

Artículo Original

El adelanto en la telarquia y edad de la menarquia se relaciona con la malnutrición por exceso en niñas chilenas pero no en varones. Estudio de base poblacional

Rodrigo Bancalari D¹, Martín Pfingsthorn M², Carlos Díaz S³, Juanita Zamorano R⁴, Verónica Cerda F⁴, Manuel Fernández V⁴, Flavia Garbin A⁴, Patricia Muñoz C⁴, Carmen Christoph G⁴, María Teresa Valenzuela B⁵, Gabriel Cavada Ch⁵, Hernán García B^{1,2}.

The advance in thelarche and age of menarche is related to malnutrition by excess in Chilean girls but not in boys. Population-based study

Abstract: *Introduction: Puberty normally begins after 8 years in girls and 9 years in boys. Objective: To determine the prevalence of signs of precocious puberty (PP), breast development in girls, premature gonadal development (PGD), premature adrenarche (PA), menarche age (MA) and its association with nutritional status (NS). Material and Methods: From a sample of 3.010 children from 5 to 14 years randomly selected in Santiago of Chile were chosen a subsample of 873 kids according to the cutoff to define PP. Survey was applied to obtain MA. Logistic regression were used to evaluate the relationship between PP and NS. Results: In boys the prevalence of PGD and PP was 8.55% and 3.16% respectively, no relationship was found with nutritional status. In girls the prevalence of breast development and PA was 8.13% and 0.9% respectively. Only there be association between PP and NS in women: with a prevalence of 1,2%, 13,9% and 21,1% in well-nourished, Overweight and obesity are at greater risk of showing PP compared with eutrophic girls with an OR of 25,5 (IC 95% 3,2-203,0) and 46.93 (IC 95% 6,1-361,5). MA was 12,01 ± 0,94 years in eutrophic girls and 11,40 ± 0,96 years in obese girls (p < 0,05). Conclusion: There was a positive correlation in females between overweight and obesity an PP and MA. There is a secular trend in MA, to compare these findings with other national studies. Obesity could have an important role in explaining the advancement observed in pubertal development. Keywords: Signs of precocious puberty; Menarche age; Overweight; Obesity; Premature gonadal development; Premature adrenarche.*

Resumen: *Introducción: El desarrollo puberal se inicia normalmente después de los 8 años en niñas y de los 9 años en varones. Objetivo: Estimar la prevalencia de signos de pubertad precoz (sPP): crecimiento genital (CG) en varones, telarquia en niñas y vello púbico (VP) en ambos sexos; y determinar edad de la menarquia (EM) en una muestra de escolares de Santiago de Chile, y evaluar la asociación de estas variables con el estado nutricional (EN). Material y Métodos: Se examinaron 3.010 escolares de clase media baja de 6 a 14 años, pertenecientes a 10 colegios de Santiago de Chile y seleccionados aleatoriamente. En todos ellos se consignó peso, talla, IMC y desarrollo puberal según Tanner. Se aplicó una encuesta a los padres para obtener la EM a la población total de mujeres (n= 1.433). Para determinar sPP se analizaron por separado los 867 niños (62% mujeres) menores a la edad establecida como puntos de corte para definir PP. Se utilizó regresión logística para determinar la asociación existente entre sPP y el EN. Resultados: En varones la prevalencia de CG y VP fue de 8,55% y 3,16% y no se asoció al EN. La prevalencia de telarquia y VP en niñas fue de 8,13% y 0,9% respectivamente. Se observó una fuerte asociación entre telarquia y EN con prevalencias de 1,2%, 13,9% y 21,1% en eutróficas, sobrepeso y obesas, respectivamente (p < 0,0001) (Gráfico 1). La presencia de sobrepeso y/o obesidad otorgan un mayor riesgo de presentar telarquia, vs comparación con las niñas eutróficas con un OR de 25,5 (IC 95% 3,2-203,0) y 46.93 (IC 95% 6,1-361,5), respectivamente. La*

1. Departamento Pediatría, Unidad de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago - Chile.
2. Internado de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago - Chile.
3. Programa de Doctorado, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago - Chile.
4. Departamento pediatría Universidad de los Andes. Santiago - Chile.
5. Departamento Salud Pública Universidad de los Andes. Santiago - Chile.

