

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



MENARQUIA TEMPRANA COMO FACTOR DE RIESGO PARA
SÍNDROME METABÓLICO

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

TUCTO TRAVEZAÑO HENRY NEY

ASESOR

DR. CHIROQUE RAMOS JOSÉ ALBERTO

TRUJILLO – PERÚ

2018

MIEMBROS DEL JURADO:

DR. CILLIANI AGUIRRE, BECKER
PRESIDENTE

DRA. ALBINEZ PEREZ, JULIO
SECRETARIO

DR. BARDALES ZUTA, VICTOR
VOCAL

DR. CHIROQUE RAMOS, JOSE ALBERTO
ASESOR

Fecha

Mes

Año

DEDICATORIA

Es propicio resaltar a Dios como Él único Ser merecedor de toda gratitud y privilegio; esto, es la muestra de su honra y fidelidad. Llegar hasta este punto, tras 7 años de experiencia, 7 años que demuestran a quienes hayan sido testigos, que mi Creador, nunca me abandonó. Y de esta manera, aquel día en que di el primer aliento, me hizo parte de la vida de dos personas. Hoy, gracias a estos 4 ángeles, puedo decir que conocí el amor verdadero.

Estos párrafos son para Uds., orgulloso de tenerlos y agradecido por ser parte de nuestra familia. Dedicado a los futuros profesionales de casa, esto es lo primero de lo grande e increíble que Dios tiene para nosotros. No obstante hacer mención a la persona que hizo posible este estudio, de lejos un gran profesional, presto a pesar del horario y labor como Médico Internista. Mis agradecimientos a mi Asesor, Dr. Chiroque Ramos, José.

Y sin olvidar a aquellas personas que fueron parte desde un inicio en la etapa de anteproyecto hasta la culminación del mismo, es grato mencionar a mi revisor, Mg José Caballero y mi mejor amiga, allá vamos por la colegiatura...

Henry Ney Tucto Travezaño

INDICE

	<i>Página</i>
PÁGINAS PRELIMINARES.....	03
RESUMEN.....	05
ABSTRACT.....	06
INTRODUCCIÓN	07
PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS.....	42

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la menarquia temprana es factor de riesgo para síndrome metabólico en el Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. Entre el periodo enero y marzo del 2018.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles que evaluó una muestra total de 462 mujeres atendidas en el servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. Durante el periodo enero y marzo del 2018. Los casos estuvieron conformados por 231 mujeres con diagnóstico de síndrome metabólico y los controles por 231 mujeres sin esta condición.

Resultados: En el análisis bivariado de las características clínicas, se ha demostrado asociación con el síndrome metabólico a la edad ($35,21 \pm 6,75$ y $33,44 \pm 6,39$; $P = 0,004$), la multiparidad (74,03% y 58,44%; $ORc = 2,03 [1,37-3,01]$, $P = 0,001$) y el sedentarismo (24,24% y 15,15%; $ORc = 1,79 [1,12-2,86]$, $P = 0,014$). Asimismo a la menarquia temprana y el síndrome metabólico (15,58% y 8,66%; $ORc = 1,95 [1,09-3,48]$, $P = 0,023$). La regresión logística multivariada, utilizando todas las variables significativas detectadas por análisis univariado y la variable resultado; establece que la presencia de síndrome metabólico se asoció de forma independiente con la edad ($ORa = 1,04 [1,01-1,07]$, $P = 0,004$), la multiparidad ($ORa = 2,01 [1,35-3,01]$, $P = 0,001$), el sedentarismo ($ORa = 1,73 [1,07-2,81]$, $P = 0,026$) y la menarquia temprana ($OR = 1,85 [1,02-3,35]$, $P = 0,042$).

Conclusiones: La menarquia temprana es factor de riesgo independiente para síndrome metabólico. La multiparidad fue el factor de riesgo independiente de mayor fuerza para producir la enfermedad.

Palabras claves: *Menarquia temprana, factor de riesgo, síndrome metabólico.*

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine if early menarche is a risk factor for metabolic syndrome in the Carlos Lanfranco la Hoz Hospital, Puente Piedra - Lima. Between the period January and March 2018.

MATERIAL AND METHOD: An observational, analytical study of cases and controls was conducted, which evaluated a total sample of 462 women treated in the Internal Medicine service of the Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. During the period January and March 2018. The cases consisted of 231 women with a diagnosis of metabolic syndrome and controls by 231 women without this condition.

RESULTS: In the bivariate analysis of clinical characteristics, association with the metabolic syndrome at age (35.21 ± 6.75 and 33.44 ± 6.39 , $P = 0.004$), Multiparity (74.03) was demonstrated. 74,03% and 58.44%; $OR_c = 2.03 [1.37\ 3.01]$, ($P = 0.001$) and sedentary lifestyle (24.24% and 15.15%; $OR_c = 1.79 [1.12\ 2,86]$, ($P = 0.014$). Also to early menarche and metabolic syndrome (15.58% and 8.66%; $OR_c = 1.95 [1.09-3.48]$, ($P = 0.023$). Multivariate logistic regression, using all the significant variables detected by univariate analysis and the outcome variable; establishes that the presence of metabolic syndrome was associated independently with age ($OR_a = 1.04 [1.01-1.07]$, $P = 0.004$), Multiparity ($OR_a = 2.01 [1.35-3,01]$, ($P = 0.001$), sedentary lifestyle ($OR_a = 1.73 [1.07-2.81]$, $P = 0.026$) and early menarche ($OR = 1.85 [1.02-3.35]$, ($P = 0.042$).

CONCLUSIONS: Early menarche is an independent risk factor for metabolic syndrome. Multiparity was the independent risk factor of greatest strength to produce the disease.

