

DESARROLLO PUBERAL EN NIÑAS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA: COMPARACIÓN CON DATOS DE 1982 Y ASOCIACIÓN CON CRECIMIENTO, ESTADO NUTRICIONAL Y ESTRATO SOCIOECONÓMICO (ESTUDIO CREDEFAR)

Marisol Teresa Meza-Aldana¹, Yajaira Briceño¹, Roald Gómez-Pérez¹, Yajaira Zerpa¹, Nolis Camacho², José Luis Martínez², Mariela Paoli¹.

¹Unidad de Endocrinología. ²Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA)-Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 179-193

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el desarrollo puberal en niñas y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida, Venezuela, comparar con datos de 1982, y establecer su asociación con crecimiento, estado nutricional y estrato socioeconómico.

Métodos: Estudio observacional, analítico, de corte transversal. Se incluyó una muestra representativa de 476 niñas y adolescentes de 8 a 18 años, edad promedio de 13,48±2,44 años, provenientes de instituciones educativas públicas y privadas. Se evaluó crecimiento, estado nutricional, estadio del desarrollo puberal, tempo de la maduración sexual y estrato socioeconómico.

Resultados: La edad de los diferentes estadios puberales y la edad de la menarquia fue significativamente más temprana respecto a datos de 1982 ($p < 0,002$). La edad promedio de la menarquia fue de 11,97±1,29 años, mientras que la de 1982 fue de 12,55±1,29 años; la menarquia se ha adelantado 0,20 años por cada década en nuestra ciudad. El 16,2% tuvo una maduración temprana, el 66,2% promedio y el 6,3% tardía. Participantes con bajopeso tuvieron una menarquia más tardía que aquellas con sobrepeso-obesidad y normopeso ($p=0,02$), y aquellas con talla baja presentaron significativamente mayor proporción de maduración tardía en comparación con talla normal y talla alta ($p=0,02$). No hubo diferencias en relación a la institución educativa y la condición socioeconómica.

Conclusión: El desarrollo puberal está determinado por mecanismos genéticos complejos, que pueden ser influenciados por la etnicidad, estado nutricional y diversos factores ambientales. Existe clara tendencia secular hacia la edad más temprana de telarquia, pubarquia y menarquia. Los estados de bajopeso y talla baja se asociaron con maduración sexual tardía.

Palabras Clave: Desarrollo puberal; telarquia; pubarquia; estado nutricional; tempo de maduración puberal; crecimiento; condición socioeconómica.

Artículo recibido en: Abril 2018. Aceptado para publicación en: Julio 2018
Dirigir correspondencia a: Marisol Meza. Email: sun131_25@yahoo.es

PUBERTAL DEVELOPMENT IN GIRLS AND ADOLESCENTS OF THE CITY OF MERIDA, VENEZUELA: COMPARISON WITH 1982 DATA AND ASSOCIATION WITH GROWTH, NUTRITIONAL STATUS AND SOCIOECONOMIC STRATUM

ABSTRACT

Objective: To evaluate the pubertal development in girls and adolescents of the Libertador Municipality of Mérida, Venezuela, to compare with 1982 data, and to establish its association with growth, nutritional status and socioeconomic stratum.

Methods: Observational, analytical and cross-sectional study. Representative sample of 476 girls and adolescents aged 8-18 years, mean age 13.48 ± 2.44 years, from public and private educational institutions were included. Growth, nutritional status, stage of pubertal development, sexual maturation time and socioeconomic stratum were evaluated.

Results: The age of the different pubertal stages and age at menarche were significantly earlier compared to 1982 data ($p < 0.002$). The mean age of menarche was 11.97 ± 1.29 years, while that of 1982 was 12.55 ± 1.29 years; menarche has been brought forward 0.20 years per decade in our city. Early maturation was observed in 16.2% of participants, average in 66.2% and delayed maturation in 6.3%. Low weight participants had a later menarche than normal weight and overweight-obese ($p=0.02$), and those with short stature had significantly higher proportion of delayed sexual maturation compared to normal height and tall stature ($p=0.02$). There were no differences in relation to the educational institution and socioeconomic stratum.

Conclusion: The pubertal development is determined by complex genetic mechanisms, which may be influenced by ethnicity, nutritional status, and environmental factors. There is a clear secular trend toward earlier age at thelarche, pubarche and menarche. The states of low weight and short stature were associated with late puberty.

Keywords: Pubertal development; thelarche; pubarche; nutritional status; puberal maturation tempo; growth; socio-economic stratum.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el período de transición entre la infancia y la edad adulta en el que aparecen los caracteres sexuales secundarios, la velocidad de crecimiento aumenta hasta obtener la talla final con la fusión de las epífisis óseas y se logra la capacidad de fertilidad y reproducción¹⁻³. Dentro de los factores que afectan la edad del inicio puberal se encuentran la herencia, las condiciones intrauterinas, el estado nutricional, algunos factores ambientales (clima, disruptores químicos endocrinos) y las condiciones socioeconómicas, entre otros⁴⁻¹⁰. Las niñas inician y completan cada estadio de la pubertad antes que los niños, existiendo una variación interindividual entre el

comienzo y el ritmo de la pubertad, incluso entre niños del mismo sexo¹¹.

La tendencia secular descrita para los países europeos demuestra un adelanto progresivo de la menarquia desde mediados del siglo XIX hasta la década 1960-69 en el siglo XX. Posteriormente, la edad de la menarquia en los países del hemisferio norte se ha mantenido estable desde 1970-79¹². Algunos estudios relacionan estos cambios con el índice de masa corporal (IMC)¹³⁻¹⁵; en estudio realizado en Berlín con 1840 adolescentes de 10 a 15 años, se observó que las adolescentes con obesidad y sobrepeso presentaban la menarquia a los 12,5 años, las de peso normal a los 12,9 años, y las adolescentes con peso por debajo de lo normal

a los 13,7 años¹⁶.

En 1888 se describió que la edad más frecuente de la menarquia en Santiago de Chile era a los 16 años¹⁷, luego en 1974, se reportó edad de menarquia de 12,6 años en un grupo de 354 niñas del área norte de Santiago de Chile¹⁸, y en el año 2004, Codner y col¹⁹, en 758 escolares de Santiago, demostraron una edad de menarquia de 12,68 años; además afirmaron que la evaluación de la composición corporal es necesaria para conocer con mayor exactitud el efecto de la adiposidad sobre el adelanto de la pubertad, y que existía una tendencia a un desarrollo mamario más tardío en el nivel socio-económico alto. Bustos y col²⁰, en el año 2009, comprobaron que la telarquia en la región de La Araucanía (Chile) se presenta a los 10 años y 4 meses, se adelanta con el exceso de peso, se atrasa con el déficit de talla y que este evento puberal no está influenciado por la ruralidad, ni otros factores socioeconómicos. También en Chile, Hernández y col²¹ observaron que el aumento del peso es un factor determinante en la presencia de menarquia temprana en algunas niñas, y que el nivel socioeconómico no sería un factor importante por sí mismo, sino las diferencias de peso que se observan entre los distintos colegios.