Correspondencia:

Hernán García B.
Lira 85, 5to piso, Santiago
Pontificia Universidad Católica de Chile
Casilla de Correo: 833-0074, Santiago - Chile.
Tel: (56-2) 3543402 FAX: (56-2) 6384307
Correo: hgarciab@med.puc.cl

Recibido: 23-06-2018
Aceptado: 31-07-2018

Proyecto financiado por Universidad de los Andes: Proyecto Med 4, 2006.

EM fue $12,01 \pm 0,94$ años en niñas eutróficas siendo de $11,40 \pm 0,96$ años en niñas obesas ($p < 0,05$). Conclusión: Se observó una correlación positiva solo en el sexo femenino entre malnutrición por exceso, telarquia precoz y EM. Se observa una tendencia secular en la EM al comparar los hallazgos con otros estudios nacionales. Palabras clave: Signos pubertad precoz; Edad de menarquia; Sobrepeso; Obesidad; Crecimiento genital; Vello púbico.

Introducción

La pubertad es el periodo de la vida en el cual se produce la maduración sexual. En el ser humano este proceso requiere de la maduración del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal. El inicio del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios difiere según el sexo, ocurriendo 1-2 años más tarde en varones^{1,2}. La definición de pubertad precoz (PP) femenina se establece con el inicio de signos puberales antes de los 8 años. Este proceso se estaría adelantando globalmente^{3,4}, lo que ha llevado a algunos investigadores a proponer nuevos puntos de corte para definir el inicio precoz de la maduración sexual femenina (6 años en niñas de raza negra, y 7 años en raza blanca)⁴. La Edad de menarquia (EM) promedio en Chile ocurre a los 12,8 años⁵, en Francia ocurre a los 12,5 años⁶, en Estados Unidos a los 12,25 años⁷ y en España a los 12,08 años⁸, siendo también blanco de estudio su adelanto en términos tanto de causas como consecuencias.

En varones el punto de corte universalmente consensuado para definir PP es a la edad de 9 años⁹, límite que no ha sido propuesto cambiar.

Si bien no se conocen con certeza los mecanismos que han llevado al adelanto del inicio de la pubertad femenina, la mal nutrición por exceso es uno de los más involucrados. En varones esta asociación no se ha podido corroborar con claridad¹⁰. También, se ha postulado que la presencia de contaminantes biológicos o químicos, presentes en el medioambiente y similares a los esteroides endógenos podrían contribuir a acelerar el proceso, actuando a nivel de los receptores de estrógenos¹¹.

La etnia es otro factor que ha sido postulado para explicar las diferencias en el inicio de la pubertad¹².

Chile al igual que otros países de la región presenta una alta prevalencia de obesidad infantil¹³. Similar situación se observa en todo el mundo¹⁴. Por lo tanto consideramos muy importante examinar lo que está ocurriendo con el inicio de la pubertad en nuestra población infantil.

El objetivo del presente estudio, es determinar la prevalencia de signos de PP y además determinar la edad de menarquia (EM) en niñas de una población de escolares de clase media-baja de Santiago, Chile y establecer la asociación con su estado nutricional.

Material y métodos

Diseño y muestra

El estudio se realizó en los colegios de educación básica particular subvencionados de la Sociedad de Instrucción primaria de la región metropolitana de Santiago de Chile (SIP), con universo de 15 colegios y 18.000 estudiantes de educación básica de estrato socioeconómico medio bajo pertenecientes a la ciudad de Santiago

Se obtuvo una muestra aleatoria estratificada de 3.310 escolares de 6 a 14 años pertenecientes a 9 colegios (SIP) que cursaban de primero a octavo básico durante el año 2007; a los cuales se invitó a participar del estudio.

Un total de 3.010 escolares aceptaron participar y fueron examinados. El análisis de los sPP se realizó en 867 alumnos (535 hombres y 332 mujeres), correspondientes a la subpoblación que se encontraba en riesgo de presentar signos de PP, constituida por los alumnos varones menores de 9 años y mujeres menores de 8 años.

El tamaño de muestra fue calculado para un nivel de confianza de 95%, con un error de estimación de 3% y considerando una prevalencia aproximada de PP de 5% para niñas y niños^{15,16}. De esta manera, se determinó que se requería evaluar a 202 niñas y a 202 niños (n: 404) para estimar la prevalencia de PP, muestra ampliamente superada en nuestro estudio.

