de menopausia quirúrgica en contraste con 14,1% de las no usuarias. Al analizar solo las mujeres con menopausia quirúrgica se encontró que las usuarias actuales de TH tuvieron puntuaciones de MRS totales significativamente inferiores en comparación con las nunca usuarias (11,9 ± 7,0 vs. 12,9 ± 7,0, p < 0,04).

El factor más importante relacionado con el uso actual de TH fue percibir esta como «buena»

Tabla 3. Tipos de TH utilizadas y síntomas de menopausia entre usuarias actuales

	Mujeres		Síntomas de la menopausia	
Terapia hormonal	**n**	**Porcentaje (IC 95%)**	**Puntaje total MRS**	**Presentando puntajestotales severos en MRS**
Estrógenos vaginales*	136	16,1 (13,7-18,8)	12,2 ± 6,6	25,0 (18,0-33,1)
TH oral	368	43,7 (40,3-47,1)	11,6 ± 7,0^{NS}	23,1 (19,0-27,8)^{NS}
Estrógenos transdérmicos	149	17,7 (15,2-20,5)	0,9 ± 6,3 ^{NS}	16,8 (11,2-23,8) ^{NS}
Tibolona	113	13,4 (11,2-15,9)	9,8 ± 7,4$^{?}$	19,5 (12,6-28,0) ^{NS}
Estrógenos parenterales	77	9,1 (7,3-11,3)	13,0 ± 6,8^{NS}	31,2 (21,1-42,7) ^{NS}
TOTAL	843	**100,0**	1,5 ± 6,9	22,5 (19,8-25,5)

Los datos se presentan como media (±) desviación estándar o *n*, porcentaje (95%, intervalo de confianza [IC]); las comparaciones se realizan en relación con el grupo de estrógeno vaginal * utilizando la prueba *t* de Student para puntajes totales de MRS o Chi cuadrado para la tasa de las mujeres que presentan puntajes totales severos de MRS; ? < 0.002; NS, no significativa; TH, terapia hormonal.

para el bienestar físico y psicológico de la mujer (OR 11,53; IC 95%, 9,41-14,13). Otros factores incluyen el ser posmenopáusica, percibir que la menopausia afecta la calidad de vida, el antecedente de una menopausia quirúrgica, ser sexualmente activa, haber utilizado terapias alternativas y el acceso a atención médica privada. La obesidad se relacionó con menor uso de TH (OR 0,72, IC 95%, 0,57-0,91) (tabla 4).

Un número importante de mujeres encuestadas (n = 48,8%) había utilizado TH en el pasado y la abandonaron. Las razones de este comportamiento se describen en la tabla 5. Un 59,8% de estas últimas usuarias abandonó el uso debido a mejoría de los síntomas menopáusicos. Curiosamente, los puntajes totales de la MRS en este último grupo eran significativamente menores (9,1 ± 6,4) en comparación con los puntajes encontrados en las mujeres que informan otras razones para el abandono de la TH (rango de 13,2 a 16,5). La misma tendencia fue observada cuando las calificaciones de la MRS se expresaron como porcentaje de severidad.

Las razones para no usar TH entre las nunca usuarias están representadas en la tabla 6. La razón más frecuente fue la falta de prescripción médica (28,0%) seguida por la falta de síntomas menopáusicos en el momento (27,8%). Estas últimas mujeres presentan menor puntaje total de la MRS en comparación con las anteriores (7,4 ± 6,0 vs. 13,3 ± 7,2, $p < 0,0001$). Un 15,0% de las mujeres que nunca han usado TH consideran la menopausia como un proceso natural que no requiere terapia y 10,9% prefirió tratar sus síntomas con terapias alternativas. Razones menos frecuentes para no usar TH entre las nunca usuarias incluyen: temor al cáncer, aumento de peso, costos y otros.