KEYWORDS: Early menarche, risk factor, metabolic syndrome

I. INTRODUCCION

El síndrome metabólico afecta a más del 20% de la población en Norteamérica y un poco más del 25% de la población europea, en la población asiática se ha descrito prevalencias menores. Por otro lado existe una inclinación de aparición a más temprana edad en esta última década. (1) En Norteamérica hasta el 10% de los adolescentes estarían en riesgo de desarrollar el síndrome, con mayor frecuencia en varones de raza hispana. (2)

El síndrome metabólico (MetS) constituye un conjunto de alteraciones y patologías metabólicas que incluye: hipertensión arterial, obesidad central, alteraciones del perfil lipídico e hiperglicemia. Identifica personas en riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular no aterosclerótica y aterosclerótica. (3,4)

Las diferencias funcionales entre adipocitos viscerales y subcutáneo se relacionan con su ubicación anatómica. El tejido adiposo visceral y sus macrófagos, producen más citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6 (IL6), pero menos adiponectina. Estos cambios en las citocinas inducen resistencia a la insulina y juegan un papel importante en la patogénesis de la disfunción endotelial y la posterior aterosclerosis. (5)

Se ha descrito que la activación del sistema renina - angiotensina sirve como ruta neurohumoral importante en el desarrollo MetS, dado que la obesidad e insulinoresistencia se asocian con una

mayor producción de angiotensina II, por medio de la producción de especies reactivas de oxígeno inician un círculo vicioso de inflamación, daño endotelial y fibroblastos en proliferación que contribuye al desarrollo de la hipertensión, dislipidemia, diabetes e hipertrofia cardíaca. (6,7)

La activación de varias vías proaterogénicas en el síndrome metabólico culmina en una vía final común de inflamación, que conduce a las manifestaciones clínicas de esta entidad. (8) El sistémico estrés oxidativo inducido por la obesidad y la insulinoresistencia encamina una mayor activación de cascadas de señalización que causan aterogénesis y fibrosis tisular. (9)

Con el objeto de subsanar la confusión creada por la existencia de varias definiciones, y la gran variación en su prevalencia se publicaron una nueva serie de criterios, que elimina a la obesidad como componente esencial. Dejando la consigna de 3 o más de 5 factores como diagnóstico de MetS. (10,11)

La menarquia se define como el inicio de la menstruación, ocurre a una edad promedio de 13 años. Normalmente 2 años después del inicio de la pubertad y delimita el logro de la capacidad reproductiva. Existe un componente genético significativo para la edad de menarquia, con al menos 50% de heredabilidad. (12)

La menarquia temprana (EM) está definida como el cuartil inferior de edad de menarquia basado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III. En lugar de la definición clínica de más de 2 SD por debajo

del promedio nacional. De este modo la EM se encontraba en el percentil 25 o menos (11,9 años). (13)

En las últimas décadas, la edad de la menarquia está disminuyendo gradualmente. La genética es uno de los factores más importantes en el inicio de la menarquia. Sin embargo, también se han considerado otros factores como la nutrición, los trastornos psicológicos, las condiciones geográficas /socioeconómicas, y el ejercicio. (14)

Es concebible que parte de la asociación entre el momento de la menarquia y el riesgo de síndrome metabólico se explica por un aumento de adiposidad. Se ha observado que el tener una menor edad en la menarquia se asocia con una elevación del índice de masa corporal en la etapa adulta. (15)

La insulina afecta los niveles de hormona liberadora de gonadotrofinas, junto con el posterior desarrollo del sistema reproductivo. En este sentido los niveles de leptina e insulina durante la infancia juegan un papel determinante en la regulación de la edad de menarquia. Se ha puesto en evidencia que el agente sensibilizante a la insulina; metformina, retrasa la menarquia en las niñas con pubarquia precoz. (16)

Además de la incertidumbre sobre el grado en que la adiposidad explica la relación entre riesgo de menarquia e insulinoresistencia, hay más incertidumbre con respecto a la forma de esta asociación. No está claro si la edad avanzada en menarquia más allá del promedio también se asocia con enfermedad cardiovascular y mortalidad. (17)

Cao X, en China el 2016, llevó a cabo un estudio transversal, con una muestra de 1625 mujeres posmenopáusicas, evaluó asociación entre características menstruales y prevalencia de síndrome metabólico, se calculó el OR para predecir la presencia de MetS, aumentaron gradualmente: como la edad a la disminución de la menarquia (11-13 años vs 14-15 años vs 16-20 años: OR [95% CI] = 1 vs 0.950 [0.728-1.240] vs 0.862 [0.610-1.119], respectivamente), de este modo la edad temprana de menarquia estuvo significativamente asociada a obesidad central y síndrome metabólico. (18)

Chang CJ, en Taiwán el 2015, examinó la asociación entre edad de menarquia y síndrome metabólico en 3292 mujeres de 19 a 91 años, demostrando relación entre el incremento de la prevalencia de síndrome metabólico con la edad, además; al ajustar variables intervinientes resultó en mayor riesgo en los resultados OR= 1.71 (IC 95% 1.07-2.71; $p < 0.05$). Se demostró así que la menarquia temprana es un factor de riesgo importante de síndrome metabólico y puede ayudar a identificar mujeres en riesgo. (19)

Akter S, en Bangladesh el 2012, estudió la relación inversamente proporcional entre la edad de menarquia con síndrome metabólico en 1423 mujeres de 15 a 75 años, de procedencia rural. Resultando en un incremento de la prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con menarquia precoz comparado con el inicio tardío

(OR=1.55; IC 95 % 1.05-2.30; $p<0.05$), asimismo la edad de inicio de menarquia se asoció inversamente proporcional con la prevalencia de incremento en lípidos y baja de HDL. Concluyendo en que la aparición temprana de menarquia puede desencadenar síndrome metabólico. (20)