Según la Fundación Centro de Estudios Sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (Fundacredesa)²², para el año 1991, en las niñas venezolanas la pubertad se iniciaba entre los 7,7 y los 12,3 años de edad, con período puberal promedio de 5 años. La aparición de vello pubiano ocurría entre los 8,5 y 12,6 años y la menarquia a los 12,3 años, con una variación entre los 9,2 años y los 15,5 años. Pereira y col²³, en el año 1982, dentro del estudio transversal de crecimiento y desarrollo de escolares merideños (Venezuela), reportaron en promedio, desarrollo mamario estadio II a los 12,19 años, vello púbico estadio II a los 12,14 años y aparición de menarquia a los 12,55 años.

Considerando lo anterior, y tomando en cuenta que la edad del inicio puberal y de la menarquia pueden ser expresión de la salud de una población⁴, el objetivo de este trabajo fue evaluar el desarrollo puberal en niñas y adolescentes del Municipio

Libertador de Mérida, Venezuela, comparar con la data de 1982, y establecer su asociación con el crecimiento, el estado nutricional y el estrato socioeconómico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, de corte transversal. La data de este trabajo proviene del proyecto “Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólicos en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)”, que se llevó a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) desde Marzo 2010 hasta Junio 2011. Se realizó con la participación de los servicios de Endocrinología, de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, el Postgrado de Nutrición Clínica y el Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción.

Sujetos

La población se obtuvo a través del registro de las niñas y adolescentes cursantes desde 4o. Grado de Educación Básica hasta 5to. Año del Ciclo Diversificado (8 a 18 años de edad) de 8 instituciones educativas públicas y 5 privadas del Municipio Libertador, de la ciudad de Mérida. Se realizó un tipo de muestreo por estratificación, proporcional, aleatorizado y polietápico, que garantizaba la participación adecuada por institución pública o privada y por ubicación geográfica. La población total correspondió aproximadamente a 2000 personas del sexo femenino por año de edad (8 a 18 años). La muestra definitiva fue de 476 niñas y adolescentes, y fue superior a la estimada que era de 50 sujetos por edad cronológica, esto es 446 individuos; este tamaño de muestra fue calculado utilizando una edad de presentación de menarquia de $12,20 \pm 1,28$ años, obtenida del estudio realizado en Venezuela por Vera y col²⁴ con un error alfa de 0,05 y error beta de 0,2. Se incluyeron aquellas niñas y adolescentes cuyos padres aceptaron su participación en el estudio

y firmaron el correspondiente consentimiento informado. Se excluyeron niñas y adolescentes con patologías endocrinas de base (diabetes mellitus, hipotiroidismo, Síndrome de Cushing, déficit de hormona de crecimiento, hiperplasia suprarrenal congénita, entre otras), aquellas con síndromes genéticos, con enfermedades crónicas (enfermedades hepáticas, renales, cardiovasculares, oncológicas), niñas y adolescentes recibiendo algún tratamiento que pudiera modificar las variables en estudio, tales como hormona de crecimiento, insulina, glucocorticoides, entre otros y adolescentes embarazadas.

Procedimiento

Se envió un folleto informativo a todos los padres y representantes de los niños y adolescentes seleccionados, a través de la Dirección de las Unidades Educativas participantes, donde se explicaban las características y objetivos del estudio, así como, el consentimiento informado, en donde se autorizaba la aplicación de la encuesta, la toma de medidas antropométricas y el examen físico. Las participantes fueron citadas un día específico de la semana al Laboratorio de Hormonas del IAHULA, en compañía de su representante. Se procedió a llenar la ficha de recolección de datos diseñado para esta investigación. Se estableció el nivel socio-económico a través de la aplicación de la escala de Graffar, modificada por Méndez Castellano, validada en Venezuela^{24,25}. Seguidamente, con la participante en ropa interior y descalza, se tomaron las medidas antropométricas y se realizó el examen físico siguiendo las normas y técnicas descritas por la National Health and Nutrition Examination Survey 2000²⁶; se hizo hincapié en los caracteres sexuales secundarios. Se registró el peso (en Kg) en una báscula estándar calibrada, con la participante de pie y los brazos hacia los lados. La talla (en centímetros) se calculó por el promedio de tres tomas en el estadiómetro de Harpenden, con la niña o adolescente en posición firme y la cabeza colocada en el plano de Frankfurt. Se hizo el cálculo del IMC usando la fórmula de $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$. Se cumplieron las

normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki. Detalles más específicos sobre el muestreo, así como el procedimiento del estudio CREDEFAR se presentaron en publicaciones anteriores^{27,28}.

Categorización de las variables

1.- Para establecer el estadio de desarrollo puberal se realizó evaluación física de glándula mamaria (GM) y vello púbico (VP), según los estándares de referencia internacional de Tanner, estadios I, II, III, IV y V^{10,22,29}.

2.- Para determinar el tempo de la maduración sexual se consideró: Maduración temprana: si el estadio puberal de telarquia se ubicaba en una edad cronológica por encima del percentil (pc) 90, según las referencias de Fundacredesa²²; Maduración Promedio: si se ubicaba en una edad cronológica entre pc 10 y 90; Maduración tardía: si el estadio puberal de telarquia se ubicaba en una edad cronológica por debajo del pc 10.

3.- Para el estado nutricional se consideró: Obesidad: si el IMC era $>$ pc 97 según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por Fundacredesa²²; Sobrepeso: si el IMC estaba $>$ pc 90 y \leq pc 97; Normopeso: si el IMC se encontraba entre pc 10 y 90; Bajopeso: si el IMC se encontraba $<$ pc 10.

4.- Para el estudio de la talla se consideró: Talla Alta: si la talla estaba $>$ pc 97 según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por Fundacredesa²²; Talla Normal-Alta: si se ubicaba $>$ pc 90 y \leq pc 97; Talla Normal: si se encontraba entre pc 10 y 90; Talla Normal-Baja: si estaba \geq pc 3 y $<$ pc 10; Talla Baja: si la talla era $<$ pc 3.

