

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA - ESCUELA DE POSTGRADO  
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



INFLUENCIA DEL CRECIMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA  
SOBRE LA EDAD DE LA MENARQUIA EN ADOLESCENTES CHILENAS  
DE LA REGIÓN DE LA ARAUCANÍA

---

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN SALUD PÚBLICA**

Candidata: Claudia Cinthya Urquidi Bellota

Director de tesis: Dr. Hugo Amigo Cartagena

Santiago, diciembre de 2014

*Dedicatoria:*

*A mi papá, mi mamá (Q.E.P.D) y a mi hijita Xavi.*

## Agradecimientos

*R*esulta difícil poder agradecer en pocas líneas todo el apoyo y ayuda que he recibido en estos últimos años. El apoyo ha sido absoluto en todas las esferas, desde nuestro Supremo Creador hasta mi familia más cercana y mis amigos, en especial a mi papá que me apoya incondicionalmente. Gracias a ellos puedo ser cada día mejor persona.

*También quiero agradecer al equipo de Nutrición Pública del Departamento de Nutrición de la Universidad de Chile. Todos y cada uno de ellos me han brindado de una u otra forma la instancia de realizar mi Tesis. Muchas gracias por los lazos afectivos que, creo yo, hemos creado.*

*No puedo olvidarme de mis compañeros y mis grandes profesores. Cada uno, desde su ámbito de acción, me ha traspasado no sólo las habilidades necesarias, sino también los valores éticos para la investigación en Salud Pública. Quiero destacar a la Dra. Paulina Pino, que en su momento, como profesora y responsable del programa, se ha preocupado además de la parte humanitaria durante mi paso por el programa.*

*Quiero además dedicar unas especiales líneas a mi actual, y desde siempre, equipo de trabajo de la Universidad de los Andes, que me ha visto nacer profesionalmente, me ha enseñado a caminar y ha guiado mis pasos antes, durante y después del doctorado, especialmente a la Dra. María Teresa Valenzuela. Nunca olvidaré ese especial compromiso.*

*Finalmente, dejo este espacio para agradecer a mi director de Tesis quién ha sabido en plenitud GUIAR mi formación en esta etapa, y que, mediante críticas constructivas, junto a los profesores de la comisión de evaluación ha forjado mi camino. Gracias por ello.*

# Índice

Resumen .....	8
Abstract.....	10
Introducción .....	12
Capítulo 1 MARCO TEÓRICO .....	17
1.1 Epidemiología del curso de la vida .....	17
1.2 Ventanas críticas y sensitivas .....	21
1.3 Crecimiento posnatal temprano.....	22
1.3.1 Crecimiento durante la infancia.....	24
1.3.2 Crecimiento durante la niñez.....	27
1.4 Crecimiento acelerado " <i>catch-up growth</i> " y rebote adiposo .....	27
1.5 Estado del arte de crecimiento en la infancia y edad de la menarquia.....	30
1.6 Posibles mecanismos de acción.....	40
1.6.1 Epigenética y desarrollo .....	41
1.6.2 Respuesta adaptativa .....	42
1.7 Justificación del estudio. ....	43
1.8 Pregunta de investigación.....	47
1.9 Modelo conceptual teórico.....	47
1.10 Hipótesis de estudio .....	50
1.11 Objetivos .....	50
1.11.1 Objetivo general .....	50
1.11.2 Objetivos específicos .....	50

<b>Capítulo 2 MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>52</b>
2.1 Diseño de la investigación.....	52
2.2 Población y lugar de estudio.....	55
2.3 Exposición de estudio.....	56
2.4 Desenlace de interés y seguimiento.....	59
2.5 Otras mediciones.....	61
2.6 Definición operacional de las variables de estudio .....	62
2.7 Control de sesgos .....	64
2.8 Hipótesis estadísticas y potencia del estudio .....	65
2.9 Análisis estadístico.....	67
2.9.1 Análisis exploratorio .....	67
2.9.2 Análisis descriptivo .....	68
2.9.3 Análisis inferencial .....	69
2.10 Aprobación del estudio .....	70
2.11 Conductas éticas.....	71
2.12 Productos y medios de difusión .....	72
<b>Capítulo 3 RESULTADOS.....</b>	<b>73</b>
3.1 Descripción de la población de estudio y edad de la menarquia .....	76
3.2 Crecimiento en la infancia y estado nutricional al inicio de la pubertad.....	80
3.3 Períodos de mayor ganancia de peso y crecimiento en longitud .....	84
3.4 Asociación con la edad de la menarquia .....	90
3.5 Valor predictivo del crecimiento sobre menarquia temprana.....	94
<b>Capítulo 4 DISCUSIÓN.....</b>	<b>96</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>108</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>109</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>118</b>

## Índice de gráficos

		Página
Gráfico 1.	Modelos conceptuales causales del curso de la vida	20
Gráfico 2.	Crecimiento de 8.760 niños con peso al nacer mayor y menor a 3,5 kilogramos	31
Gráfico 3.	Modelo conceptual teórico del crecimiento durante la infancia y edad de menarquia	49
Gráfico 4.	Diseño de la investigación epidemiológica	54
Gráfico 5.	Flujograma de enrolamiento de la población de estudio	75
Gráfico 6.	Momento de mayor ganancia de peso en el grupo de menarquia temprana y esperada/tardía	87
Gráfico 7.	Momento de mayor crecimiento en longitud en el grupo de menarquia temprana y esperada/tardía	89

## Índice de tablas

		Página
Tabla 1.	Características generales de estudios que evaluaron la asociación entre crecimiento posnatal y edad de la menarquia	38
Tabla 2.	Resultados principales de los estudios que evaluaron la asociación entre crecimiento posnatal y edad de la menarquia	39
Tabla 3.	Definición operacional de las variables de estudio	62
Tabla 4.	Potencia <i>post hoc</i> del estudio para la estimación del Hazard Ratio (HR) entre crecimiento y edad de la menarquia	66
Tabla 5.	Características generales de la población de estudio por grupos de menarquia temprana y esperada/tardía	78
Tabla 6.	Peso al nacer, ganancia condicional de peso durante la infancia e índice de masa corporal (IMC) al inicio de la pubertad por grupos de menarquia	82
Tabla 7.	Longitud al nacer y crecimiento condicional durante la infancia por grupos de menarquia	83
Tabla 8.	Estimación de parámetros fijos y aleatorios para la ganancia de peso y longitud por grupos de menarquia	85
Tabla 9.	Asociación del peso al nacer, ganancia condicional de peso por periodos y de la etnia con la edad de la menarquia	92
Tabla 10.	Asociación de la longitud al nacer, crecimiento condicional por períodos y de la etnia con la edad de la menarquia	93
Tabla 11.	Valor predictivo de la antropometría al nacer, ganancia y crecimiento durante el primer año y estado nutricional al inicio de la pubertad	95

# Resumen

## Antecedentes

Al igual que países desarrollados y en vías de desarrollo, Chile ha experimentado una anticipación de la edad de la menarquia en el último siglo. La evidencia sugiere que una menarquia temprana aumenta el riesgo de cáncer de mama, obesidad y otras alteraciones de la salud. Varios estudios también han señalado que enfermedades crónicas no transmisibles o alteraciones funcionales, podrían programarse por acontecimientos que ocurren en etapas más precoces de la vida, como el período prenatal o posnatal temprano.

## Objetivo principal

Evaluar la relación de las ganancias de peso y crecimiento en longitud durante el primer año de vida con la edad de la menarquia en adolescentes indígenas y no indígenas, con adecuado peso al nacer, de la Región de La Araucanía, Chile.

## Material y métodos

Diseño de cohortes no concurrente con mediciones longitudinales de la exposición de estudio. De un total de 389 niñas chilenas de la Región de La Araucanía entre 8 a 16 años de edad, en quienes se había realizado un seguimiento prospectivo para el registro de la edad de su menarquia, se incluyeron aquellas con registro completo de la antropometría al nacer y a lo menos tres registros de peso y longitud durante el primer año de vida. La información antropométrica fue recogida del carné de control de salud infantil y los datos faltantes fueron imputados por interpolación longitudinal individual. Se estimaron las curvas de crecimiento de peso y longitud, a través de modelos mixtos con intercepto y pendiente aleatoria y se calcularon las ganancias con el método de residuos condicionales en cuatro períodos: desde el nacimiento hasta los 3 meses, desde los 3 a los 6 meses,

desde los 6 a los 9 meses y desde los 9 a los 12 meses de edad. La asociación entre la antropometría al nacer, las ganancias condicionales y la edad de la menarquia fue estimada a través de Hazard Ratios (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%) mediante modelos de regresión de Cox, se incluyó un término de interacción entre las ganancias y la condición indígena Mapuche para evaluar el efecto modificador de la etnia. Los HR fueron ajustados por potenciales confusores medidos según el modelo conceptual teórico propuesto, se consideró como significativo a *p-values* menores a 0,05.

## **Resultados**

La población estudiada fue de 297 niñas de las cuales el 46,5% fueron clasificadas como indígenas Mapuche según el origen de sus apellidos. La media de la edad de la menarquia fue de 12,3 años con una desviación estándar de 0,9. El 16,7% de la población presentó su menarquia antes de los 11,45 años. Tanto en la población indígena como no indígena, se encontró una asociación significativa entre la ganancia condicional de peso durante el período de 9 a 12 meses (HR: 1,57 IC95%: 1,14 a 2,15) y el crecimiento en longitud durante los tres primeros meses (HR 1,15 IC95% 1,01 a 1,31) y la edad de la menarquia. Sólo en las niñas no indígenas, la longitud al nacer tuvo una relación significativa (HR: 1,21 IC95%: 1,03 a 1,43). No se encontró influencia significativa del peso al nacer.

## **Conclusión**

Una mayor ganancia de peso en el último trimestre del primer año de vida o un mayor crecimiento durante los tres primeros meses se asocian de forma inversa con la edad de la menarquia en la población de estudio. El segundo semestre del primer año de vida constituye el período más sensitivo en la ganancia de peso, y el primer semestre es el más significativo para el crecimiento en longitud. La longitud al nacer se relacionó de forma inversa con la edad de la menarquia sólo en adolescentes de origen caucásico chileno.

**Palabras claves:** Edad de la menarquia, ganancia de peso, crecimiento, indígenas.

# Abstract

## Background

Similar to other developed and developing countries, Chile has experienced an anticipation of the age at menarche during the last century. Evidence suggests that an early menarche increases the risk of breast cancer, obesity and other health problems. Several studies have also indicated that chronic non-communicable diseases in adulthood or functional alterations in intermediate stages, such as adolescence, could be programmed by events that occur in even earlier stages, such as an early prenatal or postnatal period.

## Main Objective

To evaluate the relationship of weight gain and length growth during the first year of life with age at menarche in indigenous and non-indigenous adolescents with adequate birth weight, in the Araucania Region, Chile.

## Methods

Non-concurrent cohort design with longitudinal measurements of the studied exposure. From a total of 389 Chilean girls between 8-16 years of age from the Araucania Region, who had been in a prospective follow-up to record the age of menarche, those with full registration of anthropometry at birth and at least three records of weight and length during the first year of life were included. Anthropometric data was collected from child health charts and missing data were imputed through single longitudinal interpolation. Growth curves for weight and length were estimated by mixed models with random slope and intercept, and increases were calculated with the conditional residuals method in four periods: from birth to 3 months; from 3 to 6 months, from 6 to 9 months; and from 9 to 12 months of age. The association between anthropometry at birth, conditional increases and

age at menarche was estimated by hazard ratios (HR) with their respective confidence intervals of 95% (95% CI) by means of a Cox regression model. An interaction term between gains and Mapuche indigenous status was included to assess the modifying effect of ethnicity. HR's were adjusted for potential confounders measured according to the proposed theoretical conceptual model, *p-values* less than 0.05 were considered to be significant.

## Results

The studied population was 297 children, of which 46.5% were classified as indigenous Mapuche according to the origin of their surname. The mean age at menarche was 12.3 years with a standard deviation of 0.9. 16.7% of the population had their menarche before 11.45 years of age. A significant association between conditional weight gain during the period of 9-12 months (HR: 1.57 95% CI 1.14 to 2.15) and length growth during the first three months (HR 1.15 95% CI 1.01 to 1.31) and age at menarche was found for both indigenous and non indigenous population. Only in non-indigenous girls, length at birth was significantly related (HR: 1.21 95% CI: 1.03 to 1.43). Birth weight was found to have no significant influence.

## Conclusion

Greater weight gain in the last trimester of the first year of life or a greater growth in the first three months was inversely associated with age at menarche among the studied population. The second semester of the first year of life is the most sensitive period for weight gain, and the first semester is the most significant for growth in length. Birth length was inversely correlated with age at menarche only in Caucasian Chilean adolescents.