La determinación antropométrica y del desarrollo puberal fue realizada por 8 médicos pediatras previamente entrenados y consensuados en la determinación de los grados de Tanner, en un lugar determinado por la dirección de cada colegio durante la jornada escolar.

Evaluación antropométrica

Se determinó la talla en posición erecta empleando un estadiómetro de pared fijo marca SECA®. Se pesó a los niños descalzos, con ropa interior en balanza marca SECA modelo 700, previamente calibrada. El resultado final de la talla y el peso, se consignó como el promedio de tres mediciones consecutivas realizadas por el mismo observador.

Estado nutricional

El sobrepeso y la obesidad se definieron mediante el índice de masa corporal (IMC) (peso/talla³). Se consideró sobrepeso un IMC entre el percentil 85 y 95, y obesidad un IMC mayor del percentil 95 de las curvas NCHS 2000¹⁷.

Artículo Original

Evaluación de signos puberales

Para la evaluación del desarrollo puberal, cada alumno fue evaluado por un pediatra de su mismo sexo en una sala especialmente habilitada. Se utilizó método de inspección semi desnudo y auto comparación con fotografías de los cinco estadios de Tanner para categorizarlo según el desarrollo sexual alcanzado^{18,19}. En niñas con sobrepeso o ante duda se palpo la zona mamaria para establecer la diferencia de tejido mamario con adiposidad. Se definió como sPP la presencia en mujeres menores de 8 años de tejido mamario y/o vello pubiano \geq Grado Tanner 2, y en varones menores de 9 años con crecimiento genital y/o Vello pubiano \geq Grado Tanner 2.

Mediante encuesta entregada previamente se consultó a sus apoderados o tutores edad de menarquia (EM) en años y meses, y/o la fecha específica si lo recordaban a todas las niñas de primero a octavo básico (n= 1.430).

Aspectos éticos

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación en seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y por el Comité de Ética de la Universidad de los Andes. Se requirió la firma de consentimiento informado del apoderado y la asistencia voluntaria del sujeto.

Análisis estadístico

Las diferentes prevalencias se expresaron en porcentajes

y los promedios con sus desviaciones estándar. Para estimar el riesgo del sobrepeso y la obesidad para presentar sPP en comparación con los escolares eutróficos, se utilizó el análisis de regresión logística. Así se obtuvo el odds ratio (OR). Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Para los análisis se utilizó el programa estadístico STATA 9,1.

Resultados

Nuestra muestra contiene un mayor número de varones, debido a que el punto de corte para definir PP es un año mayor, en comparación con el de las mujeres (Tabla 1). La prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población total fue: de 24% (IC95% 21,2-27,0) y 27% (IC95% 24,1-30,1) respectivamente (Tabla 2).

La prevalencia de obesidad, es significativamente mayor en varones ($p < 0,01$), asimismo la prevalencia de sobrepeso fue mayor en varones en comparación con las niñas, sin embargo, esta diferencia no alcanza significación estadística (Tabla 2).

La prevalencia de tejido mamario y vello pubiano en niñas menores de 8 años fue de 8,13% y 0,9% respectivamente. En varones menores de 9 años la prevalencia de crecimiento genital y vello pubiano fue de 8,55% y 3,16% respectivamente (Tabla 3).

La prevalencia de telarquia precoz en mujeres se correlaciona en forma importante con el estado nutricional, siendo 0,56%, 12,66% y 21,05% en niñas eutróficas, sobrepeso y obesas

Tabla 1. Distribución de la muestra según edad y sexo.

Edad (años)	Niñas		Niños		Total	
	n	%	n	%	n	%
5	10	3,01	20	3,75	30	3,47
6	129	38,86	157	29,21	286	32,91
7	193	58,13	183	34,27	376	43,41
8	0	0,00	175	32,77	175	20,21
Total	332	100	535	100	867	100,00

Tabla 2. Distribución de la muestra según estado nutricional y sexo.

