

Asociación entre la ansiedad y el deterioro severo de la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas: análisis de un estudio multicéntrico de corte transversal latinoamericano

JORGE L. NÚÑEZ-PIZARRO, MD, ALEJANDRO GONZÁLEZ-LUNA, MD, EDWARD MEZONES-HOLGUÍN, MD, MSC, JUAN E. BLÜMEL, MD, PHD, **GERMÁN BARÓN, MD**, ASCANIO BENCOSME, MD, ZULLY BENÍTEZ, MD, LUZ M. BRAVO, MD, ANDRÉS CALLE, MD, DANIEL FLORES, MD, MARÍA T. ESPINOZA, MD, **GUSTAVO GÓMEZ, MD**, JOSÉ A. HERNÁNDEZ-BUENO, MD, MABEL MARTINO, MD, SELVA LIMA, MD, **ÁLVARO MONTERROSA, MD**, DESIREE MOSTAJO, MD, ELIANA OJEDA, MD, **WILLIAM ONATRA, MD**, HUGO SÁCHEZ, MD, KONSTANTINOS TSEROTAS, MD, MARÍA S. VALLEJO, MD, SILVINA WITIS, MD, MARÍA C. ZÚÑIGA, MD, Y PETER CHEDRAUI, MD, PHD

Resumen

Objetivo: Evaluar las asociaciones entre ansiedad y deterioro severo de la calidad de vida (CdV) en mujeres posmenopáusicas latinoamericanas.

Métodos: Se trata de un análisis secundario de un estudio multicéntrico transversal entre mujeres posmenopáusicas de 40 a 59 años, de 11 países latinoamericanos. Se evaluó la ansiedad y la depresión mediante la escala MRS de Goldberg, y se incluyeron datos sociodemográficos, clínicos, de estilo de vida y antropométricos en el análisis. Modelos lineales generalizados de Poisson con errores estándar robustos se utilizaron para estimar las tasas de prevalencia (PR) i el IC del 95%. Había dos modelos ajustados: un modelo estadístico que incluyó variables asociadas con los resultados en los análisis bivariados, y un modelo epidemiológico que incluyó variables potencialmente confundibles de la revisión de la literatura.

Resultados: Se incluyeron datos de 3.503 mujeres; 61,9% tenían ansiedad (Goldberg). La pérdida severa de la calidad de vida (total MRS 17) estuvo presente en el 13,7% de las mujeres, así como en los síntomas severos (subescalas MRS): urogenital (25,5%), psicológico (18,5%) y somático (4,5%). La ansiedad se asoció independientemente con deterioro severo de la calidad de vida y síntomas graves en la evaluación epidemiológica (puntuación total de la MRS: PR 3,6, IC del 95%, 2,6-5,0, somática: 5,1, IC del 95%, 2,6-10,1; psicológico: 2,8, IC del 95%, 2,2-3,6; y urogenital: 1,4, IC del 95%, 1,2-1,6) y el modelo estadístico (puntuación total MRS: PR 3,5, IC del 95%, 2,6-4,9; somático: 5,0, IC del 95%, 2,5 - 9,9; psicológico: 2,9, IC del 95%, 2,2-3,7; y urogenital: 1,4; IC del 95%, 1,2 - 1,6).

Conclusiones: En esta muestra latinoamericana posmenopáusica, la ansiedad se asoció independientemente con deterioro de la calidad de vida. Por lo tanto, la detección de la ansiedad en esta población es importante.

Palabras clave: ansiedad, climaterio, América Latina, menopausia, calidad de vida, -síntomas.

Abstract

Objective: To evaluate associations between anxiety and severe impairment of quality of life (QoL) in Latin American postmenopausal women.

Methods: This was a secondary analysis of a multicenter cross-sectional study among postmenopausal women aged 40 to 59 from 11 Latin American countries. We evaluated anxiety (The Goldberg Depression and Anxiety Scale), and QoL (Menopause Rating Scale [MRS]), and included sociodemographic, clinical, lifestyle, and anthropometric variables in the analysis. Poisson family generalized linear models with robust standard errors were used to estimate prevalence ratios (PRs) and 95% CIs. There were two adjusted models: a statistical model that included variables associated with the outcomes in bivariate analyses, and an epidemiologic model that included potentially confounding variables from literature review.

Results: Data from 3,503 women were included; 61.9% had anxiety (Goldberg). Severe QoL impairment (total MRS score 17) was present in 13.7% of women, as well as severe symptoms (MRS subscales): urogenital (25.5%), psychological (18.5%), and somatic (4.5%). Anxiety was independently associated with severe QoL impairment and severe symptoms in the epidemiological (MRS total score: PR 3.6, 95% CI, 2.6-5.0; somatic: 5.1, 95% CI, 2.6-10.1; psychological: 2.8, 95% CI, 2.2-3.6; and urogenital: 1.4, 95% CI, 1.2-1.6) and the statistical model (MRS total score: PR 3.5, 95% CI, 2.6-4.9; somatic: 5.0, 95% CI, 2.5-9.9; psychological: 2.9, 95% CI, 2.2-3.7; and urogenital: 1.4; 95% CI, 1.2-1.6).

Conclusions: In this postmenopausal Latin American sample, anxiety was independently associated with severe QoL impairment. Hence, screening for anxiety in this population is important.

Key words: Anxiety – Climacteric – Latin America – Menopause – Quality of life – Symptoms.

La menopausia marca el final del período de la reproducción femenina. Durante la transición menopáusica hay una disminución progresiva e irreversible de la función ovárica, lo que provoca una serie de síntomas.^{1,2}

Estos pueden ser lo suficientemente graves como para impactar negativamente a la salud y calidad de vida (CdV) de las mujeres.³⁻⁵ La CdV abarca varios factores que requieren evaluación y medición objetiva para epidemiológicos y clínicos, especialmente durante y después de la menopausia.⁶ De hecho, los cambios hormonales pueden afectar varios dominios como el somático-vegetativo, el psicológico y el urogenital.⁷

Aparte de los cambios hormonales, la edad,^{3,5,8} el estatus socioeconómico,^{3,9} altitud de residencia,³ etnicidad, y cultural^{10,11}; también pueden correlacionarse con una menopausia más intensa.

Por lo tanto, el deterioro de la calidad de vida y, por otro lado, el estilo de vida y factores como

el tabaquismo,¹² el consumo de alcohol,¹³ el sedentarismo, la obesidad^{13,14} y las enfermedades mentales, especialmente trastornos del estado de ánimo como la ansiedad y la depresión³, son también importantes.