**Key words:** Age at menarche, weight gain, growth, indigenous girls.

## Introducción

En varios países desarrollados y en vías de desarrollo se ha descrito una declinación sostenida de la edad de la menarquia en el último siglo con una estabilización en las últimas décadas, a lo que se ha denominado tendencia secular de la menarquia [1-10]. La menarquia constituye el primer ciclo menstrual que ocurre en etapas intermedias de la vida y marca el inicio de la capacidad reproductiva de la mujer.

En la población estadounidense nacida antes del año 1920, la mediana de la edad de la menarquia solía ser de 13,3 años y de 12,4 años para las nacidas durante 1980 [11]. En mujeres del Reino Unido, la mediana reportada para el período 1908-1919 fue de 13,5 años y de 12,6 para el período 1945-1949; pese a observarse una estabilización en las cohortes nacidas en años posteriores, se describió una nueva declinación para el período 1990-1993, con una mediana de 12,3 años [12]. En Canadá, en tanto, se reportó una declinación de 13,2 a 12,5 años desde 1933 a 1990 [5], donde el 14,6% había presentado su menarquia antes de los 11,5 años [13]. De forma similar, en mujeres de la región de Navarra, España, la declinación fue de 13,7 a 12,8 entre 1920 a 1960 [6].

Esta declinación también se ha observado en países de América Latina y el Caribe como México [14], Brasil [15], Colombia, Venezuela [3], Cuba [16] y Chile. El primer antecedente publicado en mujeres chilenas describe una edad de la menarquia de 16 años para el siglo XIX [17], pero actualmente oscila entre los 12,7 y los 12,5 años, siendo más temprana en escolares de niveles socioeconómicos menos favorecidos [18-20]. La declinación estimada para el período 1960-1990 en una

población con un componente indígena fue de 3,7 meses por década [21].

Pese a que esta declinación también se ha observado en poblaciones indígenas o de diferentes razas, los diferentes reportes publicados no son consistentes. Por ejemplo, en base a los resultados de una encuesta nacional de Estados Unidos las mujeres con descendencia hispana o de raza negra presentan una edad de la menarquia más temprana que sus contrapartes [22, 23]; en mujeres de raza negra de Sudáfrica, en tanto, la declinación fue más acentuada comparada con la de raza blanca de la misma población, con 6 versus 2,6 meses por década respectivamente [2]. En el mismo sentido, entre aborígenes de Brasil y Colombia se reportó una edad de la menarquia más temprana que la de la población general [15, 24]. Sin embargo, en otras poblaciones indígenas de América Latina se describió una edad de la menarquia más tardía que la de sus contrapartes [14, 25]. En un estudio realizado en Chile, a pesar de que la tendencia secular fue similar por etnia [21], la edad de la menarquia resultó ser 2 meses más tardía en mujeres indígenas Mapuche que en las caucásico-Chilenas [26-28], resultando esta diferencia más acentuada en condiciones socio-económicas menos favorables [29].

Las implicancias de una menarquia más temprana son diversas. Varios estudios han reportado asociaciones con diferentes enfermedades o alteraciones en etapas posteriores de la vida, tales como cáncer de ovario [30], cáncer de mama [31-33], endometriosis [34], diabetes tipo 2 [35], exceso de peso, talla baja [5, 36, 37], enfermedad coronaria [38-40], síndrome metabólico [41, 42], complicaciones durante el trabajo de parto o cesárea [43] y cuadros depresivos durante la adolescencia [44, 45], por lo que se ha convertido en un problema de interés para la salud pública [46].

Por otro lado, diferentes estudios han señalado que un bajo peso al nacer, como subrogante de una restricción prenatal, se asocia con un mayor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles durante la vida adulta, y que este riesgo es más acentuado cuando hay interacción entre el ambiente prenatal y el posnatal temprano; estos hallazgos han dado origen a la hipótesis de programación fetal, de fenotipo ahorrativo u origen precoz de las enfermedades crónicas, inicialmente propuesta por Barker y Hales en 1980. Posterior a éstos, diversos estudios también sugieren que alteraciones funcionales durante etapas intermedias de la vida, como la hipertensión, la resistencia a la insulina y la dislipidemia, podrían también estar programadas durante los primeros años de vida [47-49], incluso en condiciones en las que el peso al nacer no se ha visto influenciado por un ambiente de injuria fetal [50].

Con los antecedentes previamente expuestos surgen algunas preguntas. En primer lugar, considerando un contexto de transición epidemiológica nutricional como el que ha atravesado Chile, reflejado en una disminución de la mortalidad infantil, aumento de enfermedades crónicas no transmisibles y cambios de hábitos alimentarios, ¿podría el adelantamiento de la edad de la menarquia observado en los últimos años, que aún se encuentra dentro de los rangos de normalidad, estar influenciado por acontecimientos que ocurrieron durante los primeros años de vida posnatal como se describe con otras alteraciones funcionales? Segundo, si la respuesta fuera afirmativa, y reconociendo que durante los primeros años ocurren cambios importantes en el desarrollo y crecimiento del niño, ¿cuál sería entonces la ventana más sensitiva que explicaría una edad de menarquia más temprana susceptible de posibles intervenciones futuras? En tercer lugar, y asumiendo que no necesariamente una injuria durante el período prenatal se traduce en un bajo peso al nacer, ¿cuál es el rol del peso al nacer sobre la edad de la menarquia en una población bajo el contexto antes expuesto?

Para explorar las respuestas a las preguntas planteadas, y con el enfoque del estudio epidemiológico del curso de la vida (*life course epidemiology*, en inglés), se tomó ventaja de una cohorte con base poblacional de niñas indígenas y no indígenas en etapa prepuberal de la Región de La Araucanía de Chile, con el propósito de explorar la influencia de las trayectorias de crecimiento y ganancia de peso posnatal temprano sobre la edad de la menarquia, aislando el posible efecto del período prenatal y la interacción entre ambos períodos. Adicionalmente, dado que la población de estudio presentó un componente indígena importante, además se exploró el efecto o rol de la etnia Mapuche sobre las preguntas anteriores.

En el capítulo 1 de la presente tesis se exponen las definiciones y conceptos del estudio epidemiológico del curso de la vida, tales como: modelos conceptuales teóricos, consideraciones metodológicas de estudios longitudinales y las definiciones de ventanas críticas y sensitivas. También se presenta algunos criterios para la delimitación de los períodos o etapas del ciclo de la vida, como así también se resumen diferentes alternativas metodológicas y criterios para el estudio del crecimiento y ganancias de peso en los primeros años de vida. Al final del este capítulo, se expone un análisis del estado de arte relacionado a la principal pregunta de investigación y la justificación del presente estudio. Finalmente, se presenta la pregunta e hipótesis de investigación y los objetivos, como así también el modelo conceptual asociado a la pregunta del estudio.

En el capítulo 2 se describen los métodos y materiales usados para alcanzar los objetivos, tales como diseño de la investigación, población y lugar de estudio, procedimiento de selección de la población de estudio, la definición y construcción de la exposición, la definición del desenlace de interés, estrategias de control de sesgos y el análisis estadístico usado; como así también algunos aspectos prácticos

que hicieron posible la realización del trabajo y redacción de esta tesis están descritos. Finalmente en el capítulo 3 y 4 se presentan los resultados finales de acuerdo a los objetivos planteados y la discusión de los mismos.

## Capítulo 1 MARCO TEÓRICO

### 1.1 Epidemiología del curso de la vida

El ciclo vital o curso de la vida de un ser vivo incluye procesos de cambios morfológicos, fisiológicos y de comportamiento que ocurren de forma secuencial desde la concepción hasta la muerte [51]. En el ciclo del ser humano se pueden identificar dos períodos que están claramente delimitados por el nacimiento: el prenatal y posnatal. El período prenatal representa la vida *in utero*, en el cual se pueden identificar tres etapas: 1) Desde la germinación hasta la fertilización; 2) la etapa embrionaria; y 3) la etapa fetal propiamente tal. El período posnatal comienza en el nacimiento y culmina con la muerte y en él se pueden describir cinco etapas: 1) infancia; 2) niñez; 3) adolescencia; 4) adultez; y 5) vejez [52].

La epidemiología del curso de la vida (ECV) -o *life course epidemiology* según su denominación en inglés- es una disciplina dinámica relativamente nueva que surge de la necesidad de estudiar el rol de factores que ocurren en las diferentes etapas, tempranas o intermedias como el prenatal, infancia y adolescencia, del ciclo vital sobre el estado de salud o enfermedad en etapas más tardías, como la adultez o vejez. Aunque este enfoque había sido ampliamente usado y promovido por otras disciplinas como la antropología, sociología y biología, no es hasta la década de los 90 que la investigación epidemiológica y en salud pública la adoptan como herramienta para estudiar el origen precoz de enfermedades crónicas no transmisibles [47, 53].

La ECV no pretende reemplazar o invalidar la importancia de factores de riesgo ya conocidos, como la hipertensión, el tabaco o el sedentarismo, sino más bien busca estudiar la contribución aislada y/o conjunta de otros factores que ocurren más tempranamente y cómo éstos interactúan con el medio ambiente [53]. Por lo tanto, el propósito de esta nueva perspectiva es: 1) construir y probar modelos teóricos que consideren el efecto aislado o acumulado de factores tempranos, intermedios y tardíos del curso de la vida; 2) así también, pretende estudiar la interacción entre factores ambientales y factores intrínsecos que mejor expliquen el desarrollo posterior de enfermedades o alteraciones de la salud; 3) adicionalmente, busca identificar las ventanas más sensibles en el desarrollo y crecimiento y busca describir los períodos de inducción<sup>1</sup> o latencia<sup>2</sup> de un determinado problema [53, 54]. De esta manera, la ECV pone gran énfasis en la secuencia temporal en que ocurren los eventos y en su acumulación en el tiempo, lo que es fundamental en el diseño de la investigación epidemiológica.

En el gráfico 1 se muestran los diferentes modelos teóricos de la ECV. Un determinado factor puede ocurrir en diferentes etapas del ciclo vital, y cada uno por sí solo podría tener una influencia (efecto directo o latente) sobre el desarrollo de la enfermedad, o pudieran interactuar entre ellos secuencialmente en forma acumulada o a través de otros mediadores (efecto indirecto o en cadena) (Gráfico 1-III); o en su defecto, podría no interactuar entre ellos y sólo tener efectos directos (Gráfico 1-I), o podría existir un tercer factor común que los anide o interrelacione potenciando o mitigando su efecto (Gráfico 1-II) [53].

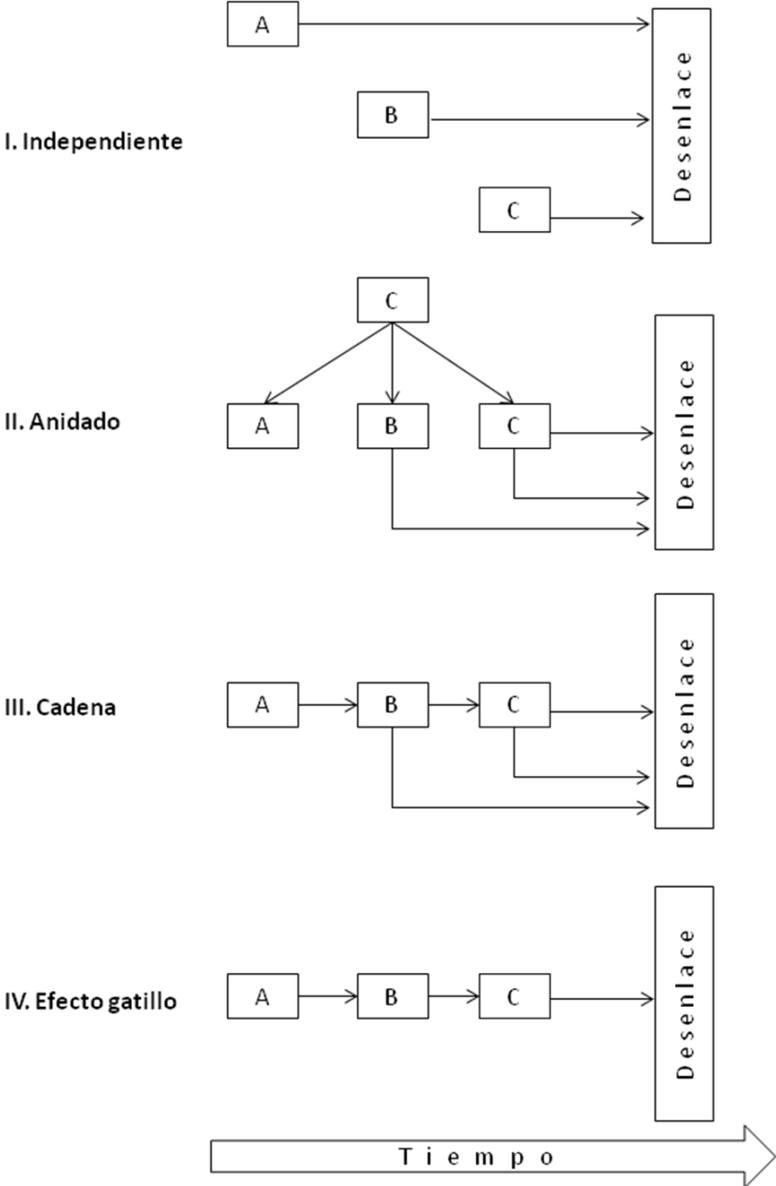
---

<sup>1</sup> Tiempo transcurrido entre la exposición a determinados factores y el inicio de la enfermedad.