5.- Para determinar el estrato socioeconómico: Se utilizó la escala de Graffar modificada, la cual considera 4 variables: profesión del jefe de la familia, nivel de instrucción de la madre, fuente del ingreso familiar y tipo de vivienda. Emplea una escala tipo Likert del 1 al 5 (1 para muy bueno y 5 para muy malo). El puntaje obtenido en cada variable se suma y se obtiene un total, que puede ir desde 4 (clase alta) hasta 20 (pobreza crítica): Estrato I: clase alta (4 a 6 puntos), Estrato II: clase media-alta (7 a 9 puntos), Estrato III: clase media

(10 a 12 puntos), Estrato IV: clase media-baja o pobreza relativa (13 a 16 puntos) y Estrato V: clase baja o pobreza crítica (17 a 20 puntos)²⁵.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados a través del programa estadístico SPSS 19 y presentados en tablas y gráficos. Las variables continuas se muestran en promedio y desviación estándar y las categóricas en número absoluto y porcentaje. La asociación entre las variables categóricas se estableció mediante la aplicación del chi cuadrado. La diferencia estadística entre las medias de las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras no pareadas o el análisis de varianza (Anova) con post-hoc de Bonferroni, según el caso. Para la comparación de nuestros datos de edad de los diferentes estadios puberales y de menarquia con la media del trabajo publicado en 1982 en Mérida²³, se utilizó la prueba t de student para una muestra. Se consideró significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las características generales de las participantes. Se evaluaron 476 alumnas, con edad promedio de $13,48 \pm 2,44$ años, con rango de edad entre 8,41 y 18,90 años. Ciento cuarenta y cinco (30,5%) de las participantes estaban incluidas en el grupo de edad de 9 a 11 años, 182 (38,2%) en el grupo de 12 a 14 años y 149 (31,3%) en el grupo de 15 a 18 años. En cuanto al tipo de institución educativa de procedencia, 260 (54,6%) eran de establecimientos públicos y 216 (45,4%) de colegios privados. Según el estado nutricional, 47 (9,9%) presentaron bajopeso, 348 (73,1%) normopeso, 42 (8,8%) sobrepeso y 39 (8,2 %) obesidad. Al evaluar crecimiento se observó talla baja en un participante (0,2%), 18 participantes (3,8%) mostraron talla normal-baja, 413 (86,7%) talla normal, 28 (5,9%) talla normal-alta y 16 (3,4%) talla alta. La estimación socioeconómica demostró 4 participantes (0,84%) en estrato alto (I), 168 (35,44%) en estrato medio-alto (II), 186 (39,25%) en estrato medio (III), 113 (23,84%) en estrato medio-bajo (IV) y 3 (0,65%)

en estrato bajo (V).

Tabla I. Características generales de las participantes

Características	n= 476
Edad (años) X \pm DE y Rango.	13,48 \pm 2,44 8,41 – 18,90
Grupos de edad :	
9-11 años	145 (30,5)
12-14 años	182 (38,2)
15-18 años	149 (31,3)
Tipo de Institución:	
Pública:	260 (54,6)
Privada:	216 (45,4)
Estado Nutricional:	
Bajopeso:	47 (9,9)
Normopeso:	348 (73,1)
Sobrepeso:	42 (8,8)
Obesidad:	39 (8,2)
Crecimiento:	
Talla Baja:	1 (0,2)
Talla Normal-Baja:	18 (3,8)
Talla Normal:	413 (86,7)
Talla Normal-Alta:	28 (5,9)
Talla Alta:	16 (3,4)
Condición Socio-Económica:	
Estrato I (Alto):	4 (0,84)
Estrato II (Medio Alto):	168 (35,44)
Estrato III (Medio):	186 (39,25)
Estrato IV Medio Bajo):	113 (23,84)
Estrato V (Bajo):	3 (0,63)

Datos en n (%)

Tabla II. Edad de las participantes según etapa del desarrollo puberal. Comparación con datos de Mérida 1982

Estadio Tanner	n	Credefar X Edad \pm DE [†]	Edad Mínima (años)	Edad Máxima (años)	Mérida 1982 X Edad \pm DE
Glándula mamaria					
II	73	10,79 \pm 0,99	9,00	13,50	12,14 \pm 0,96*
III	57	12,79 \pm 1,65	10,16	17,16	13,03 \pm 1,17
IV	89	14,05 \pm 1,53	10,58	18,25	14,84 \pm 1,73*
V	203	15,28 \pm 1,59	11,90	18,90	16,05 \pm 1,71*
Vello púbico					
II	58	11,16 \pm 1,10	9,20	14,70	12,14 \pm 0,96*
III	47	12,72 \pm 1,67	10,16	17,16	13,12 \pm 1,20
IV	79	14,12 \pm 1,61	10,58	18,25	14,72 \pm 1,55*
V	214	15,19 \pm 1,58	11,91	18,90	15,90 \pm 1,76*
Edad menarquía	300	11,97 \pm 1,29	8,80	16,00	12,55 \pm 1,29*

Anova: [†] p = 0,0001 entre edad de estadios de Tanner de telarquia y pubarquia.

T de Student: * p < 0,002 Mérida 1982 vs Credefar

En la figura 1 se representan las participantes según el tiempo de maduración puberal. Se evidencia maduración puberal temprana en 77

participantes (16,2%), promedio en 315 (66,2%) y tardía en 30 participantes (6,3%).

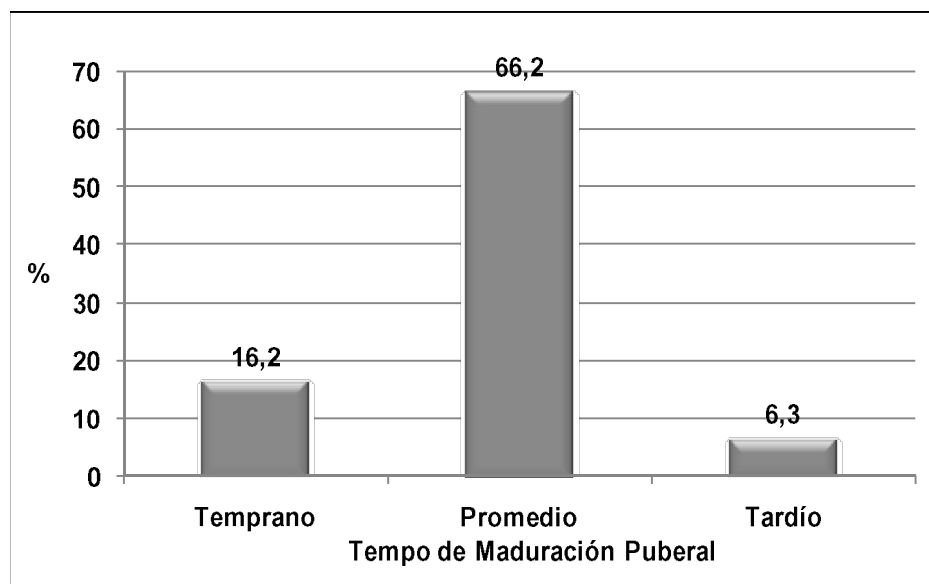


Figura 1. Distribución de las participantes según tiempo de maduración puberal (porcentajes).