En relación con el uso de terapias alternativas para el tratamiento de síntomas de la menopausia, el presente estudio halló que el 19,5% de las mujeres utilizaban en este tipo de terapia (Tabla 7). Las puntuaciones totales medias de la MRS entre estas mujeres fueron significativamente más elevadas en comparación con aquellas que utilizaban TH o las que no usaban ninguna terapia (13,6 ± 7,3 vs. 11,5 ± 6,9 y 10,9 ± 7,1, respectivamente, $p < 0,05$). Igualmente, la tasa de las mujeres que presentan puntuación total MRS severa (por lo tanto, síntomas

Tabla 4. Factores relacionados con el uso actual de TH: análisis de regresión logística

	Factores	OR	IC 95%
La TH es percibida como buena para el bienestar físico y psicológico	11,53	9.41	14.13
Ser posmenopáusica	3,47	2.75	4.36
Considera que la posmenopausia afecta la calidad de vida	2,54	1.92	3.36
Tener menopausia quirúrgica	1,76	1.38	2.24
Sexualmente activa	1,57	1,25	1.96
Haber usado terapias alternativas	1,53	1.22	1.92
Tener acceso a sistema de salud privado/pago	1,50	1.24	1.81
Ser obesa (IMC = 30 kg/m^2)	0,72	0.57	0.91

TH, terapia hormonal; OR, razón de disparidad; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal.

Tabla 5. Razón para abandonar la TH entre las usuarias pasadas y la presencia de síntomas de la menopausia de acuerdo con cada causa

Razones	Mujeres		Síntomas de la menopausia	
	n	Porcentaje (IC 95%)	Puntaje total MRS?	Presentando MRS totales severos??
Síntomas de la menopausia disminuyeron*	1.964	59,8 (58,1-61,4)	9,1 ± 6,4	14,4 (12,9-16,0)
No le da importancia	352	10,7 (9,7-11,8)	15,2 ± 6,9[1]	44,6 (39,4-50,0)[3]
Miedo a efectos secundarios	318	9,7 (8,7-10,8)	14,8 ± 6,9[2]	42,5 (37,0-48,1)[3]
Costo	168	5,1 (4,4-5,9)	14,7 ± 6,6[1]	37,5 (30,2-45,3)[3]
No la toleró	166	5,1 (4,3-5,9)	16,5 ± 7,0[1]	47,6 (39,8-55,5)[3]
Retiro recomendado por el médico	160	4,9 (4,2-5,7)	13,2 ± 7,7[2]	36,3 (28,8-44,2)[3]
No mejoraron los síntomas	158	4,8 (4,1-5,6)	14,3 ± 7,0[1]	38,6 (31,0-46,7)[3]
TOTAL	**3.268**	**100,0**	**11,4 ± 7,2**	**25,4 (23,9-26,9)**

Los datos se presentan como media (±) desviación estándar o *n*, porcentaje (95%, intervalo de confianza [IC]); ? valores de *p* significativos determinados con la prueba *t* de Student [1] o prueba de Mann-Whitney[2]; ?? valores de *p* significativos determinados con la prueba de Chi cuadrado[3]; * Grupo de referencia para la comparación.

menopáusicos más severos) fue significativamente mayor entre las usuarias de terapia alternativa en comparación con las usuarias de TH y los no usuarias (35,1% vs. 22,5% y 22,2%, respectivamente).

Discusión

El presente estudio demostró que el uso actual de TH sigue siendo bajo en América Latina (12,5%), tasa que es ligeramente más baja que el 14,7% encontrado en 2011 en un estudio REDLINC entre las mujeres de América Latina de 40 a 59 años[17] y, aún más bajo que el 22,6% registrado en 2006 en otro estudio multinacional latinoamericano entre las mujeres de la misma edad[23]. Esta observación indica que aunque se ha avanzado en la interpretación de los resultados del estudio WHI, el efecto neto es que las mujeres siguen sin usar TH.