<sup>2</sup> Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad y su detección o diagnóstico.

A la hora de reflejar cualquier modelo teórico de la ECV dentro de la investigación epidemiológica, sólo es posible a través de estudios con seguimiento, donde los efectos directos o indirectos son estimados a través de asociaciones; por otro lado, el diseño de la investigación debe permitir capturar la ocurrencia secuencial temporal de los eventos a través de mediciones longitudinales. Por lo tanto, los estudios de cohortes concurrentes o históricas se han convertido en los diseños más usados por la ECV. El seguimiento prolongado, las pérdidas de la información, la omisión de intermediarios importante, los valores faltantes y los errores de medición –en el caso de las cohortes históricas– son elementos que están dentro de los desafíos metodológicos a considerar en el momento de la planificación y el análisis [54].

Gráfico 1. Modelos conceptuales causales del curso de la vida



Fuente: Kuh D., Ben-Shlomo y col. (2003)

## 1.2 Ventanas críticas y sensitivas

Según la hipótesis del fenotipo ahorrativo o programación fetal, el período prenatal es una de las ventanas más sensibles al estímulo de factores externos. Sin embargo, la creciente evidencia que inicialmente apoyaba esta hipótesis también propone al período posnatal temprano, infancia o niñez, como otra ventana crítica o de plasticidad. Es importante para esta tesis diferenciar entre ventana sensitiva y crítica bajo la perspectiva de la epidemiología del curso de la vida.

Se define como ventana crítica a un período de tiempo delimitado en el cual la exposición a un determinado factor podría alterar no sólo el desarrollo y/o crecimiento durante este período, sino también afectar el estado de salud en períodos posteriores; de este modo, si la exposición a este factor ocurriera en otra ventana no crítica, no se observarían los mismos resultados. Los cambios ocurridos en la ventana crítica pueden ser totales o parciales, pero sus efectos a largo plazo son irreversibles [55], como sucede, por ejemplo, en el caso de la teratogénesis.

Una ventana sensitiva, al igual que la crítica, es un período donde ocurren cambios de mayor complejidad y velocidad en el proceso del desarrollo. Sin embargo, los cambios estructurales en este período y sus efectos a largo plazo son susceptibles de ser modificados o revertidos incluso en períodos posteriores; así mismo, si la influencia del factor nocivo ocurriera en otra ventana no sensitiva, la magnitud del efecto sobre la salud sería en menor magnitud que si ocurriera en la misma ventana sensitiva [55].

Tanto las ventanas críticas como las sensitivas son períodos de mayor vulnerabilidad o plasticidad a la influencia de factores externos, ya que en ellas ocurren muchos procesos de formación, crecimiento estructural y maduración funcional. Ambas ventanas pueden estar presentes tanto en el período prenatal como el posnatal temprano, infancia o niñez, e incluso en la pubertad. Por ejemplo, durante la infancia ocurren los cambios y procesos más complejos en un ambiente diferente al prenatal; así, en respuesta y adaptación al estímulo de restricción o sobreexposición en esta etapa, pueden ocurrir cambios en las trayectorias de crecimiento que procuren una supervivencia inmediata del individuo [50, 53, 56, 57].

### **1.3 Crecimiento posnatal temprano**

El desarrollo y crecimiento del ser humano se inicia en el momento de la germinación celular y culmina en etapas posteriores del ciclo vital. Se entiende por crecimiento a la ganancia progresiva de tejido con el subsecuente incremento del tamaño de algún sistema, órgano o estructura del cuerpo humano; en cambio, se entiende por desarrollo, además del incremento en tamaño y forma, al alcance de las capacidades funcionales de dicho sistema, órgano o estructura [58]. La mayor complejidad del crecimiento y desarrollo ocurre durante la etapa embrionaria y fetal; no obstante, muchos sistemas u órganos continúan con su diferenciación funcional y crecimiento después del nacimiento, tales como el sistema nervioso central, sistema inmunológico, sistema reproductivo y el crecimiento pondero-estatural.

El crecimiento pondero-estatural posnatal en los seres humanos, en sus dos dimensiones de peso y longitud, ocurre de manera diferenciada durante las etapas de infancia, niñez y pubertad [59, 60]. Estas etapas son consecutivas, pero pueden

interactuar o superponerse entre ellas y están caracterizadas por distintas velocidades de crecimiento, cambios fisiológicos, requerimientos nutricionales y mecanismos de adaptación al medio [50, 61]. Por lo tanto, las edades cronológicas del inicio y fin de cada una de ellas pueden variar de individuo a individuo; a modo de ejemplo, el nacimiento constituye el hito final del período prenatal e inicio del posnatal, pero la edad gestacional en el que éste ocurre, junto con la duración y sus mecanismos de adaptación a ambos períodos, son variables entre sujetos [50, 57].

El crecimiento durante el período prenatal está determinado principalmente por factores maternos y de la unidad feto-placentaria; en cambio, en el período posnatal, aunque gran parte de la influencia está dada por la transferencia genética, los factores ambientales e intrínsecos hormonales del individuo, como el factor de crecimiento insulino-símil y la hormona de crecimiento (GH), juegan un rol relevante [62, 63].

El proceso de crecimiento posnatal en sus dos dimensiones no es constante en el tiempo y no representa estrictamente un cambio lineal; se caracteriza más bien por un crecimiento rápido durante infancia, seguido de una desaceleración durante la niñez y nuevamente un incremento abrupto durante la pubertad. Como el patrón de crecimiento humano está constituido por distintas curvas que varían en su forma según cada etapa del período posnatal, el poder conocer la forma de éstas, a través de aproximaciones matemáticas y estimaciones de sus parámetros [64], permitirían saber si han ocurrido cambios importantes que se alejan de lo usualmente observado. Inicialmente, Cameron, discípulo de Tanner<sup>3</sup>, había señalado que el crecimiento desde el nacimiento hasta los cinco años de edad tenía una forma polinomial decreciente, es decir que, si se partiera de un crecimiento lineal, éste va

---

<sup>3</sup> Jame M. Tanner† experto en crecimiento y desarrollo del humano.

tomando una forma negativa a medida que transcurre el tiempo [65]; sin embargo, esta propuesta no distingue los contrastes existentes entre las diferentes etapas de la vida.

### 1.3.1 Crecimiento durante la infancia

Durante la infancia, a través de la lactancia materna se provee gran parte del aporte nutricional necesario para el crecimiento y desarrollo del infante. Por esta razón, remotamente se consideraba que la edad del destete, que ocurría alrededor de los 36 meses de edad en países desarrollados, marcaba la finalización de la etapa de la infancia [51]; sin embargo, los hábitos de alimentación, incluido la lactancia materna, han cambiado considerablemente en los últimos años [66]. Como el medio posnatal es completamente distinto al prenatal [67], esta etapa comenzaría en el momento del nacimiento y se extendería hasta más o menos el año y medio de edad, cuando el infante está empezando parte de su independencia a través de la bipedestación [68].

Dentro de los primeros cuatro días de vida posnatal, se producen pérdidas súbitas de peso que son recuperadas dentro de los diez días subsiguientes. Esto ocurre como parte de un proceso de adaptación al medio extra uterino; a esta fase de oscilaciones y de adaptación se conoce como período neonatal. Inmediatamente después y hasta la erupción del primer diente, alrededor de los 6 meses de edad, se produce la mayor velocidad de crecimiento en peso y longitud, llegándose a duplicar el tamaño al nacer; a esta fase se conoce como infancia temprana. Finalmente, hasta los 2 años, cuando se ha completado la primera dentición, incrementado la alimentación complementaria y desarrollado gran parte del lenguaje y postura del

niño, las velocidades de crecimientos tienden a acentuarse en comparación a las dos primeras fases; a eso se le conoce como infancia tardía [69].

El modelo ICP de crecimiento (de sus siglas del inglés *Infancy Childhood-Puberty model* [70-72]) propone una función de la forma exponencial para el crecimiento en longitud en las fases neonatal, infancia temprana y tardía, todo esto asumiendo que el crecimiento se inicia en la etapa fetal y no en el momento del nacimiento, y que culmina más allá de los 2 años, entre los 3 y 4 años de edad:

(Ecuación 1)

$$(1) \quad Y = a_i + b_i (1 - e^{-c_i t})$$

En la ecuación 1, la primera derivada expresa el coeficiente de cambio o crecimiento en longitud.

Con respecto al peso, la ganancia tiene un carácter fluctuante u oscilatorio en cualquier fase, con ganancias y posibles pérdidas del mismo, y es pulsátil durante la fase neonatal. Por tal razón, Giani [73] propone un modelo de la forma no lineal e individual para la ganancia durante el primer año de vida:

(Ecuación 2.1, 2.2)

$$(2.1) \quad x''(t) = \alpha(x^2 - 1)x'(t) + \beta x(t)$$

$$(2.2) \quad \omega'(t) = x(t) - \delta \omega(t)$$

Donde la ecuación 2.1 es el oscilador no lineal de Van Der Pol<sup>4</sup> y la ecuación 2.2 describe la tendencia descendente de la curva, mientras los coeficientes  $\beta$  y  $\delta$  representan los parámetros de cambio y tendencia a corto y largo plazo

---

<sup>4</sup> Oscilador, descrita por Balthasar van der Pol, cuya evolución en el tiempo corresponde a una ecuación diferencial de segundo orden.

respectivamente, la función  $x(t)$  es el punto de equilibrio del oscilador y  $\omega(t)$  es el peso observado. Con la solución de este sistema de ecuaciones diferenciales, se podría estimar la forma de la curva de ganancia de peso durante el primer año de vida.

La estimación de los parámetros de la propuesta de Giani, por la forma de la distribución, no ha sido trivial. Beht [74] propone una alternativa no paramétrica basada en el Modelo de Forma Invariante (SIM, sigla por su nombre original en inglés *Shape Invariant Model*), donde la función de la curva es un *spline* cúbico con una transformación logarítmica de los datos. La ventaja de esta propuesta es que, a diferencia de la anterior, con la misma función se puede estimar tanto la ganancia en longitud como la ganancia es peso por cada individuo:

(Ecuación 3)

$$(3) \quad \text{Log}(Y_{ij}) = \alpha_{0i} + g\left(\frac{t_j - \beta_{0i}}{e^{\beta_i}}\right) + \varepsilon_{ij}$$

De la ecuación 3,  $\alpha$  y  $\beta$  son los parámetros a estimar y  $g(\cdot)$  es reemplazada por una función *spline* cúbica para completar el modelo.

Aunque las explicaciones de las propuestas anteriores resultan ser más intuitivas que teóricas, es de interés hacer notar que las diferentes propuestas requieren un buen manejo matemático y el número excesivo de parámetros a estimar puede dificultar su interpretación a la hora de tomar decisiones [62, 72, 75, 76].

### 1.3.2 Crecimiento durante la niñez

Después de los dos años de edad, el individuo aún es un ser altricial que requiere altos aportes calóricos y proteicos dado el rápido crecimiento de su cerebro. El niño estaría apto para pasar a la siguiente etapa, la pubertad, cuando ha terminado la maduración dental, que ocurre cerca de los 6.5 años, y está próximo a culminar su crecimiento, alrededor de los 7 años. La velocidad de crecimiento en esta etapa es menor en comparación a las etapas anteriores y con un carácter más monótono y constante, casi de la forma lineal [65]. El modelo ICP propone una función polinomial de segundo orden, reconociendo que el crecimiento es una continuación del ocurrido durante el primer año de vida:

(Ecuación 4)

$$(4) \quad Y = a_c + b_c t + c_c t^2$$

### 1.4 Crecimiento acelerado "*catch-up growth*" y rebote adiposo

James Tanner, en sus estudios de crecimiento y desarrollo puberal, hace mención que el crecimiento humano es mejor visualizado y entendido a través de las tasas de cambio, es decir, las velocidades de crecimiento [77], las que no tienen un forma lineal. Según las referencias de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2006), la mediana de velocidad de crecimiento en longitud en el primer año de vida varía desde los 12 hasta los 46 cm/año [78].