En la tabla III se muestra la edad promedio y desviación estándar de las participantes según tiempo de maduración puberal. Como era de esperar, se observa que las edades de desarrollo de GM y VP en las maduradoras tempranas, fueron significativamente menores ($p < 0,0001$) en comparación con las maduradoras promedio y tardías, siendo en GM estadio II, maduración temprana a edad de $9,10 \pm 0,10$ años, maduración promedio de $10,68 \pm 0,99$ años y tardía de $12,58 \pm 0,44$ años; en GM estadio V, la maduración puberal temprana se observó a edad promedio de $13,09 \pm 0,57$ años, con maduración puberal

promedio a los $15,85 \pm 1,25$ años y no se evidenció en este rango maduración puberal tardía. Se aprecia en VP estadio II maduración puberal temprana a una edad media de $10,43 \pm 1,08$ años, promedio a los $10,94 \pm 0,90$ años y tardía a los $12,84 \pm 0,85$ años; en VP estadio V, la maduración puberal temprana fue a una edad media de $13,06 \pm 0,55$ años, maduración promedio a los $15,58 \pm 1,39$ años y tardía a los $15,87 \pm 1,25$ años. La edad de la menarquia fue significativamente más adelantada ($p < 0,05$) en las maduradoras tempranas ($11,47 \pm 0,81$ años), con respecto a las maduradoras promedio ($12,08 \pm 1,34$ años) y tardías ($12,24 \pm 1,48$ años).

Tabla III. Edad de desarrollo puberal de las participantes según tiempo de maduración puberal

Estadio Tanner	Temprana		Promedio		Tardía	
	n	X Edad \pm DE	n	X Edad \pm DE	n	X Edad \pm DE
Glándula mamaria						
II	3	$9,10 \pm 0,10$	63	$10,68 \pm 0,99^{**}$	7	$12,58 \pm 0,44^{**\dagger}$
III	8	$10,67 \pm 0,48$	32	$12,34 \pm 1,12^{**}$	17	$14,63 \pm 0,89^{**\dagger}$
IV	24	$12,49 \pm 0,86$	59	$14,42 \pm 1,20^{**}$	6	$16,64 \pm 0,46^{**\dagger}$
V	42	$13,09 \pm 0,57$	161	$15,85 \pm 1,25^{**}$	-	--
Vello púbico						
II	3	$10,43 \pm 1,08$	40	$10,94 \pm 0,90$	8	$12,84 \pm 0,85^{**\dagger}$
III	7	$10,73 \pm 0,51$	27	$12,29 \pm 1,11^{**}$	13	$14,69 \pm 0,99^{**\dagger}$
IV	30	$12,77 \pm 0,81$	49	$14,96 \pm 1,41^{**}$	-	--
V	34	$13,06 \pm 0,55$	171	$15,58 \pm 1,39^{**}$	9	$15,87 \pm 1,25^{**}$
Edad Menarquia	58	$11,47 \pm 0,81$	224	$12,08 \pm 1,34^{**}$	18	$12,24 \pm 1,48^*$

Anova: * $p < 0,05$ ** $p < 0,0001$ vs Temprana † $p < 0,0001$ vs Promedio

En la tabla IV se compararon las edades de los diferentes estadios de Tanner, en cuanto a desarrollo de GM, de VP y edad de la menarquia, según el estado nutricional. Como manifestación de malnutrición por exceso, se unieron el sobrepeso y la obesidad, por lo que el estado nutricional se divide en bajopeso, normopeso y sobrepeso-obesidad; se observa que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad de presentación de estos eventos puberales, excepto

en el estadio II de VP, que fue significativamente más temprano en el grupo de sobrepeso-obesidad con edad promedio de $10,52 \pm 0,63$ años en comparación con el grupo con bajopeso, que fue de $11,88 \pm 1,44$ ($p = 0,02$). En cuanto a la edad de la menarquia, se aprecia que ésta, en el grupo con sobrepeso-obesidad ($11,85 \pm 1,32$ años) y en el grupo con normopeso ($11,95 \pm 1,26$) fue significativamente más temprana que en aquellas participantes con bajopeso ($12,78 \pm 1,22$; $p = 0,02$).

En la figura 2, se representa la distribución de las participantes según estado nutricional y tiempo de maduración puberal. Se aprecia una tendencia a una mayor frecuencia de maduración temprana en sobrepeso-obesidad (24,7%), con respecto

a bajopeso (13,9%) y normopeso (17,2%), sin embargo no fue estadísticamente significativa; así mismo se aprecia mayor proporción de desarrollo tardío en bajopeso (8,3%).

Tabla IV. Edad de las participantes según etapa del desarrollo puberal y estado nutricional

Estadio Tanner	Bajopeso		Normopeso		Sob-Obesidad	
	n	X Edad ± DE	n	X Edad ± DE	n	X Edad ± DE
Glándula mamaria						
II	12	11,24±1,01	51	10,76±1,00	10	10,47±0,85
III	41	13,00±1,36	10	12,02±1,73	10	12,01±1,73
IV	10	14,17±1,41	67	14,00±1,49	12	14,19±1,07
V	8	16,16±1,30	150	15,21±1,58	45	15,34±1,67
Vello púbico						
II	8	11,88±1,44	42	11,14±1,04	8	10,52±0,63*
III	6	12,05±1,74	35	12,87±1,61	6	12,55±2,05
IV	7	14,20±1,42	59	14,12±1,60	13	14,09±1,90
V	10	15,63±1,52	159	15,13±1,56	45	15,33±1,70
Edad Menarquia	14	12,78±1,22	226	11,95±1,26*	60	11,85±1,32*

Anova: * p=0,02 vs bajopeso

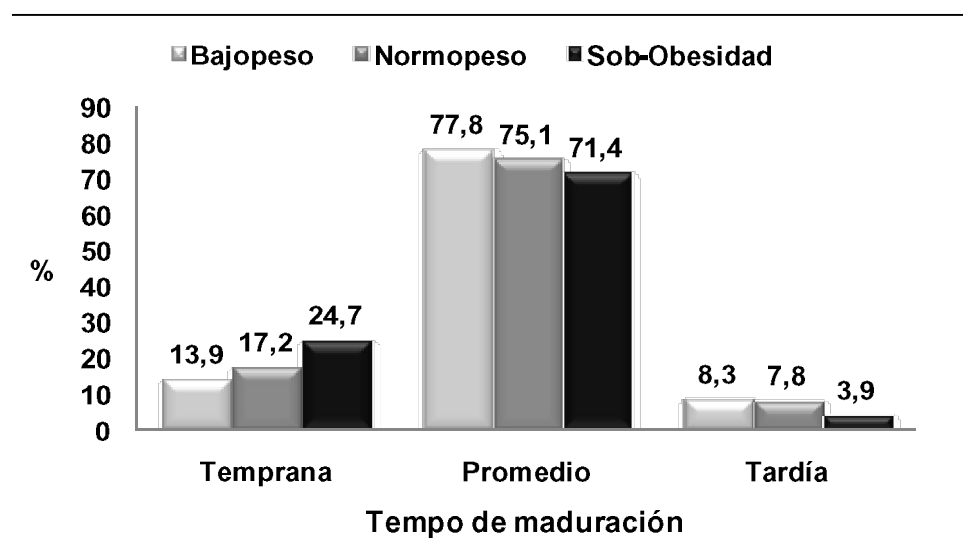


Figura 2. Estado nutricional de las participantes según tiempo de maduración puberal