De las características antes mencionadas, los problemas de humor son de especial importancia a medida que aumentan durante la menopausia, y en particular la asociación entre la ansiedad y la calidad de vida durante la madurez femenina es un tema de creciente interés.¹⁶

La ansiedad es muy prevalente durante el período peri y precoz posmenopáusico¹⁵ debido principalmente a cambios hormonales.^{17,18} Además, otros aspectos parecen explicar la asociación entre la ansiedad y la CdV, incluida la inflamación¹⁹, presencia de sofocos,²⁰ y ciertos neurotransmisores.^{21,22}

Sin embargo, hay algunas controversias con respecto a la explicación de la plausibilidad biológica y psicológica de asociaciones. Hay

autores que afirman que los síntomas de la menopausia predisponen a más ansiedad y/o depresión^{20,23} mientras que otros sostienen lo contrario: que son los sofocos y las alteraciones del sueño los que conducen a la depresión y la ansiedad en las mujeres posmenopáusicas.^{24,25} Además, la investigación sugiere que los patrones sociales e incluso geográficos pueden influir en esta asociación³.

Al investigar estas relaciones en una población con características particulares como lo son las mujeres latinoamericanas con su inicio de la menopausia y, por lo tanto, una mayor exposición a hipoestrogenismo²⁶, así como una alta prevalencia de ansiedad,²⁷ no hemos encontrado una investigación que analizara la influencia de la ansiedad sobre la calidad de vida de dichas mujeres latinoamericanas posmenopáusicas residentes en sus países de origen. Por lo tanto, el objetivo del presente análisis secundario era determinar si hay una asociación entre la ansiedad y la severidad del deterioro de la calidad de vida en esta población posmenopáusica, controlando las variables de aspectos demográficos, clínicos, antropométricos y de estilo de vida. Los resultados de esta investigación pueden proporcionar información para la gestión clínica integral de las mujeres posmenopáusicas.

Métodos

Diseño del estudio y selección de las participantes

El presente documento es un análisis de datos secundario de un estudio transversal y multicéntrico del Grupo de Investigación del Climaterio en América Latina (REDLINC V), que incluía a mujeres pre-, peri- y posmenopáusicas que residen en 11 países de América Latina y que analizó los problemas del sueño.²⁸ Sin embargo, para este subanálisis solo incluimos mujeres posmenopáusicas: (1) con 12 meses o más de menstruación ausente o (2) con ooforectomía posbilateral, de acuerdo a como se define en el Executive Summary of Stages of Reproductive Aging Workshop.²⁹

Las participantes fueron seleccionadas aleatoriamente de los miembros de la familia que

buscan atención médica en 22 hospitales de 11 países: México, Panamá, Paraguay, República Dominicana, Perú, Bolivia, Chile, Ecuador, Colombia, Argentina y Uruguay. Se incluyeron las mujeres de 40 a 59 años y se les solicitó completar las encuestas después de ser informadas sobre la investigación y dar el consentimiento por escrito. Mujeres con las siguientes condiciones fueron excluidas del análisis: enfermedad psiquiátrica bajo tratamiento farmacológico, retraso mental, secuela de accidente cerebrovascular, malignidad o enfermedad renal crónica (hemodiálisis, diálisis peritoneal o haber tenido un transplante de riñón). Más detalles sobre la metodología utilizados en el estudio REDLINC V pueden consultarse en otro lugar.²⁸

Se invitó a un total de 6.598 mujeres a participar en el estudio REDLINC V. El 7,9% declinó la participación, quedando 6.079 que dieron su consentimiento y proporcionaron registros completos para análisis. Solo los datos de aquellas definidas como posmenopáusicas se incluyeron para este análisis secundario (n = 3.503).

Tamaño de la muestra y cálculo del poder estadístico

Se utilizó el Software NQuery Advisor versión 6.0 (Statistical Solutions, Cook, Irlanda) para calcular el poder estadístico. Con un IC del 95% de dos colas y una razón de prevalencia estimada (PR) de 1,66 sobre la base del informe de Joffe et al.¹⁶ que aborda la asociación entre ansiedad y CdV en 425 mujeres de mediana edad del Estudio Women's Health Across the Nation (SWAN).¹⁶

Teniendo en cuenta una prevalencia del 24,9% de deterioro de CdV severa reportado por Chedraui et al.³ para mujeres latinoamericanas de mediana edad, se estimó un poder estadístico del 92% con 3.503 participantes.

Variables y medidas

Variable de la exposición: Ansiedad

Se utilizó la escala de ansiedad y depresión versión en español validada del Goldberg para

medir la ansiedad (Subescala de ansiedad).³⁰ Este instrumento consta de dos subescalas, una para la depresión y otra para la ansiedad, cada una con nueve artículos, todos ellos con respuestas dicotómicas (sí/no). Las dos subescalas tienen la misma estructura: cuatro elementos de tamizaje y luego cinco ítems que se contestan solo si hay dos o más puntos positivos en el tamizaje. Se identificó ansiedad como cinco o más respuestas positivas, incluyendo un mínimo de dos ítems en la sección de tamizaje. La escala Goldberg tiene una sensibilidad reportada de 0,82, especificidad de 0,91 (para ansiedad o depresión) y un valor predictivo positivo de 0,56.^{30,31}

Variable de respuesta: calidad de vida

La Escala de Menopausia (MRS) se utilizó para evaluar CdV. La herramienta ha sido traducida a más de 27 idiomas y es utilizada en todo el mundo.^{7,32} Para la presente investigación se utilizó la versión en español validada en varios estudios en países latinoamericanos.^{3,8,11}

El MRS consiste en 11 ítems que evalúan los síntomas de la menopausia, que se agrupan en tres subescalas: (a) somato-vegetativo, vasomotores (sofocos), molestias en el corazón, problemas para dormir y problemas musculares y articulares; (b) humor psicológico-depresivo, irritabilidad, ansiedad, agotamiento físico y mental; y (c) relaciones sexuales urogenitales, problemas de vejiga y sequedad vaginal. Cada ítem tiene una puntuación de la escala de Likert de 0 a 4 (0=no presente, 1=leve, 2=moderado, 3=severo, 4= muy severo). Los resultados obtenidos para cada ítem se añaden para proporcionar la puntuación total de su subescala correspondiente. El puntaje total de MRS es la suma de las puntuaciones de la subescala. Una calificación MRS total ≥ 17 se definió como un deterioro severo de la CdV.³³ Heinemann et al.^{7,32} han propuesto valores de corte para definir los síntomas severos según cada subescala: somática (>8), psicológica (>6) y urogenital (>3). En cuanto a la coherencia interna de la MRS, medida por Cronbach α , se han encontrado coeficientes entre 0,80 y 0,85 en los países donde la herramienta ha sido validada.³⁴

Medición de variables de control

Las variables sociodemográficas incluyeron la edad (años), nivel de educación, paridad y presencia de una pareja estable (sí/no). Se incluyeron variables clínicas relacionadas con la menopausia: (1) el tipo de menopausia definido como natural o quirúrgico (por ooforectomía bilateral), (2) la etapa posmenopáusica fue categorizada como precoz (5 o menos años desde la aparición de la menopausia) o tardía (más de 5 años desde la aparición de la menopausia) según estadios de Criterios del Reproductive Aging Workshop²⁹, (3) la historia de histerectomía (sí/no), y (4) el uso actual de la terapia hormonal (TH) (sí/no). Otras variables clínicas incluyeron diabetes Mellitus (sí/no), hipertensión (sí/no) o artrosis (sí/no).