Noel T, en Brasil el 2014, observaron en un estudio de cohortes en 8075 mujeres entre 35 a 74 años, que el inicio de la menarquia antes de los 11 años se asoció con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (RR = 1.34; IC 95%: 1.14-1.57) e incremento en el porcentaje de hemoglobina glucosilada, ALT, TG, PCR y circunferencia abdominal en quienes no reciben tratamiento farmacológico. Estos hallazgos respaldan la asociación entre menarquia temprana y mayor riesgo de DM tipo 2/enfermedad cardiometabólica. (21)

Luijken J, en el 2017 realizó una revisión sistemática sobre riesgo y posibles mecanismos detrás de la asociación entre edad de menarquia y enfermedad cardiovascular, se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Web of Science y embase; hasta abril de 2017 mediante identificación de polimorfismos de nucleótido único para menarquia temprana en estudios de genoma completo, buscando si estos polimorfismos o cualquiera de sus proxies se asociaban a algún rasgo relacionado con enfermedad cardiovascular. Finalmente la menarquia temprana y posiblemente la tardía incrementan el riesgo de síndrome metabólico en poblaciones caucásicas, el peso y la talla

pueden ser parte del mecanismo subyacente a la relación, en caucásicos. Los datos sobre otras etnias son limitados para un análisis y conclusiones significativas. (22)

La menarquia precoz constituye una característica obstétrica que se registra cada vez con mayor frecuencia en nuestra población; habiéndose documentado la tendencia mundial de una disminución progresiva en la edad de aparición de este evento fisiológico, se ha verificado además la influencia de esta condición en relación con la aparición de algunos desenlaces adversos a mediano y a largo plazo. En este sentido existe alguna evidencia que la relaciona con un incremento en el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas, considerando que el síndrome metabólico es una entidad que integra un conjunto de anormalidades de este tipo; creemos interesante valorar la influencia de la menarquia precoz en cuanto al incremento en el riesgo de desarrollar este síndrome, por tal motivo nos proponemos realizar el presente estudio.

Enunciado del problema:

¿La menarquia temprana es factor de riesgo para síndrome metabólico en el Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. Entre el periodo enero y marzo del 2018?

Objetivos:

Objetivo General:

Determinar si la menarquia temprana es factor de riesgo para síndrome metabólico en el Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. Entre el periodo enero y marzo del 2018.

Objetivos Específicos:

- Valorar la proporción de menarquia temprana en pacientes con síndrome metabólico.
- Precisar la proporción de menarquia temprana en pacientes sin síndrome metabólico.
- Comparar la proporción de menarquia temprana entre pacientes con y sin síndrome metabólico.

Hipótesis:

H0: La menarquia temprana no es factor de riesgo para síndrome metabólico en el Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. Entre el periodo enero y marzo del 2018.

Ha: La menarquia temprana si es factor de riesgo para síndrome metabólico en el Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. Entre el periodo enero y marzo del 2018.

II. MATERIAL Y MÉTODO:

1. MATERIALES Y METODOS

POBLACIÓN UNIVERSO:

Todas las mujeres atendidas en el servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco la Hoz.

POBLACIONES DE ESTUDIO:

Conformada por las integrantes de la población diana que cumplieron los criterios de selección, en el servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, durante el periodo enero y marzo 2018.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión (Casos):

1. Mujeres entre 20 a 50 años con síndrome metabólico atendidas ambulatoriamente.
2. Historias clínicas completas.

Criterios de Inclusión (Controles):

1. Mujeres entre 20 a 50 años sin síndrome metabólico atendidas ambulatoriamente.
2. Historias clínicas completas.

Criterios de Exclusión

1. Mujeres con pancreatitis crónica, síndrome de cushing, acromegalia, cáncer de páncreas y usuarias de corticoides.
2. Historias clínicas incompletas.

DETERMINACION DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y DISEÑO ESTADÍSTICO DEL MUESTREO

Unidad de Análisis

Pacientes mujeres entre 20 a 50 años con y sin diagnóstico de síndrome metabólico del servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz.

Unidad de Muestreo

Muestreo no probabilístico intencional según criterios de selección.

TAMAÑO MUESTRAL:

Se utilizó la fórmula para casos y controles. (23)

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$d = \text{Valor nulo de las diferencias en proporciones} = p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.29$ (Ref.26).

$P_2 = 0.21$ (Ref.26).

R: 1

Won J, encontraron que la frecuencia de síndrome metabólico en el grupo con menarquia temprana fue de 29%, mientras que en el grupo con menarquia normal fue de 21%. Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 231$$

CASOS: (Pacientes con síndrome metabólico) = 231 pacientes

CONTROLES: (Pacientes sin síndrome metabólico) = 231 pacientes.

Muestreo aleatorio simple.

Diseño del estudio:

El estudio fue observacional analítico, retrospectivo de casos y controles.