En la tabla V se muestra la edad media de las participantes relacionada a estadio puberal y clasificación según la talla. En vista de que la cantidad de niñas y adolescentes en talla baja (<pc 3) y talla alta (>pc 97) fue escasa, se unieron éstas a talla normal-baja y talla normal-alta, respectivamente, quedando como talla baja todas aquellas participantes que presentaban la talla por debajo del pc 10, como talla alta, todas aquellas por encima del pc 90, y talla normal, aquellas participantes cuya talla estaba ubicada entre pc 10 y 90. Se aprecia que a medida que aumenta la talla, la edad de desarrollo de GM y de VP tiende a ser más temprana. Se observa que la edad promedio en las participantes con GM estadio II y talla alta, (9,87±0,48 años), fue significativamente menor, que en aquellas con talla baja (12,18±0,38 años; p=0,0001) y fue menor que el grupo con talla normal (10,75 ± 0,95 años) aunque no significativo; además, la edad de los estadios III y IV de GM fue significativamente menor en la talla alta en comparación con la talla normal (p=0,003). El desarrollo de VP, de igual manera, se inició en forma más temprana en las niñas y adolescentes

con talla alta, con edad promedio de 10,51 ± 0,79 años, siendo la misma significativamente menor que en talla baja 12,62 ± 0,40 años (p< 0,006); la edad de inicio de desarrollo de VP en el grupo con talla normal (11,10±1,07 años), también fue más baja que la del grupo con talla baja (p< 0,006); igual comportamiento se apreció en los diferentes estadios de VP. Sin embargo, al final del desarrollo, la edad de la menarquia fue similar entre los diferentes grupos de talla. En la figura 3 se representa la distribución de las participantes según tiempo de maduración puberal y talla. Se evidencia que las participantes con talla baja, presentaron en forma significativa mayor proporción de maduración puberal tardía (25%), en comparación con talla normal (7,2%) y talla alta (0%) (p=0,02).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad promedio de presentación de los diferentes estadios de Tanner de GM, de VP, de la menarquia, ni en la proporción de participantes según el tiempo de maduración puberal, al comparar los diferentes estratos socio-económicos y el tipo de institución educativa (datos no mostrados).

Tabla V. Edad de los participantes según etapa del desarrollo puberal y clasificación de acuerdo a la talla

Estadio Tanner	Talla baja		Talla Normal		Talla Alta	
	n	X Edad ± DE	n	X Edad ± DE	n	X Edad ± DE
Glándula mamaria						
II	5	12,18±0,38	64	10,75±0,95**	4	9,87±0,48***
III	3	14,64±1,28	45	12,98±1,57	9	11,22±0,98**
IV	1	18,25±0,00	83	14,05±1,47	5	13,16±1,40†
V	7	15,28±1,54	171	15,22±1,58	25	15,65±1,76
Vello púbico						
II	4	12,62±0,40	49	11,10±1,07**	5	10,51±0,79**
III	1	15,50±0,00	39	12,96±1,56	7	11,01±1,00†
IV	2	16,75±2,12	71	14,07±1,58*	6	13,84±1,41*
V	7	15,28±1,54	183	15,13±1,56	24	15,63±1,80
Edad Menarquia	9	11,98±1,50	261	11,95±1,26	30	12,11±1,46

Anova: * p<0,03 ** P< 0,006 *** p=0,0001 vs Talla Baja † p<0,003 vs Talla Normal

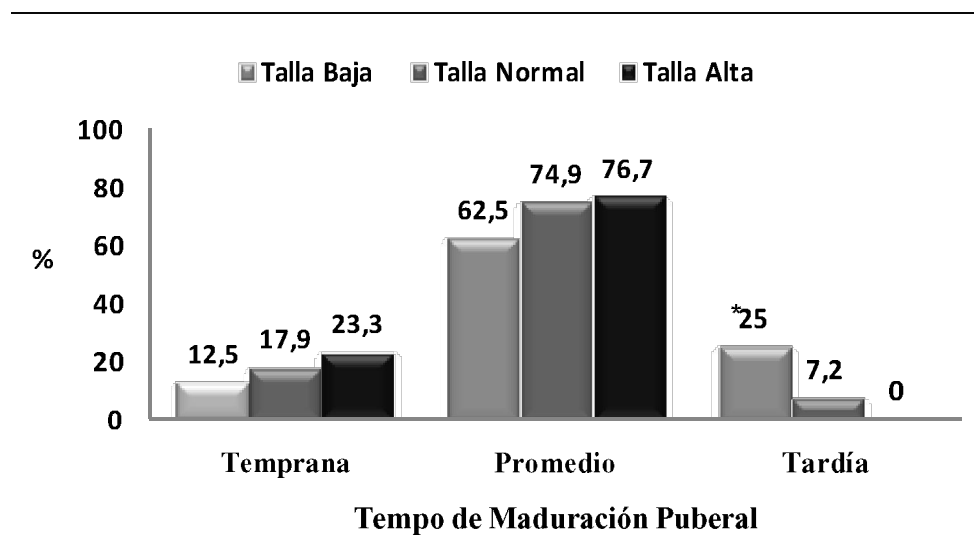


Figura 3. Clasificación de la talla de las participantes según el tempo de maduración. Chi cuadrado: * $p=0,02$ vs talla normal y talla alta

DISCUSIÓN

El desarrollo puberal está determinado por mecanismos genéticos complejos, que puede ser influenciado por la etnicidad, estado nutricional, y diversos factores ambientales. De acuerdo con esto, la edad media de la menarquia y etapas puberales pueden mostrar variaciones regionales, diferencias de un país a otro y cambios en el transcurrir del tiempo^{30,31}. El momento de la pubertad puede servir como un indicador sensible de factores ambientales. En tal sentido, en este trabajo se consideró actualizar datos y estadísticas para la ciudad de Mérida sobre la pubertad femenina.