El término de *catch-up growth* fue introducido por primera vez en 1963 para describir un patrón de crecimiento en longitud superior a lo esperado [79]. Otros autores agregan además que este patrón acelerado correspondería aproximadamente a cuatro veces el crecimiento esperado para la edad, y ocurriría después de un período transitorio de restricción [80]. Bajo esta definición, el *catch-up growth* constituiría un fenómeno compensatorio en respuesta a una pérdida del potencial temporal de un tejido [80, 81].

Inicialmente, el *catch-up growth* hacía alusión solamente al crecimiento en longitud o talla; posteriormente este término se extendió también para las ganancias aceleradas de peso en niños nacidos pre-término o pequeños para la edad gestacional (PEG) y para aquellos con adecuado peso al nacer [82-85].

Dentro de la investigación epidemiológica del curso de la vida y el origen precoz de las enfermedades, los criterios para definir *catch-up growth* y la edad en que éste ocurre, ventana sensitiva, son variables. Uno de los primeros criterios usados fue que debía existir una ganancia de a lo menos dos desviaciones estándar (DE) antes de los 2 años de vida [86]; otro criterio usado frecuentemente es que la ganancia sea mayor a los 0,67 DE, ya que éste valor representa el ancho de banda de los centíles en las cartillas de crecimiento de referencia [87].

Dado que el *catch-up growth* se expresa en unidades de cambio entre dos mediciones longitudinales o en un período, este cambio puede verse enmascarado por un fenómeno estadístico llamado regresión a la media<sup>5</sup>. Cameron et al. proponen otro criterio interesante para controlar este fenómeno: el cambio en el puntaje estandarizado, o *z-score*, de dos mediciones longitudinales por sobre el predicho por

---

<sup>5</sup> El valor extremo obtenido en una primera medición tiende al promedio en la segunda medición.

la regresión a la media, es decir, la diferencia entre el *z-score* observado y el predicho por la regresión a la media [88].

Por otro lado, las ganancias en peso o longitud que ocurren en un período determinado, están condicionadas por la antropometría al inicio del mismo; por ejemplo, los nacidos con bajo peso tienden a ganar más peso como respuesta compensatoria. Para considerar esta influencia y controlar la regresión a la media, otro criterio que se está usando actualmente es el de residuos o ganancias condicionales (*conditional change* de su nombre original en inglés), que es la diferencia o residuos entre la ganancia condicionada estimada y la ganancia esperada para la población de estudio [89]:

(Ecuación 6)

$$(6) \quad CC = SDS_p - (SDS_i * \beta)$$

Donde CC significa *conditional change*; SDS<sub>p</sub> es la medida antropométrica convertida en puntajes estandarizados (SDS, de *Standard Deviation Score*) o *z-score* al final del período y SDS al inicio del período; y  $\beta$  corresponde al coeficiente de la regresión de la antropometría a la edad inicial sobre la edad posterior. Para la población de estudio, la ganancia esperada será un CC cercano a cero, percentil 50, para cualquier edad, mientras que para la población que crece aceleradamente o viceversa será un CC mayor o menor a cero respectivamente. Los puntos de corte

dependerán del objetivo de su uso, pudiéndose usar el criterio de los percentiles 50 y 90<sup>6</sup>.

Además del crecimiento en longitud y peso, durante el primer año de vida ocurre un aumento acelerado del tejido adiposo a expensas del tamaño de los adipocitos. Posteriormente, esta adiposidad va disminuyendo paulatinamente hasta alcanzar un punto más bajo alrededor de los 6 años, y para después aumentar sucintamente tanto en tamaño como en número de adipocitos; a este patrón se le conoce como rebote adiposo. El Índice de Masa Corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso por la talla al cuadrado [90], ha sido el indicador más usado en la investigación epidemiológica para estimar de una forma sencilla el tejido adiposo. De forma indirecta, se puede reconocer un rebote adiposo cuando el IMC ha presentado un incremento brusco después de su valor más bajo observado [91-93].

Ambos patrones, *catch-up growth* y rebote adiposo, se han asociado con diferentes alteraciones de la salud y subsecuente desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles durante la vida adulta [90-98].

## 1.5 Estado del arte de crecimiento en la infancia y edad de la menarquia

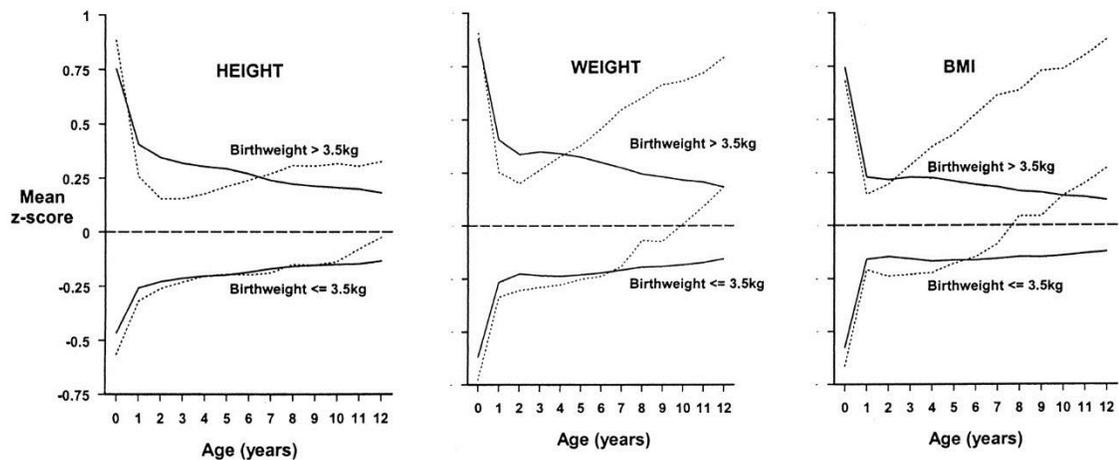
En una cohorte de más de 8.700 nacidos entre 1934 y 1944 en Helsinki [99], se observó que los sujetos con diabetes tipo 2 presentaban diferentes trayectorias de ganancia de peso durante el primer año de vida que sus contrapartes (ver Gráfico 2). En este mismo sentido, se observó una relación entre una mayor ganancia de IMC

---

<sup>6</sup> Wright Charlotte M. (Professor of Community Child Health Glasgow University). WHO Child Growth Standards: Growth velocity. Reporte no publicado.

después de los dos años y diabetes mellitus tipo 2, especialmente en aquellos sujetos que habían presentado ganancias lentas durante los tres primeros meses de vida. Estos hallazgos se observaron tanto para aquellos que habían nacido con adecuado peso como con los con bajo peso al nacer, menor a 3.500 gramos [99]. Otros estudios también han reportado asociaciones con otras enfermedades o alteraciones funcionales tales como alteraciones cardíacas [100], hipertensión arterial [101], síndrome metabólico [102], obesidad [87, 98] y resistencia a la insulina [103, 104].

Gráfico 2. Crecimiento de 8.760 niños con peso al nacer mayor y menor a 3.5 kg.



Las líneas continuas representan las trayectorias de los niños sin Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 y las líneas punteadas a los niños que desarrollaron posteriormente DM tipo 2. Fuente: Eriksson, J.G., et al 2003.

Por otra parte, en un estudio con base poblacional, se eligieron los registros de más de 1.600 nacimientos ocurridos en Upsala, Suecia, entre los años 1973 y 1997, y se les hizo un seguimiento prospectivo de alrededor de 16 años. Los resultados mostraron que las niñas pequeñas para la edad gestacional (PEG)

presentaron su menarquia 0,4 años antes que sus contrapartes (12,7 vs. 13,1  $p$ -value=0,032), y 5 meses antes en el inicio de su pubertad (10,7 vs. 11,1  $p$ -value=0,002); en cambio, estos hallazgos no fueron significativos en los varones [105]. Se debe destacar que, después de ajustar por las ganancias de peso hasta los 6 años, la relación entre PEG y edad de la menarquia no fue significativa.

En una cohorte de 997 adolescentes nacidas entre 1983 y 1984 en Cebú, Filipinas [106], se estudió la relación de la antropometría al nacer, entre otras variables, con la edad de la menarquia. En primera instancia, no se había observado relación alguna entre el peso al nacer y la edad de la menarquia; sin embargo, ésta resultó significativa después de controlar por la longitud al nacer y el estado nutricional al inicio de la pubertad. En base a esto, se dividió la población de estudio en cuatro categorías según el percentil 50 de su antropometría al nacer: 1) longilíneas y livianas; 2) longilíneas y pesadas; 3) pequeñas y livianas; y 4) pequeñas y pesadas, usando este último grupo como referencia. Las niñas longilíneas y livianas presentaron un adelantamiento significativo de la edad de la menarquia comparado con el grupo de referencia (HR: 1,6 IC95% 1,3 a 2,0); este resultado se mantuvo significativo en aquellas que presentaron un crecimiento posnatal acelerado tanto en peso como en longitud (HR: 1,8  $p$ -value<0,01) o que habían sido longilíneas y pesadas con crecimiento posnatal acelerado (HR: 1,4  $p$ -value<0,01). Estos resultados fueron ajustados por la edad gestacional para aislar la influencia del período prenatal; sin embargo, los efectos más grandes se observaron en las niñas con menor peso al nacer, con o sin crecimiento acelerado. Aquellas con mayor longitud y peso al nacer también mostraron asociaciones significativas (edades estimadas 13 vs. 13,3 años).

Los estudios en población PEG o cuyas influencias del peso al nacer aparecen o desaparecen después de ajustar por el crecimiento posterior sugieren la

importancia de la interacción que existe entre el período prenatal y el posnatal temprano. Sin embargo; los resultados de la cohorte de Cebu, Filipinas, sugieren que, cuando probablemente no ha habido una injuria durante el período prenatal que se refleje en el peso al nacer, el período posnatal temprano también puede constituir una ventana sensitiva al estímulo de factores externos.

A pesar de que la evidencia que estudia el origen temprano de las enfermedades es cada vez más extensa, los estudios que se enfocan en la salud reproductiva son más escasos. Una parte de ellos está enfocada solamente en el período prenatal [106-110], en la adrenarquia [111], en la pubertad precoz con implicancias clínicas [112-114] o en la condición pretérmino, o pequeño para la edad gestacional [115, 116].

Después de realizar una búsqueda sistemática de la evidencia hasta el año 2010, se encontraron cinco estudios que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: con base poblacional o cohortes de nacimientos; población nacida a término, adecuada para la edad gestacional o con una baja tasa de nacimiento pretérmino; que estudien la antropometría o el crecimiento posnatal temprano; y que el resultado haya estado construido en función de la edad de la menarquia no asociada a pubertad precoz con implicaciones clínicas. En la tabla 1 se muestran las características generales de estos estudios y en la tabla 2 sus principales resultados.

En una cohorte de 2.083 niñas nacidas durante la década de los 80's en Pelotas, Brasil [117], se midió prospectivamente el crecimiento y las ganancias de peso en dos períodos: desde el nacimiento hasta los 19 meses (infancia) y desde los 19 hasta los 43 meses de edad (niñez); y la edad de la menarquia. Después de ajustar por hábito tabáquico durante el embarazo, estado nutricional de la madre y lactancia

materna, se encontró una asociación significativa entre una ganancia acelerada de peso durante la infancia, la niñez o en ambos períodos y una menarquia antes de los 12 años (PR=1,7, PR=1,5 y PR=2,0 respectivamente); sin embargo, la influencia de la longitud sólo fue significativa durante la infancia. En este estudio se definió como ganancia o crecimiento acelerado a las diferencias de puntajes estandarizados para la edad de cada período (*z-score*) mayores o iguales a 0,67 y se controló la influencia de la antropometría al inicio de cada período a través del análisis estratificado por tertiles. Aunque las asociaciones tendieron a ser más fuertes dentro del primer tercil, es decir en aquellas con menor peso al nacer, también se encontraron asociaciones en los tertiles superiores.

En la cohorte de ALSPAC (de su nombre original en inglés "*The Avon Longitudinal Study of Parents and Children*") del Reino Unido [118], se estimó la ganancia de peso y longitud desde el nacimiento hasta los 19 meses de edad de 2.521 niñas nacidas a principios de la década de los 90 que tenían el registro completo de la edad de su menarquia. Después de controlar por hábito tabáquico durante el embarazo, lactancia materna o fórmula y orden de nacimiento, una ganancia acelerada hasta los 9 meses de edad se relacionó de forma significativa con una menarquia antes de los 12 años (OR: 1,34 IC95% 1,21 a 1,49). Aunque las adolescentes con menarquia temprana tendieron a tener menores pesos al nacer que sus contrapartes, estas diferencias desaparecieron a la edad de 2 meses. Se debe destacar que la prevalencia de nacimientos pretérmino en esta población fue del 6,7%, la población analizada tenía mayor peso al nacer que la no analizada y las ganancias se estimaron con el método de ganancias condicionales para controlar la influencia del período prenatal.