E. Nutricional	Femenino			Masculino			Total		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%	N	%	IC95%
Bajo Peso	6	1,8	0,6-3,8	6	1,1	0,4-2,4	12	1,4	0,7-2,4
Eutrófico	171	51,5	45,9-56,9	242	45,3	40,9-49,5	413	47,6	44,2-51,0
Sobrepeso	79	23,8	19,3-28,7	129	24,2	0,5-27,9	208	24,0	21,1-26,9
Obeso	76	22,9	18,4-27,7	158	29,5	25,6-33,5	234	27,0	24,0-30,0
Total	332	100		535	100		867	100	

respectivamente ($p < 0,0001$) (Gráfico 1).

Se realizó un análisis de regresión logística controlado por edad que demostró que las niñas con sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de presentar telarquia precoz con un OR de 25,5 (IC 95% 3,2-203,0) y de 46,93 (IC 95% 6,1-361,4) respectivamente. La presencia de vello pubiano no presenta asociación con la mal nutrición por exceso (Tabla 4).

Esta asociación de sPP con estado nutricional no se observó en sexo masculino. El análisis de regresión logística controlando por la edad realizado en varones demuestra que la mal nutrición por exceso no presenta en ninguna de sus categorías un mayor riesgo de presentar crecimiento genital o vello púbico antes de los 9 años (Tabla 5).

Se obtuvo respuesta de la encuesta de menarquía en 1.233 de 1.430 niñas. De ellas, 265 niñas habían presentado su menarquía con un promedio de edad de $11,87 \pm 0,97$ años. Al compararlo según estado nutricional esta fue de $12,01 \pm 0,94$ años; $11,80 \pm 0,98$ años y de $11,40 \pm 0,96$ años en niñas eutróficas, con sobrepeso y obesas respectivamente, presentando las niñas obesas una diferencia estadísticamente significativa respecto a las niñas eutróficas ($p < 0,05$) (Gráfico 2).

Discusión

Nuestros resultados aportan datos importantes de una muestra de la población chilena de nivel socioeconómico medio-bajo. Para el análisis de los resultados debe considerarse

que los escolares participantes de este estudio presentan una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad (24% y 27% respectivamente).

Asimismo nuestro estudio demuestra una prevalencia mayor de lo descrito en desarrollo genital antes de los 9 años en varones (8,6%). Sin embargo, esta prevalencia no se asoció a la mal nutrición por exceso (Tabla 3).

La evidencia de la literatura en relación a la mala nutrición por exceso y el adelanto de los signos puberales en varones es contradictoria, por lo cual no se ha podido comprobar su asociación²⁰.

En niñas la prevalencia de telarquia antes de los 8 años de edad fue 8,13% y esta se asociaba claramente con la malnutrición por exceso (Gráfico 1). Prevalencias elevadas de telarquia precoz ya habían sido descritas previamente en estudios chilenos con prevalencias de hasta el 16%²¹.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre mal nutrición por exceso y presencia de vello púbico en ambos sexos (Tablas 4 y 5).

Se observó un adelanto de la edad de menarquía establecida por encuesta de la población total femenina la cual se asoció con la mal nutrición por exceso, presentándose a los 12,01 años +/- 0,94 en las niñas eutróficas vs a los 11,40 +/- 0,96 años en niñas con obesidad (Gráfico 2).

En 1888 Eloisa Díaz describió que la menarquía ocurría a los 16 años en niñas de Santiago de Chile²¹. En 1974, Rona

Tabla 3. Prevalencia de signos de desarrollo puberal precoz según sexo.

Desarrollo puberal precoz	Femenino		Masculino		Total	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Telarquia/Crec.Genital	8,1	5,4-11,6	8,6	6,3-11,3	8,4	6,6-10,4
VP	0,9	0,1-2,6	3,2	1,8-5,0	2,3	1,4-3,5

Gráfico 1: Prevalencia telarquia en niñas según estado nutricional.