Se obtuvo que la mayoría presentaba una maduración puberal promedio (66,2%), un 16,2% temprana y un 6,3% maduración tardía, sin embargo, la edad promedio de presentación de GM estadio II fue de $10,79 \pm 0,99$ años, la cual fue significativamente menor a la edad obtenida en estudio realizado en esta ciudad en el año 1982²³, donde fue de $12,19 \pm 1,29$ años, lo cual concuerda con una clara tendencia secular hacia la edad más temprana de inicio de desarrollo mamario, que en los últimos 40 años ha sido descrito por

varios estudios grandes estadounidenses. The Third National Health and Nutrition Examination Study (NHANES III)³², llevado a cabo entre 1988 y 1994, encontró edad media de GM estadio II de 10,4 años, significativamente más temprano de lo reportado anteriormente. Del mismo modo, en el año 1997, the Pediatric Research in Office Settings (PROS), informó de GM estadio II a edad media de 10 años³³. Estudios recientes sugieren una continuación de esta tendencia con una mayor prevalencia de niñas de 7-8 años de edad con GM estadio II; en Dinamarca, la edad media de GM estadio II disminuyó 1 año en un período de 15 años³⁴. En cuanto a VP estadio II, se observó en nuestro estudio a edad promedio de $11,16 \pm 1,10$ años, significativamente menor respecto a 1982²³ ($12,14 \pm 0,96$ años), coincidiendo con el estudio realizado en el año 2012 por Saffari y col³⁵ en Irán, donde la edad promedio de VP estadio II fue de 11,1 años. En el 2008, Euling y col³² señalan que en Estados Unidos se presentó VP estadio II a edad de $10,51 \pm 1,67$ para el año 1997, edad más temprana que la nuestra. En nuestro trabajo se incluyeron niñas desde 4° grado de educación primaria, lo cual limita parcialmente la definición de inicio de la pubertad ya que no participaron niñas de edad igual o menor a 7 años de edad, que pudieran haber

iniciado su pubertad. De igual manera, la edad del estadio V no necesariamente se refiere a la edad en que llegó la adolescente a este estadio, ya que las participantes mayores probablemente habían alcanzado este estadio de desarrollo puberal años antes. Estas son limitaciones propias de un estudio de corte transversal como el nuestro.

La edad de la menarquia es un indicador clave en el desarrollo femenino, y se sabe que refleja la salud de una población⁴. Una menarquia temprana está descrita como un factor de riesgo para el cáncer y mortalidad por enfermedades cardiovasculares³⁶, y estudios recientes también la relacionan a obesidad, diabetes tipo 2^{37,38} y a un aumento futuro en la prevalencia de parto pretérmino³⁹. La edad de la menarquia de nuestro estudio ($11,97 \pm 1,29$ años) fue significativamente menor a la obtenida en Mérida en el año 1982 ($12,55 \pm 1,29$ años)²³; esta tendencia secular a presentar menarquia a edad más temprana, se ha observado durante décadas en poblaciones de toda Europa y América del Norte^{1,40}. Grandes estudios se han realizado entre niñas blancas y negras no hispanas en los EE.UU, Canadá y Gran Bretaña; con base en datos de US National Health Interview Survey de 1966 and National Health and Nutrition Examination Surveys de 1988-1994 y 1999-2002, la edad media de la menarquia se redujo de 12,80 a 12,57-12,52 en niñas de raza blanca no hispanas y de 12,90-12,09 a 12,06 años en niñas de raza negra no hispanas. La edad media de la menarquia en las hispanas disminuyó de 12,20 a 12,09 años desde 1.988-1.994 a 1999-2002^{32,41}. Según Harris y col⁴², un análisis de datos de una población canadiense indicó que la edad media de la menarquia disminuyó de 13,2 años para los nacidos antes de 1933 a 12,6 años para los nacidos en 1.986-1990. Un estudio británico realizado por Morris y col⁴³, reporta que la edad media de la menarquia en las mujeres blancas no hispanas nacidas en el lapso 1908-1919 disminuyó de 13,5 años a 12,6 años en mujeres nacidas en el periodo de 1945-1949. Esta tendencia también se observa en la edad de la menarquia de las mujeres japonesas que nacieron entre 1930 y 1985⁴⁴, en niñas holandesas y en niñas con ascendencia turca y marroquí en los

Países Bajos⁴⁵.

Vera y col²⁴ en Venezuela, publican en el año 2009, que la edad de aparición de la menarquia en las niñas y adolescentes evaluadas en el Eje Centro Norte Costero (12,17 años) mostró un adelanto de 0,48 años (5 meses y 22,8 días) al ser comparadas con sus homólogas (12,65 años) del Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano (ENCDH)⁴¹, realizado en 1991-1993 mostrando una disminución secular de 0,22 años (2 meses y 18,6 días) por década. En nuestro estudio se pudo calcular que la edad de la menarquia disminuyó de 12,55 años a 11,97 años en un periodo de 28 años (0,58 años), esto es un adelanto en la edad de la menarquia de 0,20 años por cada década en nuestra ciudad, similar a lo encontrado por Vera y col²⁴ en el Eje Centro Norte Costero. Según Fisher y col⁴⁶ existen varias líneas de evidencia que sugieren un papel central de la exposición ambiental en la modulación de la sincronización de la pubertad humana. Desde el útero hay factores nutricionales y ambientales, además de disruptores endocrinos, que afectan el momento de la pubertad en las niñas, y varias sociedades internacionales han presentado declaraciones de posición sobre la importancia de futuras investigaciones en el campo de la epigenética para identificar los mecanismos para el control poligénico de la pubertad. Yermachenko y col⁴⁷ mencionan que hoy en día, los factores socioeconómicos tienen una importancia menos significativa en la edad de menarquia, en comparación a siglos anteriores, cuando el déficit nutricional constante estaba presente en todo el mundo, sin embargo, estos factores siguen siendo importantes para los países de bajos ingresos, y para países en desarrollo, una disminución de la edad de la menarquia generalmente refleja la mejora del estado nutricional de los adolescentes. En contraste, en los países desarrollados, la edad temprana de la menarquia se asocia con alta prevalencia de obesidad entre la población de bajos ingresos. Nuestros datos en Mérida, Venezuela, obtenidos en los años 2010-2011, servirán de apoyo para futuros estudios donde se evalúen estos aspectos tras la crisis humanitaria actual que vive nuestro país⁴⁸.

Con respecto al estrato socio-económico, en el Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano (ENCDH) conocido como “Proyecto Venezuela”⁴¹, la edad de la menarquia se presentó a los 12,4 años en los estratos altos, 12,6 años en el estrato medio-bajo y 12,8 años en el estrato bajo; refieren además, que en estratos altos en el lapso 1935-1981, la edad de la menarquia disminuyó 6 meses/década, y en la población rural y estrato bajo, disminuyó solo 2 meses/década. En nuestro estudio, al evaluar la edad de los diferentes estadios de Tanner y de la menarquia por estrato socioeconómico de las participantes, no se encontraron diferencias significativas, probablemente debido a que la población del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida, en plena ciudad, no mostró suficiente proporción de niñas y adolescentes de estratos extremos para poder realizar una comparación adecuada, la mayoría pertenecía a los estratos medios.