La depresión se midió utilizando la subescala depresión de Anxiety and Depression Scale de Goldberg (cuatro ítems de tamizaje y cinco elementos a los que se debe responder si dos o más repuesta positivas se encuentran en las respuestas de tamizaje). Se definió depresión si cuatro o más de las respuestas eran positivas, incluyendo al menos dos de los elementos de control.

El consumo de tabaco y alcohol se incluyó como variable en el estilo de vida. Fumar se clasificó como: nunca, dejar de fumar un año o más, renunció hace menos de un año, y actualmente fuma.

El hábito alcohólico se evaluó utilizando la Short Scale of Abnormal Drinking (EBBA, por sus siglas en español), la cual fue diseñada para detectar el riesgo de beber a través de siete respuestas dicotómicas (Sí/No).

Los individuos con tres o más respuestas se definieron como bebedores problemáticos.³⁵

Aspectos éticos

El protocolo de investigación del estudio REDLINC V fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Fundación Pro Salud de la Mujer, Santiago de Chile, Chile.

El presente análisis secundario fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) de Lima, Perú. La recopilación de datos primarios incluyó la

firma de un consentimiento informado y el cumplimiento de las directrices recomendadas en la Declaración de Helsinki.³⁷

Análisis estadístico

La versión 11.0 del *software* STATA (Stata Corp., College Station, TX) se utilizó para el análisis. Los datos se presentan como promedio de desviaciones estándar para variables numéricas (es decir, edad BMI) o frecuencias absolutas y relativas para las categorías variables. La normalidad de la distribución de datos de las variables se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Asociación cruda entre la ansiedad y el deterioro severo de la calidad de vida y síntomas severos (de acuerdo con cada subescala MRS) medido con la prueba χ^2 , con una evaluación previa de supuestos basados en los valores esperados.

Modelos lineales generalizados con función de enlace de Poisson y errores estándar robustos se utilizaron para estimar las tasas de prevalencia e IC del 95%. Se desarrollaron un total de 12 modelos para los cuatro resultados: deterioro severo de la calidad de vida, síntomas somáticos severos, síntomas psicológicos severos y síntomas urogenitales.

Para cada uno de los resultados que realizamos se presentó un modelo crudo, estadísticamente ajustado (el ajuste incluyó las variables con asociaciones estadísticamente significativas con cada uno de los resultados en el análisis bivariado) y un modelo epidemiológicamente ajustado (el ajuste incluye potencialmente variables de confusión según la literatura revisada dirigidos a grafos acíclicos). El método de Newton-Raphson se utilizó para la medición de máxima verosimilitud. Para todos los cálculos, un valor de $P < 0,05$ se definió como estadísticamente significativo.

Resultados

Fueron descritos previamente⁶. Las mujeres negras e indígenas fueron excluidas, así como las mujeres con deficiencias mentales o enfermedades que puedan interferir con la comprensión del cuestionario. Aquellas que calificaron para ingresar al estudio fueron invitadas a firmar un consentimiento informado, de acuerdo

con la declaración de Helsinki.⁷ El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Fundación PROSAM, Santiago, Chile. Se utilizó el software estadístico EPI-INFO 6.04, Centro de Control y Prevención de la Salud, Atlanta, GA, para calcular el tamaño de la muestra, obteniendo una cifra de 194 mujeres para cada Centro de investigación, considerando que cada una de ellas abarcaba una población de 50 000 mujeres⁸. Finalmente, se requirieron 250 pacientes por cada centro.

Instrumentos y variables

Información general

Un cuestionario detallado fue construido y validado previamente en 50 mujeres antes de desplegar este estudio.

Variables del estudio

Se registraron las siguientes variables: edad (años), nivel de estudios personal (años de escolaridad total), tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, paridad, tener una pareja estable, menopausia quirúrgica, ansiedad y síntomas depresivos, uso de terapias hormonales o alternativas para los síntomas de la menopausia, uso anticonceptivo y antecedentes de enfermedades crónicas. La evaluación física incluyó el peso corporal (kg), la altura (cm), perímetro abdominal (cm) e índice de masa corporal calculado con la fórmula $\text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$

Definiciones e instrumentos

La salud normal se definió de acuerdo con el Centro Nacional de Estadísticas de Salud como la condición que permite las actividades diarias de rutina⁹. Una persona que no practicó deportes o cualquier actividad física aparte del trabajo, durante al menos 30 minutos tres veces a la semana, se consideró sedentaria^{10,11}.

Las etapas menopáusicas se definieron según los criterios de STRAW¹². Los síntomas menopáusicos se evaluaron mediante el uso de la escala de MRS (Menopause Rate Scale)¹³. Una puntuación MRS mayor de 16 se consideró grave¹⁴. Fumar se definió como el consumo de 5 cigarrillos/día¹⁵. El bebedor problemático era

definido como el logro de 3 o más puntos en la Escala Breve de Beber Anormal (Brief Scale of Abnormal Drinking, BSAD)¹⁶. Más de 12 años de escolaridad se consideró como un nivel educativo adecuado¹⁷.

Otras definiciones fueron: bajo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($IMC 18,5$ a $24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($IMC 25,0$ a $29,9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$). La hipertensión fue definida como una presión sanguínea mayor o igual a 140/90 o el uso de antihipertensivos; la diabetes mellitus, como una glucosa en ayunas en la sangre $\geq 125 \text{ mg/dL}$ o el uso de fármacos antidiabéticos. El insomnio fue definido como una puntuación mayor o igual a 6 en la escala de insomnio de Atenas¹⁸. La ansiedad y la depresión fueron evaluadas con la Escalas de ansiedad y depresión de Goldberg¹⁹. Se consideraron síntomas depresivos cuando se registraron más de tres respuestas positivas en la subescala de depresión y síntomas de ansiedad, cuando más de cuatro respuestas positivas se registraron en la sub-escala de ansiedad²⁰.

Análisis estadístico

Todos los datos se analizaron utilizando el programa estadístico EPI-INFO (versión 6.04 y versión 3.5.1 2008, Centro de Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA; OMS, Basilea, Suiza). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar, porcentajes, (intervalos de confianza, IC del 95%) y *odds ratios* (OR). Se utilizaron los Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución de datos y la prueba de Levene para evaluar la varianza de homogeneidad. La comparación entre grupos se realizó con la prueba de Student «t» (datos paramétricos continuos) o la prueba de Mann-Whitney (datos no paramétricos). Se usó la prueba de Chi Cuadrado para comparar los porcentajes entre los grupos.