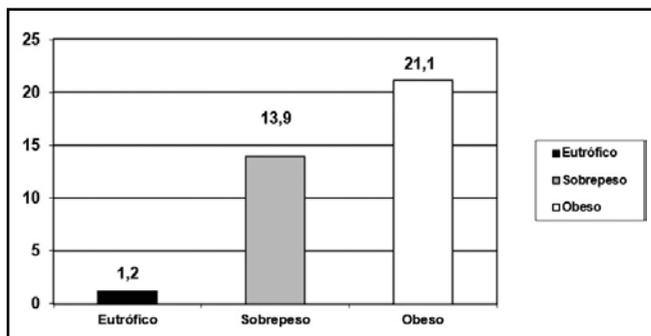
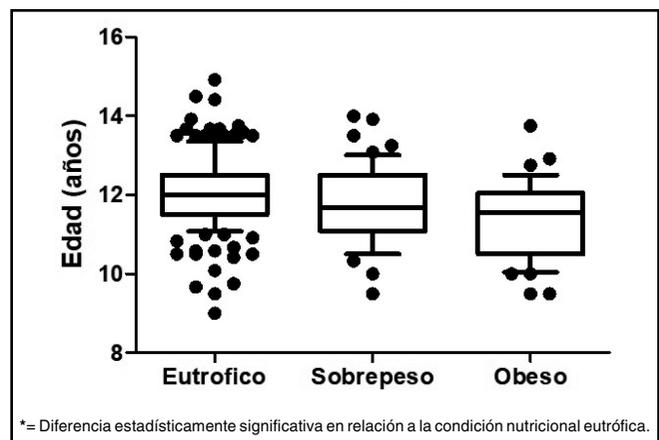


Gráfico 2: Edad de la menarquía según estado nutricional.



Artículo Original

Tabla 4. Riesgo del sobrepeso y la obesidad para tener signos de desarrollo puberal precoz en niñas.

Desarrollo puberal precoz	Estado Nutricional Sobrepeso* OR (IC95%)	Obeso* OR (IC95%)
Telarquia ² VP ³	24,4 (3,0-195,0) ⁴ 1,0 (0,8-1,3) ⁵	45,3 (5,8-350,1) ⁴ ----- ⁶
*= En relación a la condición nutricional eutrófica 3= Vello Púbico 4= p< 0,001 5= p> 0,05 6= Sin casos		

Tabla 5. Riesgo del sobrepeso y la obesidad para tener signos de desarrollo puberal precoz en niños.

Desarrollo puberal precoz	Estado Nutricional Sobrepeso* OR (IC95%)	Obeso* OR (IC95%)
DG ² VP ⁵	0,7 (0,3-1,6) ⁴ 0,8 (0,2-2,7) ⁴	0,6 (0,3-1,4) ⁴ 0,6 (0,2-2,1) ⁴
*= En relación a la condición nutricional eutrófica. 2= Desarrollo genital. 3= Vello púbico. 4= p> 0,05.		

refiere una edad de 12,6 años²². Por su parte Codner²³ en el año 2004 describe una edad de menarquía de 12,68 años. De acuerdo a estos datos la edad de menarquía observada en nuestra cohorte sería la menor reportada en población chilena hasta la actualidad.

Estudios europeos muestran una disminución en la EM desde 16,5 años en el siglo diecinueve a 13 años a mediados del siglo veinte. Esto representa una disminución de 3,6 meses por década²⁴, lo que demuestra que aunque en forma lenta esta ha continuado adelantándose.

En nuestro estudio la prevalencia de telarquia se asocio con el estado nutricional. Frisch en 1970 ya sugirió la existencia de una masa grasa crítica necesaria para generar menarquía y fertilidad en mujeres²⁵. Por su parte Kaplowitz corroboró en población norteamericana, que el IMC era significativamente mayor entre las niñas que tuvieron desarrollo mamario precoz vs aquellas que aún permanecían pre púberes¹⁰.

Se ha avanzado en el conocimiento de los genes que regulan la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH) como el gen Kiss1 que codifica los neuropéptidos denominados Kisspeptinas²⁶, el gen GPR54 que codifica para el receptor proteína G de Kisspeptina-1²⁷ y el gen EAP1 que regula la transcripción de la función neuroendocrina reproductiva²⁸. Recientemente se ha descrito la participación

del gen MKRN3²⁹ y más recientemente se ha reconocido la participación del gen DLK1³⁰, ambos en casos de pubertad precoz familiar, heredados por vía paterna.

Aunque aún son pocos los casos en que se demuestra una causa genética de PP; seguramente en un futuro cercano se conocerán nuevos genes interactuando con factores ambientales como la obesidad gatillen un adelanto en los eventos puberales.