Los datos obtenidos en cuanto a los diferentes estadios de Tanner y el índice de masa corporal (bajopeso, normopeso y sobrepeso-obesidad) indican claramente que el estadio II de VP, fue significativamente más temprano en sobrepeso-obesidad, en comparación con bajopeso y que la edad de la menarquia en sobrepeso-obesidad y normopeso, fue significativamente más temprana que en aquellas participantes con bajopeso. Además se evidenció una tendencia a una mayor frecuencia de maduración temprana en sobrepeso-obesidad y mayor proporción de desarrollo tardío en bajopeso. Al respecto, Bratke y col⁴⁹, en niñas de Noruega observaron que la menarquia temprana estaba relacionada con alto IMC y la menarquia tardía con bajo IMC; He y col⁵⁰ describieron que la pubertad temprana se relacionó con obesidad, independientemente de la composición corporal. Nuestros datos coinciden con estas aseveraciones, y también con los resultados de Coelho-e-Silva y col⁵¹, de Valdés y col⁵² y del metanálisis de Li y col³⁸; éste último incluyó 11 estudios de cohorte y 4.841 sujetos, donde concluyen que la madurez temprana se asocia positiva y significativamente con el estado de sobrepeso y obesidad. Se desconoce el mecanismo íntimo por el cual el

aumento del IMC puede influir en la activación temprana de la pubertad, sin embargo se sugiere que la alteración en la síntesis y la secreción de péptidos que regulan el metabolismo por parte de un tejido adiposo disfuncional (leptina, ghrelina, adiponectina), podrían explicar esta circunstancia. Así mismo se señala que el descubrimiento del péptido hipotalámico kisleptina, potente estimulador de la secreción de gonadotropinas, puede ayudar a aclarar este mecanismo fisiopatológico, ya que las neuronas hipotalámicas que secretan kisleptina tienen receptores para leptina, y en situaciones de obesidad, el aumento en los valores de leptina pudiera favorecer el aumento de la síntesis de kisleptina y, a través de un mecanismo autocrino/paracrino, fomentar la liberación de gonadotropinas y adelantar el inicio puberal⁵³.

Con respecto a la asociación entre estadio puberal y talla, se observó que a medida que aumenta la talla, la edad de desarrollo de GM y de VP tiende a ser significativamente más temprana. Se evidenció que las participantes con talla baja, presentaron en forma significativa mayor proporción de maduración puberal tardía, en comparación con talla normal y talla alta, lo cual está en relación con lo expresado por Yousefi y col⁵⁴ de que la pubertad tardía se relaciona con talla baja a la edad de 18 años; la razón de esto no es conocida, aunque variables prepuberales como el peso al nacer y la ganancia de peso en la niñez pueden ser factores contribuyentes; también es posible que las niñas que inician la pubertad muy tarde puedan estar desnutridas, reflejando una estatura adulta más corta. Por otra parte, no se puede descartar la conocida correlación positiva que se observa entre IMC y talla como explicación a la mayor frecuencia de maduración temprana en aquellas participantes con talla alta¹³.

Se puede concluir que en esta muestra representativa de niñas y adolescentes de la ciudad de Mérida, existe una clara tendencia secular hacia la edad más temprana de telarquia, pubarquia y menarquia, y los factores asociados al desarrollo puberal fueron el estado nutricional

y el crecimiento, ya que el bajopeso y la talla baja se asociaron con maduración sexual tardía, mientras que no hubo influencias importantes en relación a la institución educativa y la condición socioeconómica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Se agradece el financiamiento recibido por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y del Arte de la Universidad de Los Andes (CDCHTA-ULA) bajo el proyecto M-1022-12-07-B y ADG M-10, así como del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Fonacit) del Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación con el proyecto N° 2012000970.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lee P, Houk C. Puberty and its disorders. En: Lifshitz F (ed.). *Pediatric Endocrinology*. Network: Informa Healthcare USA;2007:273-303.
- Boquete H, Llano M. Fisiología de la pubertad. En: *Manual de ginecología infanto juvenil*. Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil. Editorial Ascune Hnos. 2009. [Consultado 20 septiembre 2013] Disponible en: www.editorialascune.com/manualginecoinfanto.
- Basdemir D, Rogol A. Maduración Puberal. En: Carrascosa A, Rodríguez F. *Tratado de la Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Ediciones Doyma. 2000:843.
- Muzzo S. Influencia de los factores ambientales en el tempo de la pubertad. *Rev Chil Nutr* 2007;34:96-104.
- Ceglia A. Indicadores de maduración de la edad ósea, dental y morfológica. *Rev Latinoam Ortod y Odontoped* (breve). Edición electrónica. 2005;1-11. [Consultado 22 septiembre 2013] Disponible en: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2005/art12.asp>
- Chang S, Chen K. Age at menarche of three generation families in Taiwan. *Ann Hum Biol* 2008;35:394-405.
- Papadimitriou A, Fytanidis G, Douros K, Bakouta C, Nicolaidou P, Fretzayas A. Age at menarche in contemporary Greek girls: evidence for levelling-off of the secular trend. *Acta Paediatr* 2008;97:812-815.
- Jones L, Griffiths P, Norris S, Pettifor J, Cameron N. Age at menarche and evidence for a positive secular trend in urban South Africa. *Am J Hum Biol* 2008;22:130-132.
- Mounir G, El-Sayed N, Mahdy N, Khamis S. Nutritional factors affecting the menarcheal state of adolescent school girls in Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc*. 2007;82:239-260.
- Ojeda S. Pubertad Normal. En: *Pombo Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ta. Edición. McGraw-Hill Interamericana. 2009. Capítulo 42:474-480.
- Muñoz M, Pozo J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2011;XV:507-518.
- Parent A, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek N, Toppari J, Bourguignon J. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668-693.
- Burrows R, Díaz N, Muzzo S. Variaciones del índice de masa corporal (IMC) de acuerdo al grado de desarrollo puberal alcanzado. *Rev Méd Chile* 2004;132:1363-1368.
- Juul A, Teilmann G, Sheike T, Hertel N, Holm K, Lauren E, Main K, Skakkebaek N. Pubertal development in Danish Children: Comparison of recent European and US data. *Int J Androl* 2006;29:247-255.
- Guerrero A, Sánchez A. Índice de masa corporal según grado de desarrollo puberal en varones venezolanos. *An Venez Nutr* 2009;22:20-24.
- Bau A, Ernrt A, Schenk L, Weigand S, Martus P, Grueters-Kieslich A, Krude H. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *Eur J Endocrinol* 2009;160:107-113.
- Díaz E. Breves observaciones sobre la aparición de la pubertad en la mujer chilena y de las predisposiciones patológicas propias del sexo. *Rev Méd Chile* 1888;16:289-298 y 337-346.
- Rona R, Pereira G. Factors that influence age of menarche in girls in Santiago, Chile. *Hum Biol* 1974;46:33-42.
- Codner E, Unanue N, Gaete X, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes R, Avila A, Cassorla F. Cronología del desarrollo puberal en niñas escolares de Santiago: relación con nivel socio-económico e índice de masa corporal. *Rev Med Chile* 2004;132:801-808.