Se utilizó un análisis de regresión logística para determinar los factores relacionados con MSP. En estos análisis, el dolor se consideró una variable dependiente. Las variables independientes consideradas fueron: síntomas menopáusicos severos ($MRS > 16$), síntomas de presencia de enfermedad vasomotora (sí: ítem 1 de la escala $MRS > 0$; no=0), insomnio (sí/no),

obesidad (sí/no), síntomas depresivos (sí/no), ansiedad (sí/no), hipertensión (sí/no), diabetes mellitus (sí/no), fumador corriente (sí/no), bebedor problemático (sí/no), edad (≥ 50 años, mediana; sí/no), estado posmenopáusico (sí/no), menopausia quirúrgica (sí/no), el uso de medicamentos anticonceptivos o terapia hormonal menopáusica (sí/no), tener un compañero estable (sí/no) y educación adecuada (más de 12 años de escolaridad, sí/no). La inclusión de diferentes variables en el modelo se realizó a través de un proceso escalonado, considerando significativamente un nivel del 5%. Nosotros también consideramos las diferentes interacciones entre las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado. Se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow para determinar la regresión y adecuación del modelo. En todos los análisis, se consideró un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo

Resultados

Las características generales de las mujeres posmenopáusicas incluidas en el análisis se muestran en la tabla 1. La edad media de la muestra fue de $52,5 \pm 4,7$ años, el 77,6% tuvo una educación secundaria superior, el 8,2% no tenía hijos y el 33,4% informó tener una pareja estable. Además, el 10,4% tenía diabetes mellitus, 28,0% de hipertensión y 10,5% de artrosis. Casi el 60% de las mujeres encuestadas tenían sobrepeso u obesidad y el 18,4% reportaron uso de TH. Según la escala de Goldberg, casi la mitad tenía depresión y el 61,9%, ansiedad. El 21,3% fumaban actualmente y el 2,7% eran bebedoras problemáticas del alcohol. El 13,7% mostró deterioro severo de la calidad de vida (puntuación total de la MRS ≥ 17); y según cada subescala MRS, las mujeres presentaron síntomas severos somáticos en el 4,5%, psicológico en un 18,5% y urogenitales en un 25,5%.

La frecuencia de deterioro severo de la calidad de vida (puntuación total de la MRS ≥ 17) y síntomas severos (para cada subescala MRS) entre las mujeres estudiadas según la presencia o ausencia de ansiedad se muestra en la figura 1. Las mujeres con ansiedad mostraron significativamente mayores tasas de deterioro severo de la calidad de vida y más síntomas graves.

Tabla 1. Características generales de las mujeres posmenopáusicas incluidas en el análisis (3= 3.503).

	<i>n</i> (%)
Edad	52.5 ± 4.7
	249 (7.1)
	605 (17.3)
	1,198 (34.2)
	1,451 (41.4)
Nivel de educación	
Primaria	784 (22.4)
Secundaria	1,197 (34.2)
Enseñanza superior no universitaria	621 (17.7)
Universidad	901 (25.7)
Tiene niños	3,217 (91.8)
Tiene pareja estable	1,171 (33.4)
Menopausia quirúrgica	434 (12.4)
Etapas posmenopáusicas, y	
Temprana (≤5)	1,758 (50.2)
Tardía (> 5)	1,745 (49.8)
Historia de la histerectomía	956 (27.3)
Uso de HT	645 (18.4)
IMC, kg / m ²	26.6 ± 0.8
Normal (18-24.99)	1,429 (40.8)
Sobrepeso (25-29.99)	1,403 (40.1)
Obesidad (≥ 30)	671 (19.2)
Diabetes mellitus	365 (10.4)
Hipertensión	981 (28.0)
Artrosis	368 (10.5)
Por fumar	
Nunca	2,521 (72.0)
Sale hace un año o más	175 (5.0)
Dejó de fumar < Hace 1 año	378 (10.8)
Actualmente fuma	429 (21.3)
Bebedor problemático	94 (2.7)
Depresión	1,720 (49.1)
Ansiedad	2,167 (61.9)
Calidad de vida (MRS)	
Alteración severa de la calidad de vida (puntuación total ≥ 17)	478 (13.7)
Síntomas somáticos graves (puntuación > 8)	156 (4.5)
Síntomas psicológicos graves (puntuación > 6)	648 (18.5)
Síntomas urogenitales graves (puntuación > 3)	893 (25.5)

La información se presenta como media + desviaciones estándar o frecuencias *n* (%)

IMC, índice de masa corporal; HT, terapia hormonal; MRS, Escala de Valoración de la Menopausia.

* Según lo determinado con la escala de la ansiedad y de la depresión de Goldberg.

Tras un análisis bivariado, el deterioro severo de la calidad de vida fue positivamente asociado con ansiedad, depresión, educación, paridad, tener un compañero estable, fumar antes o actualmente, mayor IMC, hipertensión y artrosis (tabla 2). Los análisis bivariados de factores asociados con síntomas graves (de

acuerdo con MRS) se presentan en la tabla 3. Ansiedad, depresión, fumadoras pasadas o actuales, mayor IMC, hipertensión y artrosis se asociaron independientemente y positivamente con síntomas graves de las tres subescalas.

Los síntomas somáticos graves se asociaron positivamente con tener una pareja y un historial

Tabla 2. Factores asociados con un deterioro severo de la calidad de vida según la EVM en mujeres incluidas en el análisis (n = 3.503)