En el presente estudio, las usuarias de TH mostraron diferencias en una serie de aspectos, sugiriendo diferencias socioeconómicas con respecto a las usuarias pasadas o las nunca usuarias de TH. La encuesta nacional de salud, realizada por el Ministerio de Salud de Chile, que representa a toda la población chilena, indica que las mujeres que son más educadas (un marcador fuerte de estatus socio-económico)[24], pesan menos (3 kg menos e IMC 3,2 kg/m^2 menor), son más altas (7 cm más) y tienen menor perímetro abdominal (9 cm menos) que las menos educadas. Las usuarias de TH en nuestro estudio comparten todas estas características, lo que sugiere diferencias socio-económicas relacionadas al uso de TH. Igualmente, mientras 55,8% de las usuarias TH pagan por su cuidado médico, las usuarias pasadas y las nunca usuarias lo hacen en el 46,1% y 41%, respectivamente. Esta relación entre el estatus socioeconómico

Tabla 6. Razones para no usar la TH entre las nunca usuarias y la presencia de síntomas de la menopausia de acuerdo con cada causa.

Razones	Mujeres		Síntomas de la menopausia	
	n	Porcentaje (IC 95%)	Puntaje total MRS?	Presentando MRS totales severos??
No tenía síntomas al momento de la consulta	724		7,4 ± 6,0	9,8 (7,8-12,3)
TH no fue prescrita	729		13,3 ± 7,2[1]	30,6 (27,3-34,1)[3]
La menopausia es un proceso natural	389		12,1 ± 7,3[1]	25,7 (21,5-30,4)[3]
Prefiere terapias alternativas	283		14,1 ± 6,6[1]	35,3 (29,8-41,2)[3]
Miedo al cáncer	218		14,5 ± 7,1[1]	34,4 (28,1-41,1)[3]
Diversas razones	137		12,1 ± 6,8[2]	38,6 (31,0-46,7)[3]
Miedo a ganar peso	85		13,8 ± 6,0[2]	30,6 (21,0-41,5)[3]
Las hormonas son costosas	37		14,3 ± 6,6[2]	37,8 (22,5-55,2)[3]
TOTAL	**3.268**		**11,6 ± 7,3**	**24,7 (23,1-26,4)**

Los datos se presentan como media (±) desviación estándar o *n*, porcentaje (95%, intervalo de confianza [IC]); ? valores de *p* significativos con el test de Mann-Whitney[1] o prueba de *t* de Student[2]; ?? determinación de los valores de *p* significativos con la prueba de Chi cuadrado[3]; * Grupo de referencia para toda comparación; TH, terapia hormonal.

Tabla 7. Comparación de los síntomas de la menopausia (intensidad y tasa de puntajes severos de MRS) de acuerdo con el tipo de tratamiento

Terapias	Mujeres usurias		Síntomas de la menopausia	
	n	Porcentaje (IC 95%)	Puntaje total MRS?	Presentando MRS totales severos??
No usa terapias para la menopausia	4.573	67,9 (66,8-69,1)	10,9 ± 7,1	22,2 (21,0-23,5)
Terapias alternativas «naturales»	1.315	19,5 (18,6-20,5)	13,6 ± 7,3[1]	35,1 (32,5-37,7)
Actualmente usando TH	843	12,5 (11,7-13,7)	11,5 ± 6,9[1]	22,5 (19,8-25,5)[NS]
TOTAL	**6.731**	**100,0**	**11,5 ± 7,2**	**24,8 (23,8-25,8)**

Los datos se presentan como media (±) desviación estándar o *n*, porcentaje (95%, intervalo de confianza [IC]); ? valores de *p* significativos determinados con la prueba *t* de Student[1]; ?? valores de *p* significativos determinados con la prueba de Chi cuadrado[2]; * Grupo de referencia para la comparación; NS, no significativo; TH, terapia hormonal.

más alto y mayor uso de TH se ha descrito anteriormente[25].