En una cohorte más anacrónica constituida por 262 mujeres nacidas en la década de los 50 y 60 en centros médicos de Nueva York, Estados Unidos [119], se encontró una asociación inversa entre las ganancias de peso desde los 4 meses hasta el primer año de edad y desde el primer hasta los 7 años de edad con la edad de la menarquia. Esta relación persistió después de ajustar por el peso al nacer, nivel socioeconómico de la familia, edad de la menarquia de la madre, crecimiento en longitud a diferentes edades y/o al considerar la menarquia como una variable dicotómica, con un punto de corte de 12 años. Cabe destacar que, a diferencia de los estudios anteriores, y pese a que no se encontró una influencia del peso al nacer, la edad de la menarquia tendió a ser mayor en las mujeres dentro del cuartil inferior del peso al nacer ( $\leq 2,86$  kg.) y mayor en el cuartil inferior del peso a la edad de 7 años ( $\leq 20,6$  kg.). Dentro del primer cuartil del peso al nacer, la edad de la menarquia fue de 13,1 años en aquellas con peso menor a 20,6 kg a la edad de 7 años, y de 12,1 años en las con peso mayor a 25,6 kg a esa edad.

Relativamente contemporánea a la cohorte anterior, en más de 2.000 niñas nacidas en Gran Bretaña durante la década de los 40 [120] se estudió la influencia del peso al nacer, las trayectorias de crecimiento en longitud e IMC antes de los 2 y hasta los 7 años de edad sobre la edad de la menarquia. Se observó una asociación inversa entre peso al nacer y edad de la menarquia sólo después de ajustar por el crecimiento hasta los 2 años de edad (HR: 1,17 IC95% 1,06 a 1,36). El crecimiento en talla o IMC durante la niñez y otras características de los padres no presentaron influencia alguna. La edad de la menarquia en este estudio fue medida por reporte de la madre o auto reporte, pero cuando el sujeto tenía cerca de 40 años de edad; por otro lado, el crecimiento durante la niñez fue estimado considerando diferencias individuales. La influencia de la antropometría al nacer y la forma no lineal del crecimiento se controló con modelos de regresión de efectos aleatorios por

segmentos, y se usó una diferencia entre el IMC a los 2 años de edad y la longitud al nacer como subrogante del crecimiento durante la infancia.

A diferencia de los estudios expuestos anteriormente, el estudio *Raine* del occidente de Australia exploró la influencia del ambiente prenatal y posnatal a través de indicadores antropométricos puntuales, es decir, a cada año cumplido en lugar de velocidades de crecimiento o ganancias de peso. Los resultados preliminares en 156 niñas nacidas a principios de la década de los 90 [121] mostraron que, pese a que el 13,5 % había presentado su menarquia antes de los 11,5 años, no se encontró influencia alguna del peso al nacer; sin embargo, las niñas con menarquia antes de los 11,5 años presentaron mayor niveles de IMC a la edad de 7 años que aquellas con menarquia después de los 13,7 años ( $p\text{-value}<0,001$ ). De forma exploratoria, se dividió a las niñas en cuatro grupos: 1) longilíneas y livianas al nacer; 2) longilíneas y pesadas; 3) no longilíneas y livianas; y 4) no longilíneas y pesadas al nacer. Después de ajustar por el IMC en la niñez, las niñas del primer grupo presentaron su menarquia un año antes que aquellas del cuarto grupo, y aproximadamente 6 meses antes que las niñas longilíneas y pesadas al nacer.

Posteriormente, en 776 niñas de esta misma cohorte [122], como subrogante del crecimiento fetal se construyó un indicador en base al peso observado y al esperado según las condiciones de gestación de la madre, y como subrogante del crecimiento posnatal se usó el IMC al primer, tercer, quinto y octavo año de edad. Los resultados mostraron una influencia del peso al nacer menor al percentil 50 (HR: 1,29 IC95% 1,04 a 1,59) y un IMC a la edad de 8 años mayor al percentil 50 (HR: 1,65 IC95% 1,33 a 2,05) sobre la edad de la menarquia. A diferencia de la sub-muestra inicial (n=156 de término), el porcentaje de restricción de crecimiento intrauterino en esta población (peso al nacer esperado por debajo del percentil 10) fue del 10,5%.

Cabe desatacar que, del total de mujeres incluidas en el último estudio, sólo el 45% (349) habían presentado su menarquia, y al resto se les consideró como datos censurados.

Las cohortes más jóvenes son los estudios de Australia, Reino Unido y Brasil. Las cohortes *Raine* [121, 122] y de Pelotas representan una población nacida a principios de la década de los 90 en el contexto de desarrollo de Australia y Brasil respectivamente para esos años. A pesar de sus hallazgos, en estos estudios no fue posible identificar en qué etapa se encuentra la ventana más sensitiva para una menarquia temprana; por otro lado, sus resultados con respecto a las ganancias de peso y crecimiento pueden estar influenciados de forma importante por la antropometría al nacer, como reflejo del crecimiento intrauterino, por lo que no se puede descartar que los resultados encontrados se refieran a la interacción del ambiente pre y posnatal. En cambio, en el estudio del Reino Unido se hace una estimación de crecimiento condicional al peso al nacer, pero como el objetivo principal fue evaluar el crecimiento en la infancia y composición corporal a la edad de 10 años, más detalles de ganancias y crecimiento a edades más tempranas sobre la menarquia no son explicados.

En cuanto al estudio de Dos Santos, el período de años de nacimiento considerado resulta ser muy amplio para tener individuos comparables entre ellos, desde 1946 hasta 2002. Es difícil imaginar si las condiciones ambientales son comparables entre esos años, y no se puede descartar un efecto cohorte en sus resultados. Por otro lado, al encontrar asociaciones significativas del peso al nacer sólo después de ajustar por la ganancia de peso posnatal, no se puede discriminar si esta ganancia se atribuye a un efecto compensatorio, ya que interactúa con al

ambiente prenatal (años 1946), o si la ganancia representa una injuria posnatal por sí misma (año 2002).

La cohorte de Nueva York representa la población más adulta entre todas las cohortes analizadas (1959-1963). Entendiendo un poco el contexto de Estados Unidos en esos años, con la posguerra y el inicio de la recuperación económica, probablemente esta población es la que mejor refleja el efecto de transición de un contexto de restricción a uno más enriquecido; no obstante, la población de estudio tiende a tener más base hospitalaria que poblacional, comprometiendo su validez externa, y presenta un importante sesgo de información, sesgo de memoria, en la medición por auto reporte de la edad de la menarquia, lo que compromete su validez interna.

**Tabla 1. Características generales de estudios que evaluaron la asociación entre crecimiento posnatal y edad de la menarquia**

Estudio Lugar	Lugar	N (año*)	Velocidad de crecimiento	Períodos	Menarquia (puntos de corte)
Martínez 2010	Pelotas, Brasil	2.083 (1982)	Diferencia de Z- score	0 - 19,3 m 19,4 -43,1 m	Dicotómica (<12 años)
Ong 2009	Reino Unido	2.710 (1991)	Ganancias condicionales en Z-score	0 - 2 m 2 - 9 m 9 - 19 m	Dicotómica (<12 años)
Terry 2009	Nueva York, EE.UU.	252 (1959-63)	Cambios rango de percentiles al nacer	0 a 4 m 4 a 1 años 1 a 7 años	Continua
Dos Santos 2002	Gran Bretaña	2.058 (1946-2002)	Coefficientes aleatorios de cambio por tertiles	0 - 2 años 4 - 6 años 6 - 7 años	Continua
Sloboda 2007	Occidente de Australia	277 (1989-91)	IMC percentiles	a los 8 años	Continua

\*Año de nacimiento de la población estudiada  
DE: Desviación estándar

Tabla 2. Resultados principales de estudios que evaluaron la asociación entre crecimiento posnatal y edad de la menarquia

Estudio Año	Media %	Método de crecimiento	Ganancias de peso y longitud Efecto crudo	Efecto ajustado por confusores y/o peso al nacer
Martínez 2010	12,4 24,3%	Ganancia por periodos rápido vs lento Rápido: $\geq 0,67$ Lento: $< 0,67$ Normal: $-0,669$ a $0,669$	<b>Peso:</b> 0 a 19,4 m, 19,4 a 43 m RP=1,6 (1,2 a 2,1), RP=1,7 (1,24 a 2,29) <b>Longitud:</b> 0 a 19,4 m RP=1,8 (1,31 a 2,4)	<b>Peso:</b> 0 a 19,4 m, 19,4 a 43 m RP=1,7 (1,3 a 2,4), RP=1,8 (1,3 a 2,5) <b>Longitud:</b> 0 a 19,4 m RP=2,0 (1,4 a 2,8)
Ong 2009	20,8%	Ganancia por periodos rápido vs lento	<b>Peso:</b> 0 a 2 m, 2 a 9 m $p=0,006$ , $p<0,001$ <b>Longitud:</b> 2 a 9 m, 9 a 19 m $p=0,006$ , $p=0,004$	<b>Peso:</b> 0 a 2 m, 2 a 9 m $p=0,005$ , $p<0,001$
Terry 2009	12,5 51,1%	Ganancia rápidas vs. lentas	<b>Peso:</b> 4 a 12 m, 12 m a 7 años $\beta= -0,08$ (-0,2 a 0,02), $\beta= -0,06$ (-0,1 a 0,02)	<b>Peso:</b> 4 a 12 m $\beta= -0,15$ (-0,27 a -0,02) (ajustado por peso al nacer)
Dos Santos 2002	13,1	Tertil 3 vs. Tertil 1	<b>Peso al nacer</b> HR:0,96 (0,87,1,05) <b>Longitud:</b> 0 a 24 m, 2 a 4 años y 4 a 7 años HR: 1,4 (1,2 a 1,7), HR 1,3 (1,2 a 1,4) y HR 1,8 (1,5 a 2,1) <b>IMC:</b> 0 a 24 m y 2 a 4 años HR 1,2 (1,1 a 0,5), HR 2,1 (1,4 a 2,9)	<b>Peso al nacer</b> HR: 1,2 (1,1 a 1,4) (ajustado por infancia)
Slodoba 2007	13.0	Restricción prenatal: EBW $<p50$ . Vs $>p50$ Crecimiento posnatal: IMC $p50$	<b>Prenatal</b> HR: 1,29 (1,04 a 1,59) <b>IMC a los 8 años</b> HR: 1,6 (1,3 a 2,0)	No disponible

RP: Razón de prevalencias  
HR: Hazard Ratios

p: valor p  
IC95%: Intervalos de confianza al 95%

## 1.6 Posibles mecanismos de acción

Los mecanismos entre un crecimiento o ganancias de peso aceleradas y una menarquia más temprana aún no son claros. Se ha señalado que los adipocitos secretores de leptina jugarían un rol modulador sobre el inicio de la menarquia [123] y que la hiperinsulinemia durante la niñez estimularía la secreción de andrógenos adrenales como la dehidroepiandrosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona, los cuales se encuentran normalmente elevados dos años antes del inicio de la pubertad [124-126]. Por otra parte, la formación estructural del sistema reproductivo ocurre entre la séptima y la novena semana de gestación, continúa su desarrollo y crecimiento hasta las 40 semanas y termina su maduración entre los 9 y los 16 años de edad [52]; cualquier injuria durante los períodos de maduración podría alterar el resultado final, el momento en que se presenta la menarquia.

El término de "programación" se refiere a un proceso en el cual el estímulo durante una ventana crítica o sensitiva dentro del desarrollo y crecimiento del ser humano trae consecuencias o cambios sobre la estructura o funcionamiento de un órgano o sistema de manera permanente o reversible, ya sea a corto, mediano o largo plazo [127]. La relación de ganancia acelerada de peso en los primeros años y la edad de la menarquía se podría programar mediante dos mecanismos: 1) cambios epigenéticos; o 2) una respuesta adaptativa.

### 1.6.1 Epigenética y desarrollo

El crecimiento durante la infancia es una continuación del crecimiento fetal: ambos están regulados por factores intrínsecos, como los hormonales, y por factores externos, como los nutricionales. La expresión genética de la longitud ocurre con mayor fuerza recién a partir de los 2 años de edad; en un ambiente externo sin injuria y con un completo funcionamiento hormonal interno, la talla final debiera reflejar el 100% de la expresión genética. Sin embargo, dependiendo de la fuerza, acumulación y el período del desarrollo en que ocurre el estímulo de factores externos, éstos podrían influenciar la expresión genética final, lo que se conoce como epigenética [128].