	Calidad de vida		P**
	Con deterioro severo* en la QoL n= 478	Sin deterioro severo de la QoL n= 3.025	
Ansiedad			
Sin ansiedad (n = 1,336)	43 (3.2)	1.93 (96.8)	<0.001
Con ansiedad (n = 2,167)	435 (20.1)	1,732 (79.9)	
Depresión			
Sin depresión (n = 1,783)	91 (5.1)	1,692 (94.9)	<0.001
Con depresión (n = 1,720)	387 (22.5)	1,333 (77.5)	
Uso de terapia hormonal			
No (n = 2,858)	393 (13.8)	2,465 (86.3)	0.700
Si (n = 645)	85 (13.2)	560 (86.8)	
Edad (años)			
40-44 (n = 249)	26 (10.8)	214 (89.2)	0.132
45-49 (n = 605)	89 (14.5)	525 (85.5)	
50-54 (n = 1,198)	181 (15.1)	1,017 (84.9)	
55-59 (n = 1,451)	182 (12.5)	1,269 (87.5)	
Nivel de educacion			
Primaria (n = 784)	111 (14.2)	672 (85.8)	0.009
Secundaria (n = 1,197)	167 (14.0)	1,030 (86.0)	
Enseñanza superior no universitaria (n = 621)	105 (16.9)	516 (83.1)	
Universidad (n = 901)	95 (10.5)	806 (89.5)	
Hijos			
Sin hijos (n = 286)	25 (8.2)	261 (91.3)	0.012
Con hijos (n = 3,217)	453 (14.1)	2,764 (85.9)	
Tiene pareja estable			
No (n = 2,332)	129 (11.0)	1,042 (89.0)	<0.001
Si (n = 1,171)	349 (14.9)	1,983 (85.0)	
Tipo de menopausia			
Quirúrgica (n = 434)	67 (15.4)	367 (84.6)	0.245
Natural (n = 3,079)	411 (13.4)	2,658 (86.6)	
Etapá posmenopáusica			
Temprana (n = 1,758)	246 (14.0)	1,512 (86.0)	0.547
Tardía (n = 1,745)	232 (13.3)	1,513 (86.7)	
Histerectomía			
Si (n = 286)	141 (14.8)	815 (85.3)	0.244
No (n = 2,547)	337 (13.2)	2,210 (86.8)	
Índice de masa corporal			
Normal (n = 1,429)	148 (10.4)	1,281 (89.6)	<0.001
Sobrepeso (n = 1,403)	181 (12.9)	1,222 (87.1)	
Obesidad (n = 671)	149 (22.2)	522 (77.8)	
Diabetes mellitus			
Presente (n = 365)	51 (14.0)	314 (86.0)	0.847
Ausente (n = 3,138)	427 (13.6)	2,711 (86.4)	
Hipertensión			
Presente (n = 981)	170 (17.3)	811 (82.7)	<0.001
Ausente (n = 2,522)	308 (12.2)	2,214 (87.8)	
Artrosis			
Presente (n = 368)	88 (23.9)	280 (76.1)	<0.001
Ausente (n = 3,135)	390 (12.4)	2,745 (87.6)	
Hábito de fumar			
Nunca (n = 2,521)	315 (12.5)	2,206 (87.5)	0.017
Lo dejó ≥ hace 1 año (n = 175)	28 (16.0)	147 (84.0)	
Lo dejó < hace 1 año (n = 378)	64 (16.9)	314 (87.1)	
Actualmente fuma (n = 429)	71 (16.6)	358 (83.5)	
Hábito de tomar			
Ausente (n = 3,409)	460 (13.5)	2,949 (86.5)	0.115
Presente (n = 94)	18 (19.2)	76 (80.9)	

Frecuencias presentadas n (%).

IMC, índice de masa corporal; HT, terapia hormonal; EVM, Escala de Valoración de la Menopausia; QoL, calidad de vida.

* Puntajes totales de EVM ≥ 17.

** Valores obtenidos por el X² test

Tabla 3. Factores asociados con síntomas severos según las subescalas de la EM (somática, psicológica y urogenital (n= 3,503))

	Síntomas somáticos severos			Síntomas psicológicos graves			Síntomas urogenitales graves		
	Si n= 156	No n= 3,347	P ^a	Si n= 648	No n= 2,855	P ^a	Si n= 893	No n= 2,610	P ^a
Ansiedad									
No	9 (0.7)	1,327 (99.3)	<0.001	78 (5.8)	1,258 (94.2)	<0.001	235 (17.6)	1,101 (82.4)	<0.001
Si	147 (6.8)	2,020 (93.2)		570 (26.3)	1,597 (73.7)		658 (30.4)	1,509 (69.6)	
Depresión									
No	23 (1.3)	1,760 (98.7)	<0.001	145 (8.1)	1,638 (91.9)	<0.001	338 (19.0)	1,445 (81.0)	<0.001
Si	133 (7.7)	1,587 (92.3)		503 (29.2)	1,217 (70.8)		555 (32.3)	1,165 (67.7)	
Terapia hormonal									
No	129 (4.5)	2,729 (95.5)	0.716	522 (18.3)	2,336 (81.7)	0.453	693 (24.3)	2,165 (75.7)	<0.001
Si	27 (4.2)	618 (95.8)		126 (19.5)	519 (80.5)		200 (31.0)	445 (69.0)	
Edad, y									
40-44	8 (3.3)	232 (96.7)	0.07	49 (20.4)	191 (79.6)	0.051	55 (22.9)	185 (77.1)	0.295
45-49	29 (4.7)	585 (95.3)		124 (20.2)	490 (79.8)		169 (27.5)	445 (72.5)	
50-54	67 (5.6)	1,131 (94.4)		238 (19.9)	960 (80.1)		316 (26.4)	882 (73.6)	
55-59	52 (3.6)	1,399 (96.4)		237 (16.3)	1,214 (83.7)		353 (24.3)	1,098 (75.7)	
Nivel de educación									
Primaria	44 (5.6)	740 (94.4)	0.183	154 (19.7)	630 (90.3)	0.014	192 (24.6)	592 (75.4)	0.019
Secundaria	50 (4.2)	1,147 (95.8)		231 (19.3)	966 (80.7)		294 (24.6)	903 (75.4)	
Enseñanza superior no universitaria	32 (5.2)	589 (94.9)		130 (20.9)	491 (79.1)		191 (30.8)	430 (69.2)	
Universitaria	30 (3.3)	871 (96.7)		133 (14.8)	768 (85.2)		216 (24.0)	685 (76.0)	
Paridad									
Sin hijos	12 (4.2)	274 (95.8)	0.826	41 (14.3)	245 (85.7)	0.058	58 (20.3)	228 (79.7)	0.035
Con hijos	144 (4.5)	3,073 (95.5)		607 (8.9)	2,610 (81.1)		835 (26.0)	2,382 (74.0)	
Pareja estable									
No	38 (3.3)	1,133 (95.8)	0.014	217 (18.5)	954 (81.5)	0.972	203 (17.3)	968 (82.7)	<0.001
Si	118 (5.1)	2,214 (94.9)		431 (18.5)	1,901 (81.5)		690 (29.6)	1,642 (70.4)	
Tipo de menopausia									
Quirúrgica	23 (5.3)	411 (94.7)	0.361	95 (21.9)	339 (78.1)	0.052	116 (26.7)	318 (73.3)	0.528
Natural	133 (4.3)	2,936 (95.7)		553 (18.0)	2,516 (82.0)		777 (25.3)	2,292 (74.7)	
Etapas posmenopáusicas									
Temprano	81 (4.6)	1,677 (95.4)	0.657	331 (18.8)	1,427 (81.2)	0.614	475 (27)	1,283 (73)	0.037
Tarde	75 (4.3)	1,670 (95.7)		317 (18.2)	1,428 (81.8)		418 (24)	1,327 (76)	
Histerectomía									
No	66 (6.9)	890 (93.1)	<0.001	195 (20.4)	761 (79.6)	0.076	256 (26.8)	700 (73.2)	0.285
Si	90 (3.5)	2,457 (96.5)		453 (17.8)	2,094 (82.2)		637 (25.0)	1,910 (75.0)	
Índice de masa corporal									
Normal	43 (3.0)	1,386 (97.0)	<0.001	225 (15.8)	1,024 (84.3)	<0.001	336 (23.5)	1,093 (76.5)	0.004
Sobrepeso	64 (4.6)	1,339 (95.4)		255 (18.2)	1,148 (81.8)		354 (25.2)	1,049 (74.8)	
Obesidad	49 (7.3)	622 (92.7)		168 (25.0)	503 (75.0)		203 (30.3)	468 (69.7)	
Diabetes Mellitus									
Presente	137 (4.4)	3,001 (95.6)	0.462	571 (18.2)	2,567 (81.8)	0.177	789 (25.1)	2,349 (74.7)	0.165
Ausente	19 (5.2)	346 (94.8)		77 (21.1)	288 (78.9)		104 (28.5)	261 (71.5)	
Hipertensión									
Presente	99 (3.9)	2,423 (96.1)	0.015	443 (17.8)	2,079 (82.4)	0.023	619 (24.6)	1,903 (75.5)	0.039
Ausente	57 (5.8)	924 (94.2)		205 (20.9)	776 (79.1)		274 (27.9)	707 (72.1)	
Artrosis									
Presente	119 (3.8)	3,016 (96.2)	<0.001	554 (17.8)	2,581 (82.3)	<0.001	767 (24.5)	2,368 (75.5)	<0.001
Ausente	37 (10)	331 (90)		94 (25.5)	274 (74.5)		126 (34.2)	242 (65.8)	
Hábito de fumar									
Nunca	98 (3.9)	2,423 (96.1)	0.015	424 (16.8)	2,097 (83.2)	0.001	629 (25)	1,892 (75)	0.013
Lo dejó > hace 1 año	15 (8.6)	160 (91.4)		37 (21.1)	138 (78.9)		41 (23.4)	134 (76.6)	
Lo dejó < hace 1 año	21 (5.6)	357 (94.4)		84 (22.2)	294 (77.8)		122 (32.3)	256 (67.7)	
Actualmente fuma									
Hábito de tomar	22 (5.1)	407 (94.9)		103 (24.0)	326 (76.0)		101 (23.6)	328 (76.5)	
Ausente	148 (4.3)	3,261 (95.7)	0.053	625 (18.3)	2,784 (81.7)	0.131	866 (25.4)	2,543 (74.6)	0.466
Presente	8 (8.5)	86 (91.5)		23 (24.5)	71 (75.5)		27 (28.7)	67 (71.3)	