A pesar del hecho de que la TH es la intervención terapéutica más eficaz para los síntomas menopáusicos, fue sorpresivo encontrar que se observaron diferencias significativas en la intensidad de los síntomas de la menopausia entre las usuarias y las no usuarias de TH. Hemos publicado previamente que el porcentaje de mujeres con síntomas vasomotores severos era ligeramente mayor entre las usuarias de TH en comparación con no usuarias (58,6% vs. 53,8%, p = 0,001) y que esta paradoja debe ser probablemente causada por el sesgo de selección[17]. Por ejemplo, en este estudio mencionado[17] el uso de TH fue más frecuente en las mujeres con menopausia quirúrgica, un grupo con mayor prevalencia de síntomas menopáusicos severos en comparación con las no usuarias (29,2% frente al 12,3%, respectivamente, p < 0,0001). En el mismo estudio, cuando se analiza solo la menopausia quirúrgica, las usuarias de TH tenían síntomas menos severos que las no consumidoras (9,0% frente al 16,1%, p < 0,0001), y el análisis de regresión logística confirmó el beneficio sintomático del uso de TH.

El presente estudio mostró que la prevalencia de menopausia quirúrgica fue mayor entre las usuarias de TH en comparación con no usuarias (31,1% frente al 14,1%, p < 0,0001); por lo tanto, sin la terapia de suplencia para la menopausia los síntomas serían mayores. El uso de TH atenúa los síntomas, mostrando similitud con las no usuarias de TH. Estudios en los Estados Unidos[26,27] Brasil [28] y Corea [29] también han encontrado que las usuarias de TH tienen más síntomas de la menopausia similares a las no consumidoras.

Varios estudios han demostrado que la TH reduce el riesgo de diabetes mellitus; nuestros datos demuestran lo contrario. Una posible explicación podría ser apoyada por el hecho de que la mayoría de los estudios que favorecen un papel protector para la TH se han realizado en poblaciones anglosajonas que tienen una mezcla genética diferente respecto a las mujeres de América Latina. Podría haber variaciones genéticas en términos de receptores estrogénicos para determinar un riesgo diferente de diabetes en relación con el uso de TH. Es sabido que los polimorfismos del receptor de estrógenos pueden relacionarse con niveles más bajos de adiponectina, un factor asociado a un mayor riesgo de diabetes[30]. Otra explicación puede residir en el hecho de que los resultados de estos estudios que favorecen la reducción del riesgo de diabetes se obtuvieron en la época previa al WHI, cuando se usaban dosis más altas de estrógenos. Curiosamente, los anticonceptivos, que han producido más efectos metabólicos que la TH, están asociados a un menor riesgo para la diabetes[31].

Las usuarias actuales de TH tienen percepciones totalmente diferentes con respecto a la menopausia, en comparación con las nunca usuarias, demostrando que las percepciones pueden influir en la decisión de usar o no TH. De hecho, las usuarias actuales de TH piensan más a menudo que la menopausia afecta al bienestar físico y psicológico femenino (90,2% vs. 71,4%, p < 0,01), que existen tratamientos para los síntomas menopáusicos (91,2% vs. 68,0%; p < 0,01), que el tratamiento consiste en TH (88,8% vs. 46,8%, p < 0,01) y que es «buena» (79,8% vs. 24,6%, p < 0,01). Usuarias pasadas tienen percepciones sobre la TH que son similares a las no usuarias. Estos resultados hacen hincapié en que las mujeres necesitan tener información sobre los efectos de la menopausia y TH. La importancia de la percepción y el conocimiento se muestran en un estudio que encontró que las mujeres que son «más informadas» tienen mayor probabilidad de usar TH[32]. La misma tendencia puede observarse en otro estudio que encontró que la mayoría de los ginecólogos alemanes que respondieron a una encuesta (tasa de respuesta 33,7%) favorecen el uso de TH para sí mismos o sus cónyuges (ginecólogas mujeres, 96%; ginecólogos hombres, 98,5%)[33]. Nuestro estudio muestra que el considerar la TH como «buena» es el principal factor relacionado con su uso (OR: 11,53, IC 95% 9,41-14.13), superando factores como el ser posmenopáusica (OR: 3.47, IC95%, 2.75-4.36). Sin embargo, el diseño del estudio no permitió evaluar la severidad de los síntomas menopáusicos antes de la iniciación de TH, que debe ser el principal factor relacionado con su uso.