La relación entre estado nutritivo e inicio puberal tiene bases fisiológicas en humanos, basadas en los niveles de leptina. Esta hormona es secretada por los adipocitos y su acción incluye la regulación del apetito, gasto energético y está involucrada en el control del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal^{31,32}. Se le considera un “informante” de la situación nutricional periférica a nivel central, facilitando el inicio de la liberación de GNRH³². Estudios en roedores han mostrado que la administración de leptina acelera el inicio de la función reproductiva y restablece la fertilidad³³.

En humanos, se han reportado familias con mutación del gen o del receptor de leptina en los que el progreso puberal estaba inhibido³⁴. Esta hormona del tejido adiposo circula unido a una proteína, que corresponde al dominio extracelular del receptor de leptina³⁵, y en obesos los niveles de esta proteína están disminuidos produciendo un mayor porcentaje de leptina libre³⁶.

Existen diferencias en los niveles de leptina entre hombres y mujeres adolescentes, que pueden explicar en parte las diferencias en ambos sexos observadas en nuestro estudio. Los niveles de leptina se elevan en niñas antes de los 7 años y siguen en ascenso hasta los 15 años; en contraste los varones, elevarían momentáneamente los niveles en la etapa prepuberal para descender cuando se encuentran en Tanner 2. Estos cambios de niveles se correlacionan con el aumento de la masa grasa en niñas y la disminución de la misma durante el desarrollo puberal masculino³⁷.

A su vez la correlación del IMC como marcador de masa grasa no es tan buena en varones como en niñas debido a que el desarrollo puberal aumenta la masa magra por el efecto anabólico de la testosterona, aumentando el peso independientemente de la grasa corporal³⁸.

La obesidad no es el único factor involucrado en el adelanto de los eventos puberales, se ha postulado la influencia de otros factores o contaminantes ambientales, como químicos, tóxicos y estrógenos naturales como los fitoestrogenos. La aplicación tópica de lavanda y aceites de árbol de té es capaz de producir ginecomastia en niños prepuberales, sobre la base de pruebas in vitro que demuestran una actividad estrogénica y anti-androgénica³⁹. Asimismo se ha reportado la aparición de telarquia precoz en niñas expuestas a productos para el cuidado del cabello que contienen estrógenos, situación que se revierte al suspender su uso⁴⁰.

Si bien la PP es una patología en general benigna, en el sexo femenino, podría producir algunas consecuencias deletéreas, tales como incremento en el riesgo de embarazo precoz, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico y cáncer de mama en el largo plazo. También produce un desarrollo rápido de la maduración ósea, lo que puede comprometer la estatura en la adultez⁴¹. Además se ha descrito una asociación aunque poco consistente, con depresión, ansiedad y bulimia^{42,43}.

Considerando el diseño transversal de nuestro estudio, que no se realizaron mediciones hormonales ni radiológicas, no podemos establecer una relación causal entre la mal nutrición por exceso y adelanto de los eventos puberales. Sin embargo, la fuerte asociación demostrada en este estudio, y en otras investigaciones similares, sugieren fuertemente una asociación entre mal nutrición por exceso y la presencia de telarquia precoz en el sexo femenino. Asimismo no podemos obtener conclusiones definitivas sobre el adelanto en la edad de la menarquía observado por primera vez en Chile, en nuestra cohorte, en parte porque el diseño del estudio permitía solo preguntar al apoderado o tutor de las niñas, lo que se hizo vía encuesta y no confirmarlo con las niñas directamente, lo cual podría producir alguna inexactitud en los datos; sin embargo, el número de casos es representativo de niñas de extracto socioeconómico medio bajo, con una elevada tasa de obesidad en la región metropolitana de Santiago de Chile, por lo que la tendencia observada debería ser real. Más aun la edad señalada representa bien lo que constatamos en la práctica clínica diaria en niñas obesas.

Además nuestro estudio constata un adelanto en la edad de menarquía, hecho importante considerando que se obtiene

de una población representativa de escolares chilenos de nivel socioeconómico medio-bajo. Nuevos estudios en distintas regiones del país serán necesarios para fortalecer aun más estos resultados.

La obesidad constituye una condición fácil de identificar, potencialmente prevenible y tratable. Los hallazgos de este y otros estudios, aportan un fuerte argumento para implementar medidas que prevengan esta condición a una temprana edad.