La información se presenta como frecuencias n (%)

IMB, Índice de masa corporal; TH, Terapia hormonal; EM, Escala de Menopausia

^aP Valores obtenidos por la prueba χ^2 .

de histerectomía. Los síntomas urogenitales graves se asociaron positivamente con la educación, y el uso de HT, paridad, tener una pareja estable y estar en una etapa postmenopáusica temprana. Por último, los síntomas se asociaron positivamente con el nivel educativo (tabla 3). Los modelos lineales generalizados revelaron una asociación positiva entre ansiedad y deterioro severo de la calidad de vida y síntomas severos, de acuerdo con los datos epidemiológicos (puntuación total de MRS: PR 3,6, IC del 95%, 2,6-5,0, somático: 5,1, IC del 95%, 2,6-10,1; psicológico: 2,8, IC del 95%, 2,2-3,6 y urogenital: 1,4, IC del 95%, 1,2-1,6) y criterios estadísticos (MRS puntuación total: PR 3,5, IC del 95%, 2,6-4,9; somático: 5,0, IC del 95% 2,5-9,9; psicológico: 2,9, IC del 95%, 2,2-3,7 y urogenital: 1,4; IC del 95%, 1,2-1,6) (tabla 4).

Discusión

Estos hallazgos muestran que en estas mujeres posmenopáusicas latinoamericanas la ansiedad se asoció con el deterioro de la calidad de vida, independientemente de otros factores sociodemográficos, clínicos y psicológicos.

Debería señalarse que esta asociación se observó tanto a nivel global (utilizando MRS total para definir el deterioro de la calidad de vida) como para cada una de las tres subescalas

estudiadas de la MRS: somática, psicológica y urogenital, aunque la magnitud de la asociación fue mayor con la primera subescala.

Aunque estudios previos han evaluado tal asociación principalmente entre las mujeres perimenopáusicas, lo mejor de nuestro conocimiento hasta ahora es que somos los primeros en utilizar el MRS para evaluar la influencia potencial de la ansiedad sobre la CdV específicamente en las mujeres posmenopáusicas latinoamericanas.

Por lo tanto, es difícil comparar directamente nuestros resultados con los de otros estudios.

Sin embargo, como la MRS se basa en la presencia y gravedad de un perfil de síntomas particulares, se realizó un análisis, centrándose en el valor independiente de cada subescala que representa un grupo de síntomas. Como se ha indicado anteriormente, se encontró que la asociación más fuerte era entre ansiedad y síntomas somáticos severos.

Nuestro estudio muestra que la prevalencia de síntomas en mujeres posmenopáusicas con ansiedad fue de cinco veces mayor que la observada entre las que no tenían ansiedad.

Esto es consistente con los resultados descritos en otros estudios de una asociación

Tabla 4. Asociación entre la ansiedad y deterioro severo de la calidad de vida y severidad de los síntomas (MRS) en la población estudiada (n = 3,503).

	Crudo		Ajustado reducido (modelo epidemiológico)			Ajustado reducido (Modelos estadísticos)		
	PR	95% CI	PR	95% CI	P	PR	95% CI	P
Ansiedad y severo deterioro de la calidad de vida (puntuación total de la MRS $\geq$ 17)								
Sin ansiedad	Base		Base			Base		
Con ansiedad	6.2	4.6-8.5	3.6 ^a	2.6-5	<0.001	3.5 ^b	2.6-4.9	<0.001
Ansiedad y presencia de síntomas somáticos severos (puntuación > 8)								
Sin ansiedad	Base		Base			Base		
Con ansiedad	10.1	5.2-19.7	5.1 ^c	2.6-10.1	<0.001	5 ^d	2.5-9.9	<0.001
Ansiedad y presencia de graves síntomas psicológicos (Puntuación > 6)								
Sin ansiedad	Base		Base			Base		
Con ansiedad	4.5	3.6-5.7	2.8 ^e	2.2-3.6	<0.001	2.9 ^f	2.2-3.7	<0.001
Ansiedad y presencia de síntomas urogenitales graves (Puntuación > 3)								
Sin ansiedad	Base		Base			Base		
Con ansiedad	1.7	1.5-2	1.4 ^g	1.2-1.6	<0.001	1.4 ^h	1.2-1.6	<0.001

significativa entre la ansiedad y síntomas somáticos vegetativos, particularmente los sofocos.^{20,36,38}

Por ejemplo, Juang et al.²⁰ reportaron una fuerte asociación entre la ansiedad y los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas, independientemente de la presencia de un trastorno de sueño. Los mecanismos que explican esta asociación todavía no están bien establecidos. Sin embargo, la ansiedad se ha correlacionado con niveles elevados de norepinefrina y serotonina, lo que a su vez puede aumentar la frecuencia de los síntomas vasomotores debido a su importante papel en la termorregulación.²¹ De manera similar, el aumento de los niveles de interleucina-6 de citoquinas proinflamatorias ha sido encontrado en mujeres de mediana edad con problemas psicológicos.