Desde el estudio WHI, hay preocupación por riesgo trombótico en relación con la terapia de

reemplazo hormonal. Sin embargo, nuestro estudio demuestra que la terapia oral sigue siendo la principal vía de administración de TH en muchos países latinoamericanos. Así como en los Estados Unidos, en América Latina, desde hace décadas, la vía oral ha sido la ruta predominante; sin embargo, la TH transdérmica ha ocupado un posición dominante en la prescripción en Europa debido a sus ventajas metabólicas[34]. En general, no observamos diferencias en la intensidad de los síntomas en relación con las diversas opciones de TH. Por otra parte, si comparamos la severidad de los síntomas menopáusicos en usuarias de TH orales con la observada en las usuarias de estrógenos vaginales (que solo mejora síntomas genitourinarios), no se encontraron diferencias significativas y esto podría ser porque la indicación de terapia tópica vaginal es para manejo de la atrofia vaginal cuando hay pocos o ningún otro síntoma menopáusico[35].

Casi la mitad de las mujeres encuestadas (48,4%) habían utilizado TH en el pasado y posteriormente la habían abandonado. En 59,8%, el principal motivo fue la desaparición de los síntomas menopáusicos, seguido por el desinterés en el hecho (10,7%). Una tercera razón incluye el miedo a los efectos negativos relacionados con la TH (9 ,7%). Comparar nuestros resultados con otros estudios es difícil debido a la variabilidad de los protocolos aplicados. Por ejemplo, en Finlandia, las principales razones para abandonar la TH incluyen: el deseo de estar libres de medicación, efectos secundarios, reacciones a la publicidad en los medios y el temor al cáncer[36]. Otro estudio, llevado a cabo en Italia, informó que los efectos secundarios y el temor al cáncer de mama eran las principales causas de interrupción de la TH[37]. En nuestro estudio, los efectos secundarios («no tolera TH») como una razón para la discontinuación fueron referidos solo en el 5,1% de las mujeres. Se trata de un hallazgo interesante porque muchas mujeres de nuestro estudio acceden a centros de salud del estado y el costo económico de la TH no se menciona como una razón para abandonar la terapia. En nuestro estudio, la recomendación médica fue otra razón encontrada para abandonar el tratamiento en casi cinco por ciento de las mujeres encuestadas. La misma razón para abandonar TH fue reportada por el 50% de las mujeres turcas[38]. Como ya se mencionó, la principal razón para abandonar la TH en nuestro estudio fue la desaparición de los síntomas. Sin embargo, vale la pena mencionar que un 14,4% de estas mujeres tuvieron puntuaciones de MRS totales consideradas como severas, tasa que es más baja que el 40% reportado por quienes dieron otras razones.

La falta de prescripción médica (28%) y la ausencia de síntomas de la menopausia (27,8%) fueron las principales razones entre las nunca usuarias para no haber utilizado TH. Resaltando esto se encuentra el hecho de que las puntuaciones más bajas de la MRS y la tasa de severidad de los síntomas estuvieron entre las no usuarias. Sin embargo, los puntajes totales de la MRS y el índice de severidad fueron mayores entre las mujeres cuyos médicos no prescriben TH. De acuerdo con nuestros resultados, un estudio demostró que la principal razón reportada para no usar TH es la falta de indicación por parte de sus médicos (56,6%) y tan solo el 8,3% de ellas estaba preocupada por los efectos secundarios[39]. El temor al cáncer y el aumento de peso solo eran reportados por 8,4% y 5,0% de las mujeres, respectivamente, en nuestro estudio. Destacando la importancia de la indicación médica en la TH, un estudio (9.785 mujeres, tasa de respuesta 19,3%) encontró que alrededor del 44% de las mujeres alemanas decidieron usar TH después de ser aconsejadas por sus ginecólogos. Este porcentaje se redujo a 14,3% y 11,3% si el consejo vino de amigos o de los medios de comunicación, respectivamente; el 64,9% de ellas considera el cáncer de mama como el principal riesgo relacionado con el uso de TH, seguido de aumento de peso (53,4%) y tromboembolismo (48,0%)[32].