La epigenética intenta describir en gran manera los efectos de la interacción del medio ambiente con los genes, donde no se afecta la secuencia del DNA pero sí su mecanismo de expresión. De esta manera, el término, que fusiona el campo de la biología del desarrollo con el de la genética, investiga el papel de los genes en los mecanismos del desarrollo desde la fertilización hasta la edad adulta [129, 130].

La epigenética es el estudio de los cambios en la expresión genética que ocurren en células diferenciadas del organismo y en la herencia del componente nuclear celular, que no está basado en cambios de la secuencia del DNA, lo que se conoce como *imprinting* genómico [130]. Por ejemplo, si bien se había demostrado que los cambios en la expresión génica de células cancerosas se debían a mutaciones, los cambios anómalos de la metilación del DNA podrían afectar su expresión génica. Los principales procesos involucrados en el control epigenético son: 1) la metilación

del DNA, unión de un radical de metilo “CH<sub>3</sub>” en un extremo de la citocina de algún lugar de la secuencia de DNA, donde a mayor metilación de la secuencia, menor probabilidad de traducción de proteínas; y 2) la acetilación de las histonas, compactación de la cromatina por pérdida de un radical de acetilo, que deben participar en el compactamiento del DNA. Por lo tanto, cualquier medio externo adverso podría interactuar en cualquiera de estos dos procesos [50, 129].

La importancia de este nuevo concepto en la medicina radica en la generación de la hipótesis epigenética, la que podría constituir la mejor explicación de muchos procesos crónicos, degenerativos y neoplásicos de poblaciones que han atravesado la transición epidemiológica. La interacción de la carga genética individual, el medio ambiente, el envejecimiento y la enfermedad resultaría en un fenotipo determinado con una determinada morfología y funcionalidad en respuesta programada por el genoma influenciado por el ambiente [131].

### **1.6.2 Respuesta adaptativa**

El organismo opta por una respuesta de adaptación en su desarrollo y crecimiento según las características del medio que lo rodea. Frente a un entorno de injuria, el organismo puede responder de tres formas: 1) interrumpir su desarrollo o crecimiento normal con consecuencias inmediatas o a largo plazo –por ejemplo, malformaciones congénitas; 2) modificar su desarrollo o crecimiento para asegurar su supervivencia inmediata, con resultados favorables a corto o mediano plazo, pero inciertos a largo plazo, lo que se ha denominado como “adaptación inmediata” –por ejemplo, retardo del crecimiento intrauterino; o 3) modificar su desarrollo o

crecimiento de manera de obtener resultados favorables a largo plazo, es decir, una “respuesta adaptativa predictiva”. Las respuestas adaptativas a nivel individual suelen ser inmediatas-transitorias cambiando su homeostasis, o permanentes cambiando su trayectoria de desarrollo o crecimiento; en cambio, a nivel poblacional las respuestas son más bien a largo plazo, es decir predictivas, donde si la predicción es acertada se esperaría efectos favorables, y, en contraparte, si es incorrecta se observarían efectos desfavorables [132, 133].

La falta de concordancia o desajuste entre lo predicho y lo observado entre el ambiente prenatal y posnatal se conoce como “*mismatch*”. Un ambiente de restricción fetal condicionaría a una adaptación metabólica, eligiendo adecuadas trayectorias de crecimiento, para subsistir y proteger el desarrollo y crecimiento de órganos vitales como el cerebro; sin embargo, esta adaptación fetal tendría efectos desfavorables en un ambiente posnatal contrario al predicho por el prenatal, en este caso, de exceso [134, 135]. Un ambiente de restricción fetal no necesariamente se traduce en un bajo peso al nacer. Por otro lado, un ambiente posnatal temprano desfavorable también podría requerir un tipo de respuesta adaptativa [95, 136, 137]. Una respuesta adaptativa predictiva involucraría la plasticidad del fenotipo, es decir, su desarrollo y crecimiento, y la ventana crítica o sensitiva en que actúa el estímulo; por lo tanto, probablemente también involucre un mecanismo epigenético [132].

## 1.7 Justificación del estudio.

En varios países, incluido Chile, se ha observado una declinación sostenida de la edad de la menarquia. Esta tendencia sería mucho más acentuada en poblaciones

que han pasado de un ambiente menos a uno más enriquecido, como es el caso de los migrantes. También se ha señalado que una menarquia temprana, asociada o no a pubertad precoz, podría ser un predictor de alteraciones de la salud durante la vida adulta, tales como cáncer de mama, obesidad y talla baja, entre otros. Sin embargo, las implicancias de una menarquia temprana van más allá de lo clínico.

La menarquia marca el inicio de las competencias reproductivas de la mujer, la que debiera coincidir o estar muy cerca con sus capacidades psicosociales o madurez de cuidar el adecuado crecimiento y desarrollo de su progenie; no obstante, una capacidad reproductiva temprana no necesariamente significa una madurez temprana, principalmente en un contexto donde las sociedades se han vuelto más complejas. Este posible “*mismatch*” entre la edad de la menarquia y la madurez reproductiva podría generar nuevos escenarios adversos o alteraciones afectivas mayores que aún no se han estudiado en profundidad [46, 138-140].

Además de los otros determinantes de la edad de la menarquia que se han estudiado, según los hallazgos de los estudios descritos en el estado del arte, la influencia del período posnatal temprano no es concluyente, principalmente porque no es posible discriminar si es el período prenatal, el posnatal o una interacción entre ambos los que influyen sobre la edad de la menarquia. Por otro lado, los estudios son heterogéneos en los años de nacimiento de las poblaciones estudiadas y en los criterios de ganancias o crecimientos acelerados; tienen limitación en los métodos estadísticos para aislar la influencia del período prenatal sobre el posnatal y fundamentalmente, el contexto ambiental de cada país es claramente diferente al chileno.

Chile en los últimos años ha experimentado importantes cambios de una forma acelerada. Por ejemplo, la transición demográfica, con una declinación de la tasa de natalidad y envejecimiento de la población; un mayor desarrollo económico y tecnológico con tendencia a la globalización y modernización; y la transición epidemiológica nutricional, con predominio de las enfermedades crónicas no transmisibles, aumento de la obesidad, cambios de los estilos de vida y patrones alimentarios, sumados a una tendencia al sedentarismo y a la dieta hipercalórica [141, 142].

Tomando como ejemplo la obesidad en adultos, las autoridades han diseñado e implementado diversas estrategias y programas de intervención para enfrentar el problema. Pese a esto, aún no se han observado cambios importantes; es más, pareciera que el problema tiende a ser estables o aumentar en el tiempo. ¿Por qué las intervenciones en adultos son parcialmente efectivas? No es el punto central de ésta tesis responder dicha pregunta, pero si hay que destacar que para determinadas intervenciones en Salud Pública sean efectivas, es necesario identificar poblaciones en riesgo y conocer los factores determinantes de los estado de salud y dado que Chile es un país en post-transición epidemiológica nutricional, a la hora de diseñar políticas públicas en salud es imperativo contar con evidencia científica bajo este contexto y bajo el enfoque del curso de la vida. El poder conocer, en una primera instancia, si el adelantamiento de la menarquia observado está influenciado por el crecimiento durante el primer año de vida, permitiría identificar poblaciones en riesgo, dirigir intervenciones y vigilar de forma más específica el crecimiento y la alimentación del infante. Por otro lado, es necesario reconocer las etapas más sensitivas de manera de priorizar las intervenciones al período prenatal, infancia, niñez o adolescencia.

De hecho, varios países han ensamblado cohortes de nacimiento con base poblacional, siendo el ejemplo más cercano, para comprender y estudiar este y otros problema, la cohorte de Pelotas en Brasil, según la realidad local y el contexto demográfico y epidemiológico que atraviesa ese país. No obstante, este tipo de estudios son costosos y requieren muchos años de seguimiento antes de observar resultados. Una buena alternativa es reconstruir cohortes históricas, tal cual se había hecho en los primeros estudios que dieron origen a la hipótesis de programación fetal. Si bien la evidencia internacional es útil, ésta no necesariamente representa el contexto de transición y cultura de un determinado país.

Bajo el marco del proyecto Fondecyt N° 1060884 titulado "Características del crecimiento durante la adolescencia. Un estudio epidemiológico inter étnico", se encuestó a 8.659 niñas preadolescentes de la región de la Araucanía, Chile. Con el objetivo de evaluar su crecimiento post-menarquia, se enroló a aquellas muchachas que habían presentado su menarquia dentro de los 3 meses previos al estudio, o que no la habían presentado al momento del reclutamiento. A este último grupo se le realizó un seguimiento prospectivo con controles trimestrales para tener una medición objetiva de la menarquia. A la población de estudio junto a sus madres o tutores se les administró un cuestionario que recogía información socio-demográfica y de alimentación; además se levantó información del control prenatal a través de fichas clínicas. Los resultados principales mostraron que la población indígena presentaba una menarquía más tardía que aquella no indígena, y el estado nutricional al inicio de la pubertad y el nivel socioeconómico se asociaron significativamente con una menarquia más temprana [26, 27, 29].

Tomando ventaja de esta cohorte y la información sobre el estado nutricional al inicio de la pubertad, edad de la menarquia y otras mediciones realizadas en el mencionado estudio, se reconstruyó de forma histórica el crecimiento y ganancia de peso en el período posnatal temprano por tres motivos: explorar si la edad de la menarquia se ve influenciada por estas ganancias en condiciones en que el peso al nacer no se ve afectado; identificar el período más sensitivo en el crecimiento; y evaluar el rol de la ascendencia indígena en esta población.

Bajo las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, y reconociendo que en la actualidad es muy costoso contar en Chile con un estudio prospectivo de a lo menos 15 años de seguimiento, los resultados de esta tesis representan uno de los pasos iniciales para construir decisiones basadas en evidencia local que consideren la epidemiología del curso de la vida y el rol de la etnia.

## **1.8 Pregunta de investigación**

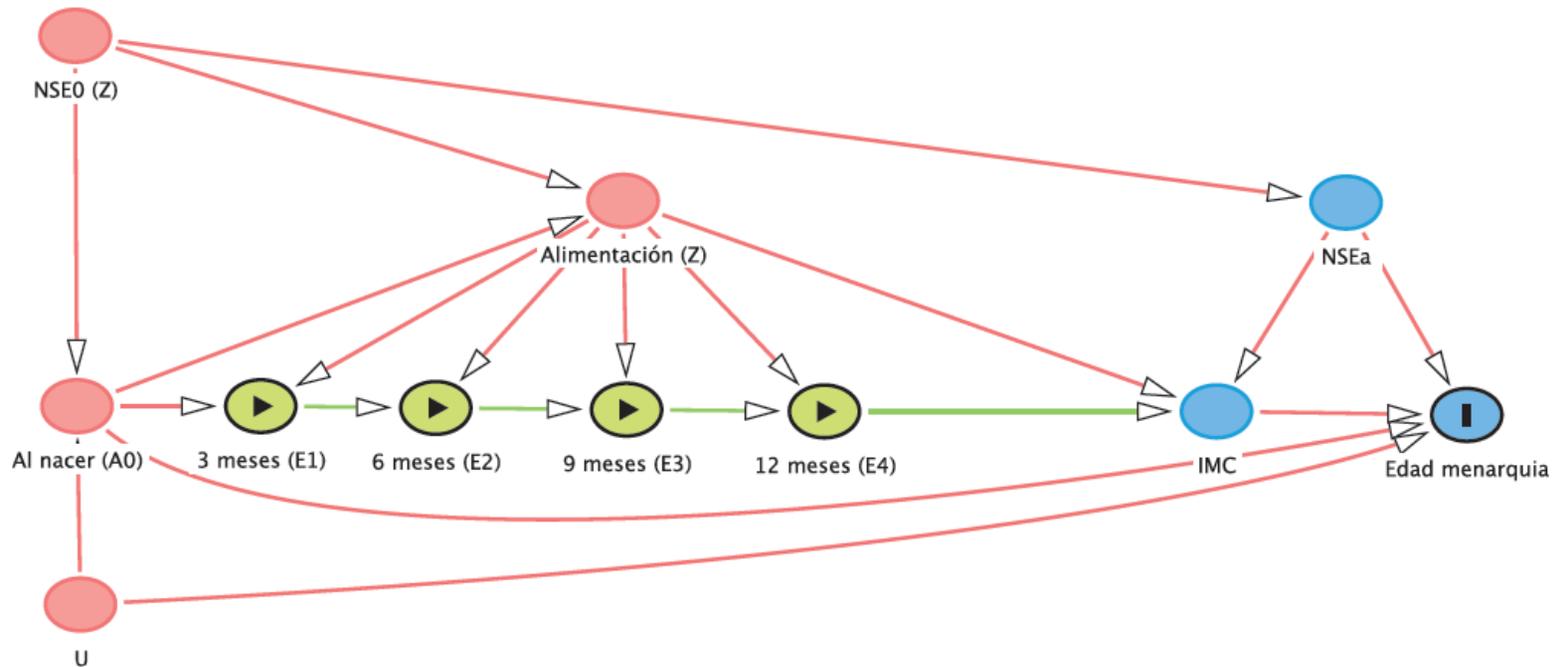
¿Cuál es la relación entre la ganancia de peso o longitud durante el primer año de vida y la edad de la menarquia en adolescentes nacidas con peso normal?