20. Bustos P, Amigo, Muzzo S, Ossa X. Telarquía y estado nutricional: Estudio epidemiológico en dos grupos étnicos. *Rev Méd Chile* 2009;137:1301-1308.
21. Hernández M, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. Edad de la menarquia y su relación con el nivel socioeconómico y el índice de masa corporal. *Rev Méd Chile* 2007;135:1429-1436.
22. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas, Venezuela: Fundacredesa; 1991
23. Pereira Y, González M, Ramírez M. Desarrollo puberal en escolares de Mérida. *Acta Científica Venezolana* 1982;33:161-164.
24. Vera Y, Hidalgo G, Gollo O, Nakal S, Sánchez W, Vasquez E, Sanz R. Edad de la menarquia y su relación con el estrato social en cinco estados venezolanos. *Acta Científica Estudiantil* 2009;7:130-135.
25. Méndez H. Método de Graffar modificado para Venezuela. Fundacredesa, Caracas, 1982.
26. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry procedures manual Dic 2000;1-65 [Consultado 6 septiembre 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf>
27. Mederico M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez-Pérez R, Martínez JL, Camacho N, Cichetti R, Molina Z, Mora Y, Valeri L, CREDEFAR group. Reference values of waist circumference and waist/hip ratio in children and adolescents of Mérida, Venezuela: comparison with international references. *Endocrinol Nutr* 2013;60:235-242.
28. Villalobos M, Mederico M, Paoli M, Briceño Y, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Martínez JL, Valeri L, Arata-Bellabarba G, CREDEFAR study. Metabolic syndrome in children and adolescents from Mérida city, Venezuela: Comparison of results using local and international reference values (CREDEFAR study). *Endocrinol Nutr* 2014;61:474-485.
29. Carel J, Legel J. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 2008;358: 2366-2377.
30. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: End of the Secular Trend? *Pediatrics* 2011;128:e40
31. He Y, Sun W, Yu J. Is precocious puberty linked to hypothalamic expression of arginine-phenylalanine-amide-related peptide?. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20:1074-1078.
32. Euling S, Herman-Giddens M, Lee P, Selevan S, Juul A, Sørensen T, Dunkel L, Himes J, Teilmann G, Swan S. Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to 1994 for Secular Trends: Panel Findings. *Pediatrics* 2008;121:S172.
33. Herman-Giddens M, Slora E, Wasserman R, Bourdony C, Bhapkar M, Koch G, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
34. Cabrera S, Bright G, Frane J, Blethen S, Lee P. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis. *J Pediatr Endocr Met* 2014; 27:47-51.
35. Saffari F, Rostamian M, Esmailzadehha N, Shariatinejad K, Karimzadeh T. Pubertal Characteristics in Girls of Qazvin Province, Iran. *Iran J Pediatr* 2012;22:392-398.
36. Ahn J, Lin S, Song B, Seo J, Lee J, Kim D, Lim J. Age at menarche in the Korean female: secular trends and relationship to adulthood body mass index. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:60-64
37. Farahmand M, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, Azizi F. Menarcheal Age and Risk of Type 2 Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:156-162.
38. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between obesity and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14: pii: E1266. doi: 10.3390/ijerph14101266.
39. Li H, Song L, Shen L, Liu B, Zheng X, Zhang L, Li Y, Xia W, Lu B, Zhang B, Zhou A, Cao Z, Wang Y, Xu S. Age at menarche and prevalence of preterm birth: Results from the Healthy Baby Cohort study. *Sci Rep* 2017;7:12594. doi: 10.1038/s41598-017-12817-2.
40. Hochberg Z, Belsky J. Evo-devo of human adolescence: beyond disease models of early puberty. *BMC Med* 2013;11:113.
41. López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C. Crecimiento físico y maduración. En: Méndez H. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela: Proyecto Venezuela. Tomo II. Escuela Técnica Popular Don Bosco. Caracas, 1996^a. p. 405-773.
42. Harris M, Prior J, Koehoorn M. Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. *J Adolesc Health* 2008;43:548-554.
43. Morris D, Jones M, Schoemaker M, Ashworth A, Swerdlow A. Secular trends in age at menarche in women in the UK born 1908–1993: results from the Breakthrough Generations Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:394-400.

44. Hosokawa M, Imazeki S, Mizunuma H, Kubota T, Hayashi K. Secular trends in age at menarche and time to establish regular menstrual cycling in Japanese women born between 1930 and 1985. *BMC Womens Health* 2012;12:19.
45. Talma H, Schönbeck Y, Dommelen P, Bakker B, Buuren S, HiraSing R. Trends in Menarcheal Age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *PLoS ONE* 2013;8 [Consultado 15 julio 2014] Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0060056>
46. Fisher M, Eugster E. What is in our environment that effects puberty?. *Reprod Toxicol* 2014;44:7-14.
47. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int* 2014, Article ID 371583, 14 pages.
48. Brajkovich I. Crisis humanitaria: genocidio o incapacidad. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2018;16:1-2.
49. Bratke H, Bruslerud I, Brannsether B, Aßmus J, Bjerknes R, Roelants M, Júlíusson P. Timing of menarche in Norwegian girls: associations with body mass index, waist circumference and skinfold thickness *BMC Pediatrics* 2017;17:138-144.
50. He F, Guan P, Liu Q, Crabtree D, Peng L, Wang H. The relationship between obesity and body compositions with respect to the timing of puberty in Chongqing adolescents: a crosssectional study. *BMC Public Health* 2017;17:664.
51. Coelho-e-Silva M, Vaz E, Cyrino E, Fernandes R, Valente-dos-Santos J, Machado-Rodrigues A, Martins R, Figueiredo A, Santos R, Malina R. Nutritional status, biological maturation and cardiorespiratory fitness in Azorean youth aged 11-15 years. *BMC Public Health* 2013;13:495.
52. Valdés W, Espinosa T, Leyva G. Menarquia y factores asociados. *Rev Cub Endocrinol* 2013;24:35-46.
53. Soriano L, Blanco M, Cortés M, Martínez C. Tendencia secular de la edad de la menarquia en adolescentes españolas. *Med Clin (Barc)* 2008;131:355-356.
54. Yousefi M, Karmaus W, Zhang H, Roberts G, Matthews S, Clayton B, Arshad S. Relationships between age of puberty onset and height at age 18 years in girls and boys. *World J Pediatr* 2013;9:230-238.