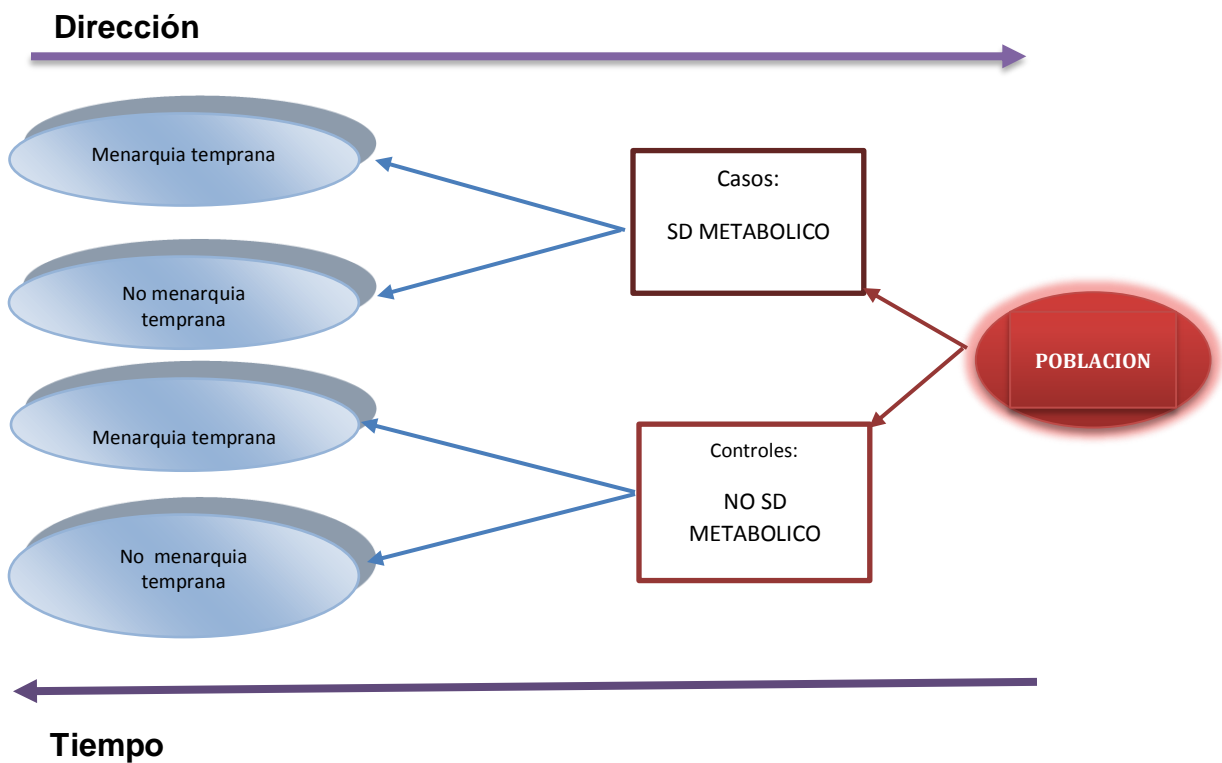
Diseño Específico:

FACTOR DE RIESGO	
G1	X1
G2	X1

G1: Pacientes con síndrome metabólico

G2: Pacientes sin síndrome metabólico

X1: Menarquia temprana



VARIABLES DE ESTUDIO:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICES
<p>Exposición</p> <p>Menarquia temprana</p>	Cualitativa	Nominal	Se considera cuando la primera menstruación se produce antes de los 12 años de edad.	Si No
<p>Resultado</p> <p>Síndrome metabólico</p>	Cualitativa	Nominal	<p>Circunferencia de cintura elevada:</p> <p>Varones ≥ 90 cms. Mujeres ≥ 80 cms.</p> <p>Triglicéridos en sangre: ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol / L) o tratamiento farmacológico, es un indicador alternativo.</p> <p>Colesterol HDL en sangre: < 40 mg/dl en varones (1.0 mmol / L); < 50 mg/dl (1.3 mmol / L) en mujeres o tratamiento farmacológico, es un indicador alternativo.</p> <p>PAS ≥ 130 mmhg y/o PAD ≥ 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo, es un indicador alternativo.</p>	Si – No

			Glucemia sérica en ayunas: ≥ 100 mg/dl o tratamiento de glucosa elevada, es un indicador alternativo.	
Covariables				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Número de años al momento de la entrevista.	Años
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Ámbito geográfico de donde procede el paciente.	Urbano - rural
Paridad	Cualitativa	Nominal	Número de partos.	Nulípara - Multípara
Antecedente familiar	Cualitativa	Nominal	Historia de síndrome metabólico en la familia	Si – No
Sedentarismo	Cualitativa	Nominal	Menos de 30 minutos de actividad física tipo caminata 5 días a la semana	Si – No
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Consumo de 1 cajetilla de cigarrillos a la semana.	Si – No

DEFINICIONES

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Menarquia temprana: Menarquia por debajo del percentil 25 (11.9). (13)

Síndrome metabólico: Se tomó en cuenta la discusión del 2005 entre la Federación Internacional de Diabetes (IDF), como la Asociación

Estadounidense del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (AHA/NHLBI) emitiendo una definición común. (11)

Criterios para el diagnóstico clínico:

Obesidad central: Circunferencia de cintura elevada:

Varones ≥ 90 cms. Mujeres ≥ 80 cms.

Triglicéridos en sangre ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol / L) o tratamiento farmacológico, es un indicador alternativo.

Colesterol HDL en sangre < 40 mg/dl en varones (1.0 mmol / L); < 50 mg/dl (1.3 mmol / L) en mujeres o tratamiento farmacológico, es un indicador alternativo.

PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo, es un indicador alternativo.

Glucemia sérica en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento de glucosa elevada, es un indicador alternativo.

2. PROCEDIMIENTO

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DATOS

Ingresaron al estudio las pacientes atendidas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. Durante el período enero y marzo del 2018. Se tramitó la autorización en la sede hospitalaria por medio de solicitud, en primera instancia al

departamento de docencia e investigación en coordinación con la Dirección Ejecutiva, previa presentación del proyecto de tesis.

En 3 días se recibió respuesta del comité evaluador para la ejecución del mismo. Luego se enviaron dos memorándum con destino al servicio de Medicina Interna y la Unidad de Estadística e Informática.

Una vez proporcionada la información con registros de historia clínica de mujeres con síndrome metabólico entre 20 a 50 años de edad, pareadas en su búsqueda de la base de datos con los diagnósticos de diabetes mellitus tipo2 + hipertensión arterial esencial + dislipidemia y obesidad central. Esto debido a que síndrome metabólico no posee diagnóstico CIE - 10 establecido.

A continuación se verificaron los criterios de síndrome metabólico en cada mujer, para determinar según el cumplimiento de los mismos su condición para esta variable.