## **1.9 Modelo conceptual teórico**

El modelo conceptual teórico que aborda la presente tesis se muestra en el gráfico 3. Está construido en términos de la investigación epidemiológica del curso de la vida (ECV) a nivel poblacional, según los antecedentes medidos del problema, la plausibilidad biológica y los principales hallazgos de la evidencia científica. Según la

ECV, la propuesta es un modelo en cadena y anidado, donde  $E_i$  ( $i=1...4$ ) corresponde a factores de riesgo tempranos que tienen un impacto no solamente en el desenlace de interés (edad de menarquia), sino también en la probabilidad de ocurrencia de factores de riesgo que actúan en etapas más tardías (IMC);  $E_2$ ,  $E_3$  y  $E_4$  ( $E_i$ ) son factores intermediarios en la cadena de efectos causales entre  $E_1$  y el desenlace de interés, edad de la menarquia; la antropometría al nacer ( $A_0$ ) representa un antecesor de los  $E_i$ ; y finalmente,  $Z$  y  $U$  corresponden a factores, medidos y no medidos, respectivamente, que podrían afectar la relación estudiada.

Gráfico 3. Modelo conceptual teórico del crecimiento durante la infancia y edad de la menarquia



La antropometría al nacer, 3, 6, 9 y 12 meses de edad están representados por A0, E1, E2, E3 y E4, respectivamente; IMC es el índice de masa corporal al inicio de la pubertad; NSEO es el nivel socioeconómico de los padres durante el nacimiento y NSEa al inicio de la pubertad

## 1.10 Hipótesis de estudio

La “hipótesis de programación fetal” expone que un ambiente desfavorable durante la vida intrauterina podría explicar en una parte la presentación ulterior de ciertas enfermedades.

El crecimiento posnatal, como continuación del crecimiento prenatal, es también vulnerable a la influencia de factores extrauterinos. Por lo tanto, en el presente estudio se plantea que *hay un asociación inversa entre una mayor ganancia de peso o crecimiento en longitud durante el primer año de vida y la edad de la menarquia en población cuyo ambiente prenatal no influyó el peso al nacer.*

## 1.11 Objetivos

### 1.11.1 Objetivo general

Evaluar la asociación de la ganancia de peso y crecimiento en longitud durante el primer año de vida con la edad de la menarquia en adolescentes chilenas indígenas y no indígenas de la Región de la Araucanía con adecuado peso al nacer.

### 1.11.2 Objetivos específicos

Caracterizar la población de estudio y describir la edad de la menarquia.

Comparar las ganancias de peso y crecimiento en longitud, desde el nacimiento hasta el primer año de vida, a diferentes puntos de corte de edad de la menarquia.

Identificar el o los períodos de mayor velocidad de ganancia de peso o crecimiento en longitud durante el primer año de vida en adolescentes con menarquia temprana en comparación con menarquia esperada o tardía.

Explorar la relación del peso y longitud al nacer sobre la edad de la menarquia.

Explorar el efecto modificador de la ascendencia indígena sobre la relación entre la antropometría al nacer, ganancia de peso y crecimiento y edad de la menarquia

Determinar el poder predictivo de la ganancia de peso, crecimiento acelerado durante el primer año de vida o estado nutricional al inicio de la pubertad sobre una presentación temprana de la menarquia.

## Capítulo 2 MARCO METODOLÓGICO

### 2.1 Diseño de la investigación

La presente tesis es un estudio de tipo observacional analítico, con diseño de cohortes no concurrente con mediciones longitudinales e históricas de la exposición y con un componente prospectivo en la medición del desenlace (Gráfico 4).

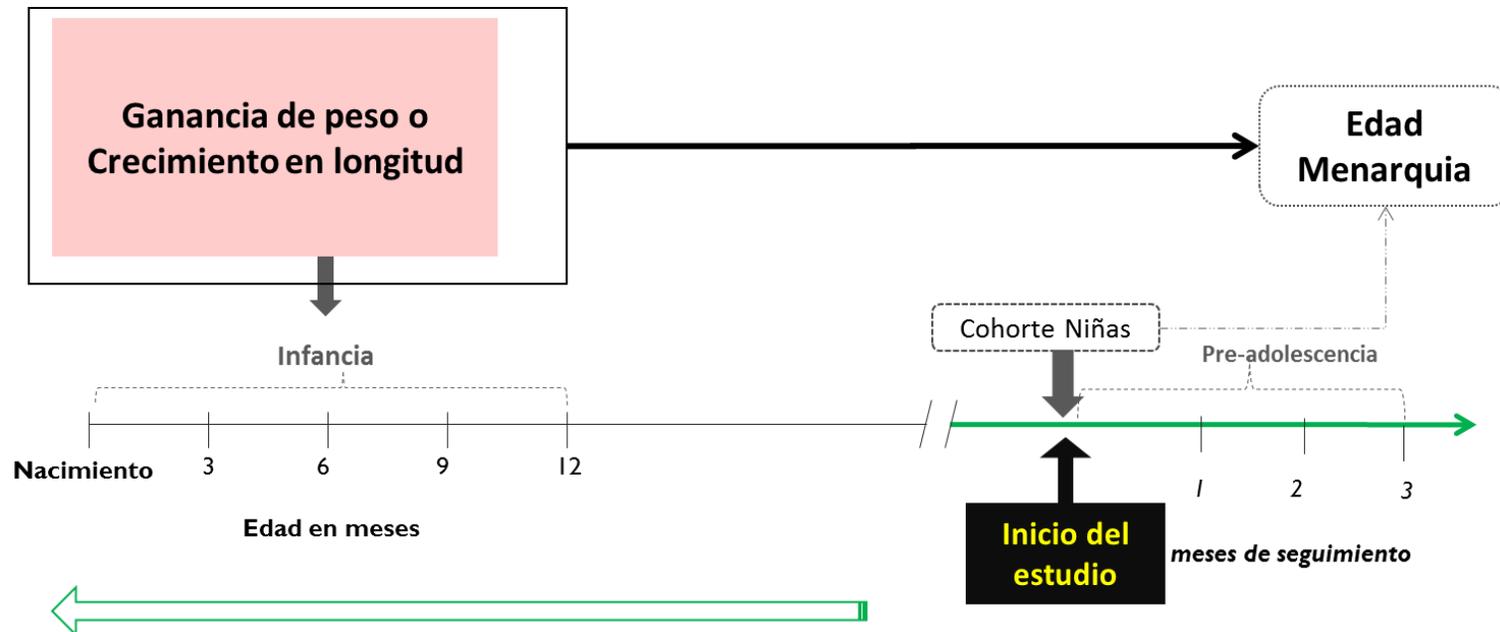
Se trata de un estudio observacional y no experimental, porque es prácticamente imposible manipular la exposición de estudio, es decir, definir la intensidad y la duración de la exposición, como así también asignar de forma aleatoria a los sujetos a distintos niveles de la misma, proceso conocido como aleatorización. Los seres vivos crecen y se desarrollan según su biología, el medio ambiente que los rodea y su propio potencial genético; por lo tanto, para fines de la investigación a nivel individual y/o poblaciones, solamente se puede observar y describir la forma y el momento en que este crecimiento ocurre.

Para poder contrastar la hipótesis de investigación es necesario recrear un escenario contra fáctico a la exposición de interés, mismo hecho que debe reflejarse en una medida de asociación adecuada que capture este escenario. En esta tesis la exposición de estudio presenta distintos niveles de intensidad, por lo que la población con mayores niveles de la misma pueden ser comparados con aquellos a otros niveles; es decir, las comparaciones contra fácticas están basadas en la exposición

propiamente tal, lo que convierte a este estudio en uno analítico en lugar de un estudio descriptivo.

Respecto a la relación temporal entre la exposición y el desenlace, se procedió a la reconstrucción histórica de la exposición y a la medición transversal y prospectiva del desenlace de interés. Finalmente, el diseño incluye además mediciones longitudinales de la exposición a estudiar.

Gráfico 4. Diseño de la investigación epidemiológica



Estudio observacional analítico de diseño de cohortes no concurrente con mediciones longitudinales históricas de la exposición de interés.

## 2.2 Población y lugar de estudio

La presente tesis toma ventaja del proyecto #1060884 financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) perteneciente a la Comisión Nacional de Investigación y Tecnología (CONICYT) del Gobierno de Chile. En el mencionado proyecto, se encuestó a 8.659 niñas de escuelas primarias, secundarias e institutos técnicos de la Región de la Araucanía del sur de Chile, y de ellas se había tomado una muestra representativa de 469 adolescentes al inicio de su pubertad. Esta población presenta un componente indígena (Mapuche) importante y proviene de 168 escuelas públicas e institutos técnicos de la región, tanto de áreas urbanas como rurales.

Según el censo de población y vivienda de 2002, la población total para la Región de la Araucanía fue de 869.535 habitantes, de las cuales el 26% se declaró Mapuche, el 50,4% de la población regional corresponde al sexo femenino, el 68% habita en zonas urbanas y la población femenina entre 8 y 15 años de la región es aproximadamente el 8 % de la población total (68.465 habitantes). La población objetivo de este estudio son mujeres en el inicio de la pubertad, residentes de área urbana o rural y que asistieron a colegios públicos de la Región de la Araucanía entre los años 2007 y 2008. Para el análisis se incluyeron aquellas que cumplieran con los siguientes criterios:

1. Niñas nacidas a término o con adecuado peso para la edad gestacional. Este criterio está en función de poder aislar una parte de los factores del período prenatal que pudieran influenciar en ganancias o crecimientos compensatorios durante la posnatal.

2. Niñas con registro completo del peso y longitud al nacer. Desde que se reconstruyó de forma histórica la exposición, fue importante contar con la información completa en el punto de partida para poder estimar las curvas de crecimiento a edades posteriores.
3. Niñas con a lo menos dos registros de peso y longitud durante el primer año de vida. Completando el propósito del criterio anterior, para poder construir las curvas de crecimiento en peso y longitud es necesario contar además con a lo menos dos mediciones durante el primer año.

### 2.3 Exposición de estudio

Se definió como exposición de estudio a la "ganancia de peso o crecimiento en longitud durante el primer año de vida", que corresponde desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad, dividido en cuatro períodos:

- 1) desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad,
- 2) desde los 3 hasta los 6 meses de edad,
- 3) desde los 6 hasta los 9 meses de edad,
- 4) desde los 9 hasta los 12 meses de edad.

Para la construcción de las ganancias y crecimientos en los cuatro períodos, se recogieron los datos antropométricos de peso y longitud desde el nacimiento hasta los dos primeros años de vida a través de los registros históricos de fichas clínicas correspondientes al control de niño sano de centros de atención primaria, tales como

postas rurales, centros de salud familiar (CESFAM) o consultorios privados. En una segunda intención, también se realizó una búsqueda activa de la información a través de visitas a los consultorios en las localidades de nacimiento de la niña, contactos telefónicos y visitas domiciliarias a los padres o tutores para recuperar los carnés de salud infantil.

Se digitaron todos los registros del peso (en gramos) y longitud (en centímetros) disponibles desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, independiente de la edad o fecha en que éstos fueron medidos y/o registrados, e independiente del número de controles durante este período; de esta manera, cada sujeto presentó un número desbalanceado de mediciones antropométricas, y éstas a su vez no fueron equidistantes.

Para poder acceder a los pesos y longitudes a edades puntuales -por ejemplo, 3, 6, 9 y 12 meses de edad- y evaluar la posibilidad de imputación de los registros faltantes, se exploró la magnitud, el patrón y mecanismos de los registros faltantes a edades puntuales mensuales y la magnitud de registros antropométricos existentes a edades intermedias, es decir, mediciones registradas previo y posterior a determinada edad puntual. Los procedimientos y resultados de la imputación se muestran en el Anexo B.