En nuestro estudio, el 19,5% de las mujeres (n = 1.315/6.731) utilizaban terapias alternativas «naturales». Este grupo mostró una puntuación total de la MRS más alta en comparación con las usuarias actuales de TH o aquellas que no utilizan ninguna terapia para la menopausia. Por otra parte, 35% de estas mujeres muestran síntomas menopáusicos severos en contraste con 22,5% entre las usuarias de TH

y 22,2% en aquellas que no utilizan ninguna terapia. Estos datos son consistentes con estudios que señalan el mal desempeño de estas terapias alternativas[40].

Finalmente, en cuanto a las limitaciones del presente estudio se debe mencionar que debido a la heterogeneidad de los sistemas de salud latinoamericanos, los ingresos y la calidad de salud gubernamental, las recomendaciones y los resultados generales no pueden ser totalmente aplicables a cualquier sitio en particular. En publicaciones posteriores, realizaremos un análisis secundario más detallado de nuestros datos.

Podemos concluir que a pesar de conocer las limitaciones del estudio WHI, el uso de TH para los síntomas de la menopausia en muchos países no ha recuperado los niveles observados hace una década y continúa siendo bajo. Los principales factores que se relacionan con el uso de TH incluyen: percepciones positivas acerca de la TH, estar en la posmenopausia o tener una menopausia quirúrgica y presentar una serie de características relacionadas con mejor estatus socio-económico. Casi la mitad de las mujeres encuestadas habían utilizado TH en el pasado y la habían abandonado, principalmente debido a mejoría de los síntomas de la menopausia o por no darle importancia al hecho; el temor al cáncer u otros efectos secundarios fue reportado por menos del 10% de las mujeres. Razones para no usar TH incluyen falta de prescripción médica, seguida por la ausencia de síntomas de la menopausia. Finalmente, las usuarias de las terapias alternativas naturales muestran una alta prevalencia de síntomas severos de la menopausia.

Conflictos de interés. Los autores no divulgan conflictos de interés y son responsables solamente por el contenido y la redacción de este documento.

Fuente de financiación Nil.

Apéndice 1

Lista de países participantes, investigadores y ciudad

Argentina: Mabel Martino (Rosario); Bolivia: María T. Espinoza (Cochabamba), Desire Mostajo(Santa Cruz), y Javier Saavedra (La Paz); Chile: Juan E. Blu¨mel (Santiago de Chile), Daniel Flores (Santiago de Chile), Carlos Vallejo (Temuco) y María S. Vallejo (Santiago de Chile); Colombia: Germán Barón (Bogotá), Gustavo Gómez (Cali), Álvaro Monterrosa (Cartagena), y William Onatra (Bogotá); Ecuador: Peter Chedraui (Guayaquil) y Hugo Sánchez (Machala); Guatemala: Luis Hernández (Guatemala) y Claudia Robles (Guatemala); México: Erik González (Juárez) y Armando Montaño (México, DF); Panamá: Konstantinos Tserotas (Panamá); Paraguay: Zully Benítez (Asunción); Perú: Eliana Ojeda (Cuzco); Uruguay: Selva Lima (Montevideo).

Referencias

1. Blu¨mel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. Climacteric 2012;15:542-551.
2. Nisar N, Sohoo NA. Frequency of menopausal symptoms and their impact on the quality of life of women: a hospital based survey. J Pak Med Assoc 2009;59:752-756.
3. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. BMJ 2008;337:a1190.
4. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, Kingsberg SA. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. Int J Womens Health 2013;5:437-447.
5. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, Pepe A, Vitale C, Genazzani AR. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. Climacteric 2011;14:18-24.
6. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001;285:2891-2897.
7. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal

hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999- 2010. Obstet Gynecol 2012;120:595-603.

8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; 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. JAMA 2002;288:321-333.

9. Nassar AH, Abd Essamad HM, Awwad JT, Khoury NG, Usta IM. Gynecologists' attitudes towards hormone therapy in the post «Women's Health Initiative» study era. Maturitas 2005;52:18-25.