De ésta manera se llevó a cabo una entrevista breve, a fin de verificar la edad de menarquia y en función de ésta, asignar la categoría para la variable menarquia temprana o no, ésta información luego se incorporó en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Asimismo se identificaron las variables confusoras: edad, paridad, procedencia, sedentarismo, antecedente familiar y tabaquismo. Recopiladas previamente las que estuvieran presentes en las historias clínicas para hacer aún más breve la entrevista.

PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes fichas de recolección, fue extrapolado a una base de datos Excel y luego procesado por un software estadístico seleccionado por los investigadores.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

Estadística Analítica:

Se utilizó la prueba estadística no paramétrica Chi cuadrado (χ^2) para confrontar las frecuencias de las variables analizadas, considerándose significancia estadística de las tendencias cuando la influencia del azar sea menor al 5% ($p < 0.05$).

Se obtuvo el odds ratio para menarquia temprana en cuanto a su asociación con la presencia de síndrome metabólico. Se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística para verificar la interferencia de las posibles variables confusoras: edad, paridad, procedencia, sedentarismo, antecedente familiar y tabaquismo.

ASPECTOS ÉTICOS

Para la presente investigación se contó con la autorización del Hospital y de la sede universitaria; y se tomó en cuenta el principio de confidencialidad por el cual el medico tiene un deber legal y ético de mantener toda la información relacionada con los pacientes de forma segura y no divulgar ninguna información a terceros sin el consentimiento del paciente. La confidencialidad es un derecho del paciente y debe ser respetado por la totalidad del equipo de salud. Se debe obtener la autorización del paciente antes de revelar información confidencial información sobre ellos o que podría identificarlos, en función de la normativa de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23) (24) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA). (25)

III. RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles que evaluó una muestra total de 462 mujeres atendidas en el servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima. Durante el periodo enero - marzo 2018. Los casos estuvieron conformados por 231 mujeres con diagnóstico de síndrome metabólico y los controles por 231 mujeres sin esta condición.

La tabla 1 muestra los resultados del análisis bivariado entre las variables edad, procedencia, paridad, antecedente familiar, sedentarismo y tabaquismo; resultando estar asociadas al síndrome metabólico la edad ($35,21 \pm 6,75$ y $33,44 \pm 6,39$; $P = 0,004$), la multiparidad (74,03% y 58,44%; $ORc = 2,03 [1,37 3,01]$, $P = 0,001$) y el sedentarismo (24,24% y 15,15%; $ORc = 1,79 [1,12 2,86]$, $P = 0,014$).

La tabla 2 muestra los resultados del análisis bivariado entre la variable primaria menarquia temprana y síndrome metabólico; resultando en una asociación significativa (15,58% y 8,66%; $ORc = 1,95 [1,09-3,48]$, $P = 0,023$).

La tabla 3 muestra los resultados de la regresión logística multivariada condicional, utilizando todas las variables significativas detectadas por

análisis univariado (edad, paridad, sedentarismo y menarquia temprana) y la variable resultado (síndrome metabólico); la presencia de síndrome metabólico se asoció de forma independiente con la edad (ORa = 1,04 [1,01-1,07], P = 0.004), la multiparidad (ORa = 2,01 [1,35-3,01], P = 0.001), el sedentarismo (ORa = 1,73 [1,07-2,81], P = 0,026) y la menarquia temprana (OR = 1,85 [1,02-3,35], P = 0,042).

TABLA 1

Distribución de mujeres según características clínicas y presencia de síndrome metabólico.

Hospital Carlos Lanfranco la Hoz

Ene - Mar 2018

Características clínicas	Síndrome metabólico		ORc IC 95%	*Valor p
	Si (n = 231)	No (n = 231)		
Edad (años)	35,21 ± 6,75	33,44 ± 6,39	NA	0,004
Procedencia (U/T)	221 (95,67%)	214 (92,64%)	1,76 [0,78-3,92]	0,165
Multiparidad (Si/T)	171 (74,03%)	135 (58,44%)	2,03 [1,37-3,01]	0,001
Antecedente familiar (Si/T)	14 (6,06%)	12 (5,19%)	1,18 [0,53-2,60]	0,686
Sedentarismo (Si/T)	56 (24,24%)	35 (15,15%)	1,79 [1,12-2,86]	0,014
Tabaquismo (Si/T)	12 (5,19%)	10 (4,33%)	1,21 [0,51-2,86]	0,662

* = t student; Chi cuadrado; U = Urbana; T=total

FUENTE: Entrevista directa realizada en consultorios externos de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco la Hoz - Lima.

TABLA 2

Distribución de mujeres según presencia de menarquia temprana y síndrome metabólico.

Hospital Carlos Lanfranco la Hoz

Ene - Mar 2018

Menarquia temprana	Síndrome metabólico		ORc IC 95%	*Valor p
	Si (n = 231)	No (n = 231)		
Si	36 (15,58%)	20 (8,66%)	1,95 [1,09-3,48]	0,023
No	195 (84,42%)	211 (91,34%)		

* = Chi cuadrado; ORc = Odds ratio crudo; IC = Intervalo de confianza

FUENTE: Entrevista directa realizada en consultorios externos de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco la Hoz - Lima.

TABLA 3

Regresión logística condicional multivariada: variables independientes asociadas con síndrome metabólico.

Hospital Carlos Lanfranco la Hoz

Ene - Mar 2018

	Wald	Valor p	ORa	IC 95%	
				Inferior	Superior
Edad	8,35	0,004	1,04	1,01	1,07
Multiparidad	11,61	0,001	2,01	1,35	3,01
Sedentarismo	4,96	0,026	1,73	1,07	2,81
Menarquia temprana	4,14	0,042	1,85	1,02	3,35

ORa = Odds Ratio ajustado

FUENTE: Entrevista directa realizada en consultorios externos de Medicina Interna del Hospital Carlos Lanfranco la Hoz - Lima.