Esta citoquina tiene la capacidad de estimular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical con la consiguiente liberación de hormona liberadora de corticotropina³⁹ que podría explicar los síntomas de la menopausia aumentada, así como el riesgo cardiovascular.

De hecho, algunos estudios han correlacionado la ansiedad con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular^{40,41}.

Es de notar, como ya se mencionó, el hecho de que a diferencia de nuestro estudio, la asociación entre ansiedad y deterioro de la calidad de vida ha sido estudiada entre mujeres pre y perimenopáusicas,^{16,42} probablemente debido a que algunos estudios informaron que los síntomas vasomotores se asociaron con fluctuaciones de los estrógenos. Sin embargo, otros autores concluyen que los trastornos y síntomas vasomotores (durante la transición menopáusica) se asocian con un desequilibrio de neurotransmisores^{21,22} causado por deficiencia estrogénica; por lo tanto, el mayor impacto se espera durante la etapa posmenopáusica. Así, nuestros hallazgos, como el de otros, sugieren una interrelación entre la ansiedad y los síntomas vasomotores durante la etapa posmenopáusica. Esto nos lleva a especular que tienen mecanismos fisiopatológicos similares.

Similarmente, una asociación significativa entre ansiedad y presencia de síntomas urogenitales graves fue encontrada en nuestro estudio. Curiosamente, aunque la frecuencia de los síntomas urogenitales fue mayor en mujeres con ansiedad, en comparación con los somáticos y psicológicos (30,4% vs. 6,8% y 26,3%, respectivamente, figura 1), modelos de regresión encontraron que la asociación entre

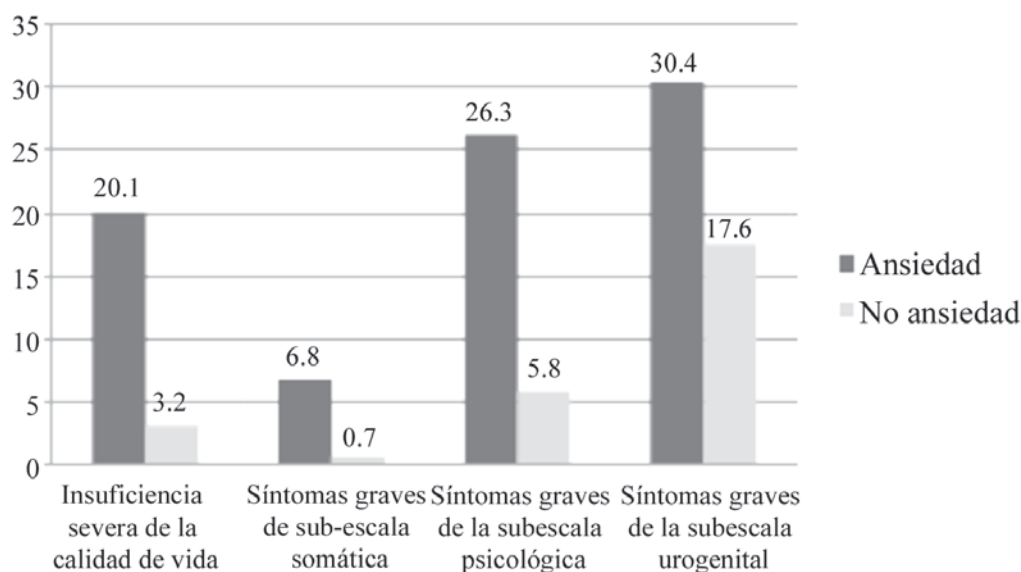


Figura 1. Frecuencia de deterioro severo de la calidad de vida (puntuación MRS total ≥ 17) y síntomas severos (para cada subescala MRS) entre mujeres posmenopáusicas estudiadas ($n = 3,503$) según la presencia o no de ansiedad. MRS. Escala de Valoración de la Menopausia; QoL, calidad de vida.

los síntomas urogenitales y la ansiedad fueron los más débiles (tabla 4). No existe un mecanismo definido para explicar esta asociación. Sin embargo, Alexander y cols. informaron que el estrés, a través de la hormona liberadora de corticotropina y péptidos derivados de proopiomelanocortina, inhibe la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina, disminuyendo los niveles de estrógeno y su acción a nivel de tejido. Esto puede explicar parcialmente nuestros hallazgos. Por otra parte, uno debe recordar que la sequedad vaginal tiene una relación inversa con el estradiol sérico.² Sin embargo, se trata de un tópico relativamente poco estudiado, y es un tema que requiere más investigación.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, en primer lugar, su diseño transversal no permite establecer la causalidad. Segundo, nuestro estudio se centró en las mujeres nativas de habla hispana; por lo tanto, los resultados no pueden ser extrapolados a otras poblaciones.

La información se presenta como media $\pm$ desviaciones estándar o frecuencias n (%). IMC, índice de masa corporal; HT, terapia hormonal; MRS, Escala de Valoración de la Menopausia Según lo determinado con la escala de ansiedad y depresión de Goldberg.

Los valores en negrita representan la razón de prevalencia (PR) ajustada al modelo epidemiológico y estadístico.

IMC, índice de masa corporal; HT, terapia hormonal; MRS, Escala de Valoración de la Menopausia; PR, razón de prevalencia; QoL, calidad de vida.

- a. Modelo epidemiológico ajustado por edad, nivel educativo, presencia de diabetes, hipertensión, artrosis, estadio menopáusico; IMC, hábito de fumar y depresión.
- b. Modelo estadístico ajustado por variables que tuvieron una asociación significativa con deterioro severo de la calidad de vida durante el análisis bivariado (deterioro de la calidad de vida, nivel educativo, pareja, paridad, IMC, hipertensión, artrosis, hábito de fumar y depresión).
- c. Modelo epidemiológico ajustado por edad, nivel educativo, presencia de diabetes,

hipertensión, artrosis, estadio menopáusico, IMC, hábito de fumar y depresión.

- d. Modelo estadístico ajustado por las variables que tuvieron una asociación significativa con síntomas psicológicos severos (MRS) en el análisis bivariado (histerectomía, IMC, hipertensión, artrosis, hábitos de fumar y depresión).
- e. Modelo epidemiológico ajustado por edad, nivel educativo, presencia de diabetes, hipertensión, artrosis, estadio menopáusico, IMC, hábito de fumar y depresión.
- f. Modelo estadístico ajustado por las variables que tuvieron una asociación significativa con síntomas psicológicos severos (MRS) en el análisis bivariado (nivel educativo, IMC, hipertensión, artrosis, hábitos de fumar y depresión).
- g. Modelo de ajuste epidemiológico por edad, nivel educativo, presencia de diabetes, hipertensión arterial, artrosis, estado de menopausia, IMC, hábito de fumar y depresión.
- h. Modelo estadístico ajustado por las variables que tuvieron una asociación significativa con síntomas urogenitales severos durante el análisis bivariado (uso de TH, nivel educativo, paridad, etapa menopáusica, IMC, hipertensión, artrosis, hábito de fumar y depresión).