10. Langer RD, Manson JE, Allison MA. Have we come full circle – or moved forward? The Women's Health Initiative 10 years on. Climacteric 2012;15:206-212.

11. Blu¨mel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gómez MS, Sarrá S. Patients and clinicians attitudes after the Women's Health Initiative study. Menopause 2004;11:57-61.

12. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. Climacteric 2012;15:217-228.

13. 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 2008;107:103-111.

14. Brett KM, Chong Y. Hormone Replacement Therapy: Knowledge and Use in the States Unites. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2001.

15. World Medical Association. Declaration of Helsinki. JAMA 1997;277:925-926.

16. CEPAL-ECLAC. Statistical yearbook for Latin America and the Caribbean. Santiago, Chile: United Nations; 2012.

17. Blu¨mel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. Menopause 2011;18:778-785.

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

19. http://www.menopause-rating-scale.info/documents/Ref_Values_CountrGr.pdf [accessed 17/09/2013)].

20. http://www.menopause-rating-scale.info/languages.htm [accessed 17/09/2013)].

21. Aedo S, Porcile A, Irribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población 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. Castelo-Branco C, Blu¨mel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, et al. Age at menopause in Latin America. Menopause 2006;13:706-712.

24. Sirin SR. Socioeconomic Status and Academic Achievement: A Meta Analytic Review of Research. Review of Educational Research 2005;75:417-453.

25. Blu¨mel JE, Castelo-Branco C, Riquelme R, Araya H, Jaramillo P, Tacla X, Colodrón M, Lavin P. Use of hormone replacement therapy among Chilean women: a comparison between socioeconomic levels. Menopause 2002;9:377-380.

26. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. Soc Sci Med 2001;52:345-356.

27. 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.

28. 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.

29. Lee MS, Kim JH, Park MS, Yang J, Ko YH, Ko SD, et al. Factors influencing the severity

of menopause symptoms in Korean postmenopausal women. J Korean Med Sci 2010;25:758-765.

30. Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, et al. Association of polymorphism of estrogen receptor-alpha gene with circulating levels of adiponectin in postmenopausal women with type II diabetes. J AtherosclerThromb 2009;16:250-255.

31. Monterrosa-Castro A, Blu¨mel JE, Portela-Buelvas K, et al; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. Climacteric 2013;16:663-672.

32. Buhling KJ, Daniels B, Studnitz FS, Eulenburg C, Mueck AO. Attitude of German women towards hormone therapy: results of a lay survey. Gynecol Endocrinol 2013;29:460-464.

33. Buhling KJ, von Studnitz FS, Jantke A, Eulenburg C, Mueck AO. Use of hormone therapy by female gynecologists and female partners of male gynecologists in Germany 8 years after the Women's Health Initiative study: results of a survey. Menopause 2012;19:1088-1091.

34. Carroll N. A review of transdermal nonpatch estrogen therapy for the management of menopausal symptoms. J Womens Health (Larchmt) 2010;19:47-55.

35. NAMS. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2013;20:888-902.

36. Jalava-Broman J, Mäkinen J, Ojanlatva A, Jokinen K, Sillanmäki L, Rautava P. Change in the frequency of HRT use from 2000 to 2005 and reasons to discontinue: follow-up of a normal cohort in Finland. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90:351-357.

37. Corrado F, D'Anna R, Caputo F, Cannata ML, Zoccali MG, Cancellieri F. Compliance with hormone replacement therapy in postmenopausal Sicilian women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;118:225-228.

38. Sahin NH, Bal MD, Boga NM, Gökdemirel S, Taspinar A. Women's perception of the menopause and hormone treatment: barriers against hormone therapy. Climacteric 2011;14:152-156.

39. Alwi SA, Rubiah ZS, Lee PY, Mallika PS, Haizal MN. Experience of hormone replacement therapy among women of Sarawak, Malaysia. Climacteric 2010;13:553-560.

40. Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. Am J Med 2005;118 Suppl 12B:98-108.