IV. DISCUSION:

El síndrome metabólico (MetS) se ha convertido cada vez más importante en los últimos tiempos, debido al aumento exponencial de la obesidad en todo el mundo. Existe una amplia variación en la prevalencia por edad, género, raza/origen étnico, y los criterios utilizados para el diagnóstico. MetS afecta a una quinta parte o más de la población de los EE.UU. y alrededor de un cuarto de la población de Europa. El Sureste de Asia tiene menor prevalencia de MetS, pero se está desplazando rápidamente hacia tasas similares a las del mundo occidental. En mujeres afroamericanas la prevalencia es 57% mayor que en hombres y un 26% mayor en mujeres hispanas en comparación con hombres hispanos. (17)

Existe un creciente número de estudios epidemiológicos que sugieren una asociación entre menarquia temprana y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y MetS tanto en mujeres adolescentes como en adultas. (27) Estos fueron descritos en Europa (Dinamarca, Francia, Italia, Países Bajos, España, Suecia y Reino Unido), EE.UU, China e Irak demostrando vínculos entre edad de menarquia y componentes de riesgo para MetS. (27,28, 29, 30)

En el presente estudio se buscó asociación de riesgo entre menarquia temprana y síndrome metabólico, a través de entrevistas autoinformadas a la población de la muestra (Anexo 1). **Karen E**, según el estudio longitudinal de Fels llevado a cabo en EE.UU. Evaluaron la influencia de

la edad de la menarquia en los cambios de insulina, glucosa, lípidos y presión arterial durante la adolescencia, verificando si la composición corporal modifica esta relación. Las mujeres con menarquia temprana tuvieron cambios más nocivos en los niveles de insulina, glucosa, presión arterial y composición corporal que las mujeres con menarquia media o tardía. (27) Otro estudio realizado por **Yan F**, en China encontraron asociación significativa entre la edad de menarquia y los años reproductivos, con la composición corporal y los factores de riesgo metabólicos para enfermedad cardiovascular. En general, la aparición más temprana de la menarquia y los años reproductivos más largos se asociaron con cambios vasculares desfavorables en los factores de riesgo metabólicos.

Pero de cierta forma se asoció positivamente con HDL-C ($p < 0,05$). (29) Reforzando evidencia, encontramos a **Akter S**, en Bangladesh el 2012, estudió la relación inversamente proporcional entre edad de menarquia con síndrome metabólico. Resultando en un incremento de la prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con menarquia precoz comparado con el inicio tardío (OR=1.55; IC 95 % 1.05-2.30; $p < 0.05$), asimismo la edad de inicio de menarquia se asoció inversamente proporcional con la prevalencia de incremento en lípidos y baja de HDL. (20) En nuestro estudio según el análisis bivariado en mujeres con menarquia temprana y síndrome metabólico la proporción fue de 15.6%, en comparación con 8.7% del grupo sin este resultado. Ajustando datos en regresión logística para menarquia temprana se establece ORa: 1.85 IC 1.02 - 3.35. Siendo

1.85 veces el riesgo de desarrollar MetS en mujeres con menarquia temprana, a diferencia de las que no presentan. Estos datos se esclarecen por **Heys M**, en China, que encuentra resultados inferiores (odds ratio = 1.49; intervalo de confianza del 95% = 1.22 -1.82), de la misma manera **Chang C**, en China obtuvo (ORa: 1.71 IC: (1.07-2.71)) resultados que según muestra y población estudiada revelan significancia en el ORa, así como también un efecto dosis - respuesta. Se demuestra entonces que la menarquia temprana es factor de riesgo para síndrome metabólico, existiendo evidencia en ciertos estudios: **Cao X**, en China - 2016, ha evaluado la asociación entre características menstruales y prevalencia de síndrome metabólico en mujeres menopausicas. Se calculó el OR para predecir la presencia de MetS, éste aumentó en la menarquia de edad temprana (11-13 años vs 14-15 años vs 16-20 años: OR [95% CI] = 1 vs 0.950 [0.728-1.240] vs 0.862 [0.610-1.119], respectivamente), de este modo la edad temprana de menarquia estuvo significativamente asociada a obesidad central y síndrome metabólico. (18) En Taiwán, **Chang CJ**, examinó la asociación entre edad de menarquia y síndrome metabólico, demostrando relación entre el incremento de la prevalencia de síndrome metabólico con la edad de menarquia, además; al ajustar variables intervinientes resultó en mayor riesgo en los resultados OR= 1.71 IC 95% 1.07-2.71; $p < 0.05$. Demostrándose así que la menarquia temprana es un factor de riesgo importante de síndrome metabólico y puede ayudar a identificar mujeres en riesgo. (19) Como se percibe, las evidencias están puestas en

estudios de población occidental. Todos resultaron en asociación, por lo tanto era necesario encontrar estudios no concluyentes. Para ello se realizó una revisión sistemática en 2017 por parte de **Luijken J**, sobre riesgo y posibles mecanismos detrás de la asociación entre edad de menarquia y enfermedad cardiovascular, realizándose búsquedas en las bases de datos PubMed, Web of Science y embase; finalmente la menarquia temprana y posiblemente la tardía incrementan el riesgo de MetS en poblaciones caucásicas, según 8 estudios en la población occidental. El peso y la talla pueden ser parte del mecanismo subyacente a la relación, en esta población. Los datos sobre otras etnias son limitados para un análisis y conclusiones significativas. No pudiéndose extrapolar los mismos resultados hacia nuestra población.