Sin embargo, proporciona una base para estudios futuros. Hay informes que sugieren que la etnicidad influye en la calidad de vida de mujeres de mediana edad de América Latina.^{10,11} Sin embargo, la etnia no se consideró en nuestro estudio, y por lo tanto puede también considerarse una limitación potencial. También es importante el hecho de que la escala de Goldberg, usada para medir la ansiedad, es una medida; por lo tanto, nuestros resultados deben interpretarse con cuidado porque la escala podría sobrevalorar o subestimar su frecuencia en nuestra población. Por último, hay que mencionar una posible colineariedad existente entre MRS y las puntuaciones de escala Goldberg, especialmente la subescala psicológica MRS que incluye dos ítems que evalúan la presencia de depresión y ansiedad⁴³. Sin embargo, en primer lugar, el análisis

fue hecho con MRS total y también de forma independiente con puntuaciones de subescalas, después de lo cual se observó la asociación más fuerte entre ansiedad y síntomas somáticos severos; y segundo, el análisis de estadísticas de la posible colinealidad de los modelos lineales arrojó resultados negativos.⁴⁴

A pesar de las limitaciones antes mencionadas, lo mejor de nuestro conocimiento es que se trata del primero en evaluar la asociación entre ansiedad y CdV en una gran muestra de mujeres posmenopáusicas con una herramienta específica para evaluar los síntomas de menopausia, el MRS. Debido a implicaciones obvias, estudiar los factores que afectan la calidad de vida es muy relevante; además, si tenemos en cuenta que en esta población el inicio de la menopausia ha sido reportado más temprano que en otras poblaciones^{3,26}.

Además, el elevado número de mujeres estudiadas le da más valor añadido.

Conclusiones

La ansiedad se asoció independientemente con deterioro severo de la CdV en esta muestra de mujeres latinoamericanas posmenopáusicas. Se encontró una fuerte asociación entre ansiedad y síntomas somáticos, que incluyen sofocos, trastornos del sueño y quejas musculares y articulares. Así, la detección de la ansiedad en esta población se vuelve relevante en la práctica clínica.

Sin embargo, es necesario llevar a cabo estudios que determinen la causalidad de esta asociación y los beneficios de la detección temprana de la ansiedad en este grupo de mujeres.

Referencias

- Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2011;17:949-954.
- Dennerstein L, Lehert P, Guthrie JR, Burger HG. Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis. *Menopause* 2007;14:53-62.
- Chedraui P, Blumel JE, Baron G, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas* 2008;61:323-329.
- López AF, Soares De Lorenzi DR, d'Andretta Tanaka AC. Calidad de vida de mujeres en fase de transición menopáusica evaluado por la Menopause Rating Scale (MRS) [in Spanish]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75:375-382.
- Chen Y, Lin S-Q, Wei Y, Gao H-L, Wang S-H, Wu Z-L. Impact of menopause on quality of life in community-based women in China. *Menopause* 2008;15:144-149.
- Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000;34:17-23.
- Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HP. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:67.
- 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.
- Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 1982, 2001;52:345-356.
- Ojeda E, Blumel JE, Vallejo MS, Lavin P. Climacteric symptoms in Quechua and Mestizo women from the Andean region of Cusco, Peru: effects of altitude and ethnicity. *Maturitas* 2014;77:356-360.
- Monterrosa A, Blumel JE, Chedraui P. Increased menopausal symptoms among Afro-Colombian women as assessed with the Menopause Rating Scale. *Maturitas* 2008;59:182-190.
- Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2015;22:694-701.
- Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Prevalence, frequency and problem rating of

- hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2012;119:40-50.
14. Blumel JE, Fica J, Chedraui P, et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. *Menopause* 2016;23:488-493.
 15. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2013;20:488-495.
 16. Joffe H, Chang Y, Dhaliwal S, et al. Lifetime history of depression and anxiety disorders as a predictor of quality of life in midlife women in the absence of current illness episodes. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:484-492.
 17. Reis FMCV, Pestana-Oliveira N, Leite CM, et al. Hormonal changes and increased anxiety-like behavior in a perimenopause-animal model induced by 4-vinylcyclohexene diepoxide (VCD) in female rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014;49:130-140.
 18. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008;111:127-136.
 19. Yasui T, Maegawa M, Tomita J, et al. Association of serum cytokine concentrations with psychological symptoms in midlife women. *J Reprod Immunol* 2007;75:56-62.
 20. Juang K-D, Wang S-J, Lu S-R, Lee S-J, Fuh J-L. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005;52:119-126.
 21. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas* 2000;36:155-164.
 22. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2009;25:303-314.
 23. Thurston RC, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A. Emotional antecedents of hot flashes during daily life. *Psychosom Med* 2005;67: 137-146.
 24. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammer M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas* 2010;65:258-261.
 25. Llana P, Garcia-Portilla MP, Llana-Suarez D, Armott B, Perez-Lopez FR. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas* 2012;71:120-130.
 26. Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui P, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause* 2006;13:706-712.
 27. Gaviria SL, Rondon MB. Some considerations on women's mental health in Latin America and the Caribbean. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl* 2010;22:363-369.
 28. Blumel JE, Cano A, Mezones-Holguin E, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012;72: 359-366.
 29. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging Workshop10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159-1168.
 30. Montón C, Pérez-Echevarría M, Campos R, García J, Lobo A. Escalas de ansiedad y depresión de Goldberg: una guía de entrevista eficaz para la detección del malestar psíquico. *Aten Primaria* 1993;12:345-349.
 31. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297: 897-899.
 32. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28.
 33. Ref_Values_CountrGr.pdf. http://www.menopause-rating-scale.info/documents/Ref_Values_CountrGr.pdf. Accessed April 26, 2016.
 34. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:45.
 35. Orpinas P, Valdés M, Pemjeam A, Florenzano R, Nogueira R, Hernández J. Validación de una escala breve para la detección de beber

- anormal (EBBA). In: Florenzano R, Horwitz N, Penna M, eds. et al. *Temas Salud Mental Primaria Salud*. Santiago, Chile: CPU; 1991:185-193.
36. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell J. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex- specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991;65:105-114.
 37. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191-2194.
 38. Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, et al. Associations between anxiety, depression and insomnia in peri- and post-menopausal women. *Maturitas* 2012;72:61-65.
 39. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:64-102.
 40. Alexander J, Dennerstein L, Woods NF, et al. Role of stressful life events and menopausal stage in wellbeing and health. *Expert Rev Neurother* 2007;7:93-113.
 41. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1153-1160.
 42. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, Schocken M, Kravitz HM, Cordal A. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of preand perimenopausal women. *Am J Epidemiol* 2003;158:347-356.
 43. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Bjorkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002;9:156-161.
 44. Vatcheva KP, Lee M, McCormick JB, Rahbar MH. Multicollinearity in regression analyses conducted in epidemiologic studies. *Epidemiol Open Access* 2016;6:227.