Agradecimientos

Estamos en deuda con nuestros pacientes y sus familiares, quienes colaboraron activamente para que este manuscrito pudiera ser escrito.

Referencias

- Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G. Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(9): 1022-1028.
- Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health* 2002; 30(3): 205-212.
- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, PA WB Saunders; 2003: 1115-1286.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, 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(4): 505-512.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2016-2017 [Documento electrónico] p. 48. Consultado en: 08/06/2018
- Lalys L, Pineau JC. Age at menarche in a group of French schoolgirls. *Pediatr Int* 2014; 56: 601-604.
- Cabrera SM, Bright GM, Frane JW, Blethen SL, Lee PA. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2014; 27(0): 47-51.
- Gavela-Pérez T., Garcés C., Navarro-Sánchez P., López Villanueva L., Soriano-Guillén L. Earlier menarcheal age in Spanish girls is related with an increase in body mass index between pre-pubertal school age and adolescence. *Pediatr. Obes* 2015; 10: 410-415.
- Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999; 104(4 Pt 1): 936-41.
- Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S208-217.
- Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S167-171.
- Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S172-191.
- Muzzo, R. Burrows, J. Cordero, I. Ramírez I. Trends in nutritional status and stature among school-age children in Chile. *Nutrition* 2004; 20: 867-872.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1(1): 11-25.
- Burrows R, Leiva L, Mauricci A, et al. Características de la pubertad de niñas escolares de la Región Metropolitana. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(1): 21-25.
- Muzzo S, Burrows R, Leiva L, Zvaighaft A. Características de la pubertad de escolares de sexo masculino de diferentes niveles socioeconómicos de la Región Metropolitana de Chile. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(4): 240-246.
- Kuczumski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS,

Artículo Original

- Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000; (314): 1-27.
18. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
 19. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
 20. Tinggard J, Mieritz MG, Sorensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, Wohlfahrt-Veje C, Juul A. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012 Jun; 19(3): 197-203.
 21. 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: 289-98, 337-346.
 22. Rona R, Pereira G. Factors that influence age of menarche in girls in Santiago, Chile. *Hum Biol* 1974; 46: 33-42.
 23. Codner E, Unanue N, Gaete X, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes R, Avila A, Cassorla F. Age of pubertal events in Chilean school age girls and its relationship with socioeconomic status and body mass index. *Rev Med Chil* 2004; 132(7): 801-808.
 24. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 1982; 306(17): 1033-10345.
 25. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a Hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970; 169(93): 397-399.
 26. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 213-238.
 27. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349(17): 1614-1627.
 28. Heger S, Mastronardi C, Dissen GA, Lomniczi A, Cabrera R, Roth CL, Jung H, Galimi F, Sippell W, Ojeda SR. Enhanced at puberty 1 (EAP1) is a new transcriptional regulator of the female neuroendocrine reproductive axis. *J Clin Invest* 2007; 117(8): 2145-2154.
 29. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene. *MKRN3*, *N Engl J Med* 2013; 368: 2467-2475.
 30. Dauber A, Cunha Silva M, MacEdo DB, et al. Paternally inherited *DLK1* deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1557-1567.
 31. Tartaglia LA, Dembski M, Wang X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R*. *Cell* 1995; 83(7): 1263-1271.
 32. Rosenbaum M, Leibel RL. Leptin: A molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9(3): 117-124.
 33. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; 99(3): 391-395.
 34. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 26; 392(6674): 398-401.
 35. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98(6): 1277-1282.
 36. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996; 45(11): 1638-1643.
 37. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3): 899-905.
 38. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(10): 1085-1091.
 39. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *NEJM* 2007; 356(5): 479-485.
 40. Tiwary CM. Premature sexual development in children following the use of estrogen or placenta-containing hair products. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37(12): 733-739.
 41. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S218-230.
 42. Kalliala-Heino R, Kosunen E, Rimpelä M. Pubertal timing, sexual behaviour and self-reported depression in middle adolescence. *J Adolesc* 2003; 26(5): 531-545.
 43. Hayward C, Killen JD, Wilson DM, Hammer LD, Litt IF, Kraemer HC et al. Psychiatric risk associated with early puberty in adolescent girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(2): 255-262.