Al observar los resultados secundarios en la regresión logística condicional multivariada, se demuestra que la variable cuantitativa edad, según el ORa estuvo asociada al MetS. De este modo se interpreta, por cada año que aumenta en edad una mujer se incrementa en 4% el riesgo independiente de desarrollar MetS. El promedio de edad en mujeres con síndrome metabólico fue de $35,21 \pm 6,75$ a diferencia de $33,44 \pm 6,39$ del grupo sin enfermedad. **Meng Z**, en China - 2015 verificaron la prevalencia de MetS según edad. Los hombres (41,95%, 3580/8532 casos) mostraron mayor porcentaje que las mujeres (25,29%, 1346/5323 casos), con un valor Chi2 de 195,341 ($p < 0,01$). La prevalencia demostró una tendencia creciente en los hombres desde la edad más joven hasta el

rango de edad de 45 a 55 años, y luego se mantuvo en el mismo nivel. Mientras que en mujeres la tendencia fue creciente desde la edad más joven hasta la edad mayor estudiada. (31) Existen datos diferentes a partir del estudio de **Harikrishnan S**, en el Sur de la India. Incluyen en su regresión logística para factores de riesgo de MetS a la edad. A diferencia de nuestro resultado, el suyo era que por cada 5 años que aumenta la edad en una mujer, se incrementa en 22% el riesgo de MetS (ORa: 1.22 IC: 1.19 – 1.26; $p < 0.05$). (32). La multiparidad en nuestros resultados secundarios fue el factor fuertemente asociado a síndrome metabólico, con un ORa: 2.1 IC: 1.35 - 3.1; $p < 0.05$. En consecuencia la multiparidad incrementa 2 veces el riesgo de MetS. Algo parecido se ha visto en EE.UU. propuesta de **Vladiutu CJ**, encontró que las mujeres con cuatro nacimientos, en comparación con las de un nacimiento vivo, tuvieron mayores probabilidades de obesidad abdominal (OR = 2.0, IC 95% 1.5, 2.8) y MetS total (OR = 1.4, IC 95% 1.0, 2.0), y aquellas con cinco o más nacimientos tuvieron las mayores probabilidades de HDL-C bajo (OR = 1.5, IC 95% 1.2, 2.0) y glucosa elevada (OR = 1.6, IC 95% 1.1, 2.4). (33) Evidencia suficiente que avalaría nuestros resultados, sabiendo que multiparidad incluye a mayor o igual de 3 nacimientos. Es de suponer que el sedentarismo influye directamente en la aparición de MetS, en nuestros resultados demostrados en el análisis bivariado como en el multivariado se ha establecido al sedentarismo como factor de riesgo independiente para síndrome metabólico, hallándose en tercer lugar en nuestro estudio. Existen datos que cubren fuertemente esta

asociación. **Alzeidan R**, en Arabia Saudita examinaron la asociación entre inactividad física y MetS. La prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares conductuales de las familias estuvo inmersa en 73% de la población como inactividad física. Desarrollando un terreno hostil que sobreañade un sin número de vertientes para enfermedad cardiovascular. Se demostró alta significancia estadística en el análisis multivariado. Numerosos estudios demuestran relación estrecha entre sedentarismo y componentes del MetS. (19,21)

Por ser un estudio retrospectivo de casos y controles en donde la variable que se plantea como factor de riesgo corresponde a un evento fisiológico de la pubertad que ha sucedido años atrás desde el momento de la entrevista, cabe la posibilidad de incurrir en sesgo de información en el caso de que la paciente no tuviera memoria clara de la edad en la que presentó su menarquia, esto resalta como una importante limitación. Sin embargo, los informes retrospectivos de la edad adulta en la menarquia están altamente correlacionados ($r = 0,79$) con los informes originales de adolescentes, en la bibliografía. Resulta esencial adjuntar una explicación sobre la falta de homogenización de la población de estudio, esto quizá haya influido en los resultados de la covariable paridad. Es evidente que una mujer a mayor edad, mayor número de nacimientos tendrá, comparado con una mujer joven. En tal sentido se prevé que esta variación se debe a que las mujeres que acuden al hospital y tienen

alguna condición de enfermedad lo hagan de forma tardía y no en sus inicios. Tomándose en cuenta como sesgo de distribución.

Las asociaciones observadas deberían ser tomadas en cuenta como base para desarrollar estrategias de intervención que reduzcan la aparición de síndrome metabólico en las mujeres del grupo etario estudiado. Nuevas investigaciones multicéntricas con mayor muestra poblacional prospectivas con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y con el control de un mayor número de variables intervinientes deberían ser llevadas a cabo, para extrapolar nuestros hallazgos al ámbito regional. Es conveniente el inicio de estudios observacionales con miras a precisar el impacto de la menarquia temprana respecto a la aparición de otros aspectos de morbilidad en mujeres de 20 a 50 años como por ejemplo enfermedades reumatológicas, inflamatorias, metabólicas, autoinmunes y neoplásicas.

V. CONCLUSIONES

1. La menarquia temprana es factor de riesgo independiente para síndrome metabólico.
2. El análisis bivariado identificó a la edad, multiparidad, sedentarismo como factores asociados a síndrome metabólico
3. El análisis multivariado identificó como factores independientes de síndrome metabólico a la edad, multiparidad, sedentarismo y menarquia temprana.
4. La proporción de menarquia temprana en mujeres con síndrome metabólico fue de 15.6%, a diferencia del grupo control 8.7%.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beltrán H Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999– 2010. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(8): 697–703.
2. Miller JM, Kaylor MB, Johannsson M. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12(10): 527–532.
3. Rochlani Y. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 2017; 11(8), 215-225.
4. O'Neill S. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews* 2015; 16(1), 1-12.
5. Vanecková I, Maletínská L, Behuliak M, et al. Obesity-related hypertension: posible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol* 2014; 223(3): R63–R78.
6. Dai Y, Mercanti F, Dai D, et al.; LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 437(1): 62–66.
7. Avelar T, Storch A, Castro L. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2015; 51(4), 231-239.
8. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis – revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19(2): 170–178.

9. Barbalho S, Bechara M, Quesada K. Metabolic syndrome, atherosclerosis and inflammation: an inseparable triad. *Jornal Vascular Brasileiro* 2015; 14(4), 319-327.
10. Silveira L, Buonani C, Monteiro P. Metabolic syndrome: criteria for diagnosing in children and adolescents. *Endocrinol Metab Synd*, 2(3), 118.
11. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith SC Jr. Armonización del síndrome metabólico: a declaración conjunta interina del Grupo de Trabajo de la Federación Internacional de Diabetes sobre Epidemiología y Prevención; Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre; Asociación Americana del Corazón; Federación Mundial del Corazón; Sociedad Internacional de Aterosclerosis; y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad. *Circulación*. 2009; 120: 1640-1645.
12. Ibitoye M, Choi C, Tai H. Early menarche: A systematic review of its effect on sexual and reproductive health in low-and middle-income countries. *PloS one* 2017; 12(6), e0178884.
13. Barrios YV, Sánchez SE, Nicolaidis C, y col. Abuso infantil y menarquia temprana entre mujeres peruanas. *The Journal of adolescent health: publicación oficial de la Society for Adolescent Medicine*. 2015; 56 (2): 197-202. doi: 10.1016 / j.jadohealth.2014.10.002.
14. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic Determinants of Age at Menarche: A Systematic Review. *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 371583, 14.

15. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health* 2017; 14(10), 1266.
16. Elks C, Ong K, Scott R, Van Der Schouw Y, Brand J, Wark P. Et al. Age at menarche and type 2-diabetes risk: the EPIC-InterAct study. *Diabetes care*, 2013; 36(11), 3526-3534.
17. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks C, Ong K. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology* 2014; 180(1), 29-40.
18. Cao X, Zhou J, Yuan H. Chen Z. Duration of reproductive lifespan and age at menarche in relation to metabolic syndrome in postmenopausal Chinese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016; 42(11):1581-1587.
19. Chang C, Lai M, Lin C, Liu C, Li T, Li C. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome in Taiwan. *Obes Res Clin Pract.* 2016; 10:S26-S34.
20. Akter S, Jesmin S, Islam M. Sultana S, Okazaki O, Hiroe M et al. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9(1):99.
21. Mueller N, Duncan B, Barreto S, Chor D, Bessel M, Aquino E et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 22.
22. Luijken J, Van der Schouw T, Mensink D, Onland N. Association between age at menarche and cardiovascular disease: A systematic review on risk and potential mechanisms. *Maturitas.* 2017; 104:96 -116.

23. Gómez M, Danglot C, Huerta S, García- G. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. *Revista mexicana de pediatría*, 2003; 70(5), 257-263.
24. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2013.
25. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de Julio de 2013.
26. Won J, Hong J, Noh J. Association between age at menarche and risk factors for cardiovascular diseases in Korean women: the 2010 to 2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine* 2016; 95(18).
27. Karen E. Remsberg, Ellen W. Demerath, Christine M. Schubert, Wm. Cameron Chumlea, Shumei S. Sun, Roger M. Siervogel; La menarca temprana y el desarrollo de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en las adolescentes: estudio longitudinal de Fels, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , volumen 90, edición 5, 1 de mayo de 2005, páginas 2718-2724, <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1991>
28. Elks, CE, Ong, KK, Scott, RA, van der Schouw, YT, marca, JS, Wark, PA, El consorcio InterAct. (2013). Edad en la menarca y riesgo de diabetes tipo 2: el estudio EPIC-InterAct. *Diabetes Care* , 36 (11), 3526-3534. <http://doi.org/10.2337/dc13-0446>

29. Feng, Y., Hong, X., Wilker, E., Li, Z., Zhang, W., Jin, D., Xu, X. (2008).Efectos de la edad en la menarca, los años reproductivos y la menopausia en los factores de riesgo metabólico de las enfermedades cardiovasculares. *Atherosclerosis* ,196 (2), 2007.06.016; 590- 597.
30. Ramezani Tehrani, F., Mirmiran, P., Gholami, R., Moslehi, N., y Azizi, F. (2014).Factores que influyen en la edad de la menarquia: resultados de la cohorte de estudio de lípidos y glucosa en Teherán. *Revista Internacional de Endocrinología y Metabolismo* , 12 (3), e16130.<http://doi.org/10.5812/ijem.16130>
31. Meng, Z., Liu, M., Zhang, Q., Liu, L., Song, K., Tan, J., ... Zhang, J. (2015).Impactos de género y edad en la asociación entre la función tiroidea y el síndrome metabólico en chino. *Medicine* , 94 (50), e2193.<http://doi.org/10.1097/MD.0000000000002193>
32. Harikrishnan S, Sarma S, Sanjay G, Jeemon P, Krishnan MN, Venugopal K, y col.(2018) Prevalencia del síndrome metabólico y sus factores de riesgo en Kerala, sur de la India: análisis de un estudio transversal comunitario. *PLoS ONE* 13 (3): e0192372.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192372>
33. Vladutiu, CJ, Siega-Riz, AM, Sotres-Alvarez, D., Stuebe, AM, Ni, A., Tabb, KM. Heiss, G. (2016). Paridad y componentes del síndrome metabólico entre mujeres hispanas / latinas en los Estados Unidos: resultados del estudio HCHS / SOL. *Circulación. Calidad y resultados cardiovasculares*, 9 (2 Suppl 1), S62-S69. <http://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002464>

ANEXOS

ANEXO N° 01

Menarquia temprana como factor de riesgo para síndrome metabólico en el Hospital Carlos Lanfranco la Hoz, Puente Piedra - Lima.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ días

1.3. Paridad: _____

1.4. Procedencia: Urbano () Rural ()

1.5. Antecedente familiar: Si () No ()

1.6 Sedentarismo: Si () No ()

1.7 Tabaquismo: Si () No ()

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

Síndrome metabólico: Si () No ()

III: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Edad de menarquía: _____

Menarquía temprana: Si () No ()