Los datos de peso y longitud a edades mensuales se transformaron a puntajes estandarizados (SDS: *Standard Deviation Score*) según las Tablas de referencias de la Organización Mundial de la Salud del 2007 (OMS) y usando el programa ANTRHO versión 3.2.2 para STATA SE/v11. Para las ganancias de peso y crecimientos en longitud en los cuatro períodos de interés, se usó el método de los residuos

condicionales o ganancias/crecimiento condicionales (*Conditional Change Method*).

En el caso del peso en SDS sería:

$$GC = Peso_f - E[Peso_f]$$

$$E[Peso_f] = \beta_0 + \beta_1 \times Peso_i$$

Donde:

$GC$  es la ganancia condicional de peso en SDS

$Peso_f$  es el peso (en SDS) observado al final del período

$E[Peso_f]$  es el valor esperado del peso (en SDS) al final del período

$Peso_i$  es el peso (en SDS) al inicio del período

$\beta_s$  son los coeficientes a estimar

Con este método se controló el fenómeno de regresión a la media y se estimó las ganancias de peso o crecimientos en longitud por períodos sin la influencia de la antropometría al nacer o al inicio de cada período. La interpretación de las ganancias o residuos condicionales es de alrededor del cero para crecimientos o ganancias esperadas para la población de estudio, positivo para una población que gana peso o crece más rápido que lo esperado, o negativo para ganancia de peso o crecimiento inferior a lo esperado [89].

También se estimaron las velocidades de ganancia de peso en gramos y crecimiento en centímetros, modelando el peso y longitud como variable continua con una función matemática que mejor ajuste a la forma de la curva de crecimiento observada de la población analizada.

## 2.4 Desenlace de interés y seguimiento

El desenlace de interés es la “edad de la menarquia”, definida como el tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se reporta el primer ciclo menstrual, la cual fue registrada durante el reclutamiento o los controles prospectivos del proyecto principal. Se consideró como censura igual a uno a las niñas que registraron su menarquia durante el estudio y como censura igual a cero a aquellas sin registro durante el seguimiento, lo que correspondió al 1% de los casos.

La edad de la menarquia se midió de una forma transversal y también de forma prospectiva. Del total de la población de estudio, el proyecto principal reclutó a un grupo de niñas que ya habían presentado su menarquia pero no más allá de los tres meses de su enrolamiento. En estas niñas, la edad aproximada de la menarquia se obtuvo a través de una entrevista dirigida a la adolescente y a la madre o tutor inmediato. El resto de las adolescentes se reclutaron al inicio de su telarquia cuando aún no habían presentado su menarquia, y se les realizó un seguimiento prospectivo de dos años con controles en consultorio cada tres meses para el registro de la fecha exacta de la edad de la menarquia.

Dada la simetría de la distribución de la edad de la menarquia y que el presente estudio propuso explorar una anticipación de la edad de la misma dentro de los rangos usualmente observados en una muestra con base poblacional y no hospitalaria, para comparar las ganancias de peso y crecimientos en longitud a diferentes puntos de corte de la edad de la menarquia (objetivo #2 de la tesis), se usó el criterio según la distribución de los datos observados. Así, se definieron dos puntos de cortes según la media y desviaciones estándar (DE) observadas, resultando en tres grupos de menarquia:

1. “Menarquia temprana”: edad de la menarquia menor o igual a 11,45 años, que corresponde a la media menos dos DE.
2. “Menarquia tardía”: edad de la menarquia mayor a 13,13 años, que corresponde a la media más dos DE.
3. “Menarquia esperada”: edad de la menarquia mayor a 11,45 años y menor a 13,13 años, que corresponde a la media entre dos DE.

Para caracterizar la población de estudio (objetivo #1), identificar los períodos sensitivos (objetivo #3) y evaluar el poder predictivo de las ganancias (objetivo #6), los grupos de menarquia esperada y tardía fueron colapsados a un solo grupo, de manera de tener número suficiente de observaciones en la construcción de los modelos estadísticos. Así, resultaron dos grupos:

1. “Menarquia temprana”: edad de la menarquia menor o igual a 11,45 años.
2. “Menarquia esperada o tardía”: edad de la menarquia mayor a 11,45 años.

El seguimiento fue reconstruido retrospectivamente desde el nacimiento hasta el registro de la edad de la menarquia y/o finalización del estudio.

## 2.5 Otras mediciones

De las fichas de control infantil y de los antecedentes reportados por la madre, se obtuvo el peso y la longitud al nacer. La concordancia entre los datos antropométricos reportados por la madre y los datos registrados en la ficha fue superior al 90% (coeficiente de concordancia de Lin) en aquellas madres con 6 o más años de escolaridad. En este grupo los datos faltantes en las fichas fueron reemplazados por los reportados por la madre. Al igual que la antropometría durante el primer año, se transformaron a puntajes estandarizados (SDS) según las Tablas de referencias de la OMS (2007) usando el programa ANTRHO versión 3.2.2 para STATA SE/v.11.

De la ficha y evaluación del estado nutricional al momento del reclutamiento del proyecto principal, se obtuvo la talla en centímetros y el peso en kilogramos al inicio de la pubertad. Como esta población se reclutó a diferentes edades, se calculó el Índice de Masa Corporal ( $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$ ) y se transformó a puntajes estandarizados (SDS) usando las Tablas de referencia de la OMS (2007) con el programa ANTRHO plus versión 1.0.4 para Windows.

La etnia indígena Mapuche fue definida de acuerdo al proyecto principal según la presencia de a lo menos 3 apellidos Mapuche provenientes de los dos padres.

## 2.6 Definición operacional de las variables de estudio

En la tabla 3 se despliega una completa descripción de la definición operacional y escalas de medición de las variables usadas en el estudio y el subsecuente análisis.

**Tabla 3. Definición operacional de las variables de estudio**

Variable	Definición operacional	Tipo/ Escala	Categorías/unidades de medida
Censura	Presentación de la primera menstruación	Categórica Dicotómica	1: Sí 0: No
Edad de la Menarquia	Tiempo desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la primera regla menstrual	Continua de Razón	Años y % de un año.
Menarquia temprana	Menarquia igual o menor a la media menos 2 desviaciones estándar (DE) de la distribución	Categórica Dicotómica	1: Sí 0: No
Grupos de Menarquia	$\leq$ media - 2 DE $>-2$ DE media+2DE $\leq$ $>$ media + 2 DE	Categórica Ordinal	Temprana Esperada Tardía
Peso en gr Peso SDS	Peso registrado en carnet de salud desde el nacimiento hasta los 6 años	Razón Intervalo	Gramos SDS
Longitud Peso SDS	Longitud registrada en carnet de salud desde el nacimiento hasta los 6 años	Razón Intervalo	Centímetros SDS
Ganancia de peso SDS condicional GC	Ganancia de peso desde el nacimiento hasta los 6, 12, 24 meses y 6 años	Continua de intervalo	SDS
Crecimiento en longitud SDS condicional CC	Ganancia de talla desde el nacimiento hasta los 6, 12, 24 meses y 6 años	Continua de intervalo	SDS
Peso al nacer	Peso registrado en el carnet de salud en el momento de	Continua de intervalo	Kilogramos

**Tabla 3. Definición operacional de las variables de estudio**

Variable	Definición operacional	Tipo/ Escala	Categorías/unidades de medida
Longitud al nacer	Longitud registrado en el carnet de salud en el momento de nacer	Continua de intervalo	Centímetros
Menarquia Madre	Reporte de la edad de la menarquia de la madre	Discreta de razón	Años
Estatura	Reporte de la talla de la madre en el momento del enrolamiento	Continua de intervalo	Metros
Peso Gestacional	Peso de la madre registrado en el carnet de salud en su último control prenatal	Continua de intervalo	Kilogramos
Etnia Mapuche	Identificación de la condición Mapuche a través de a lo menos tres apellidos originarios de los padres	Categórica Dicotómica	1: Sí 0: No
Tiempo de gestación	Semanas de gestación en el momento del parto	Categórica Ordinal	1: ≥ 40 semanas 2: 39 semanas 3: 38 semanas 4: 37 semanas 5: ≤ 36 semanas
Lactancia materna	Tiempo en meses de lactancia materna exclusiva desde el nacimiento	Categórica Ordinal	1: < 2 meses 2: 2 a3 meses 3: ≥ 3 a 6 meses 4: ≥ 6 a 12 meses 5: ≥12 meses
Sólidos	Momento en meses del inicio de alimentación complementaria	Categórica Ordinal	1: < 6meses 2: 6 meses 3: > 6 meses
Diabetes Gestacional	Reporte por la madre de diagnóstico de diabetes gestacional durante el embarazo	Categórica Dicotómica	1: Sí 0: No
Enfermedades	Reporte por la madre de diagnóstico de otras enfermedades durante el embarazo	Categórica Dicotómica	1: Sí 0: No
Gestas	Número de gestaciones de la madre	Discreta de razón	1,2, 3,...n

## 2.7 Control de sesgos

Para la identificación del sesgo de confusión se hizo un análisis conceptual a través de gráficos acíclicos dirigidos (DAG, por su sigla en inglés) usando el criterio de la puerta trasera y considerando la plausibilidad biológica según la evidencia científica. Como este es un estudio en base a datos secundarios, se identificó el conjunto mínimo de variables medidas necesarias para controlar. En el gráfico 3 (Capítulo 2), la variable de desenlace, edad de la menarquia, fue denominado con la letra capital Y; mientras, E es la exposición de estudio (crecimiento y ganancia de peso); Z representa a las variables potenciales para controlar el sesgo; y U representa el resto de las variables que no fueron medidas. El sesgo de confusión fue controlado en el análisis estadístico a través del ajuste en modelos multivariados. Se asume que existe confusión residual.

Pese a que el proyecto original tenía representatividad de las 168 escuelas muestreadas, no se puede asegurar la representatividad de la población analizada de la presente tesis. Se realizó un análisis interino comparando algunas variables demográficas de la población analizada versus la población total, y no se encontraron diferencias en las mediciones antropométricas, edad de la menarquia y proporción de niñas con ascendencia mapuche; sin embargo, la población analizada presentaba mayor porcentaje de antecedentes de desnutrición o sobrepeso durante el primer año de vida. Por otro lado, se hizo un análisis profundo para evaluar si los datos faltantes contenían algún tipo de información relevante relacionado con la pregunta de investigación (anexo A). Si bien no se pudo demostrar que los datos faltantes eran completamente aleatorios, pues tenían una relación con la edad, tampoco contenían información relacionada con la hipótesis del estudio, por lo que se consideraron

como datos faltantes no informativos o por azar. Con los argumentos expuestos, no se puede descartar un sesgo de selección.

Desde que se reconstruyó la exposición de forma histórica se asume un margen de sesgo de información por error de medición y ausencia de la información. Con respecto a la medición de la edad de la menarquia, sólo una parte de la medición podría estar sujeta a sesgo de memoria, en aquellas niñas que se reclutaron cuando ya habían presentado su menarquia. Sin embargo, el reporte de la menarquia en este grupo fue contrastado con el reporte de su madre, siendo concordantes; además, se había considerado un tiempo prudente de sólo 3 meses para minimizar este sesgo. En el resto de la cohorte la menarquia había sido medida en forma prospectiva, lo que mejora la exactitud del dato.

## 2.8 Hipótesis estadísticas y potencia del estudio

Según el estudio de Martínez y col. [117], una mayor ganancia de peso durante los dos primeros años de vida se asocia de manera inversa con la edad de la menarquia. En la presente tesis, la magnitud de dicha asociación fue estimada a través del Hazard Ratios (HR), donde se modela el tiempo (edad) al evento (menarquia); por lo tanto, un HR mayor a 1 expresa que, a medida que aumenta la intensidad de la exposición, el tiempo al evento disminuye.

Hipótesis Nula (H0): No hay asociación entre la ganancia de peso o crecimiento en longitud durante el primer año de vida y la edad de la menarquia.

$$H_0: HR = 1 \quad 1 < HR < \infty$$

Hipótesis alterna (H1): Una mayor ganancia de peso o crecimiento en longitud durante el primer año de vida aumenta el riesgo de un adelantamiento de la edad de la menarquia.

$$H1: HR \geq 1 \quad 1 < HR < \infty$$

Se estimó la “Potencia *post hoc*” con el tamaño de población analizada para el HR encontrado. Con un población analizada mínima de 237 observaciones, con un nivel de significación del 5% (alfa de 0,05), hipótesis a una cola, la potencia del estudio para el HR encontrado (HR: 1,57) fue del 66,95% (Tabla 4).

**Tabla 4. Potencia *post hoc* del estudio para la estimación del Hazard Ratio (HR) entre crecimiento y edad de la menarquia**

Error tipo I (alfa)	0,05
Exponencial de HR=1,57	0,411
Desviación estándar	0,3
Tamaño de muestra total	237
<b>POTENCIA <i>post hoc</i></b>	<b>66,95%</b>
Calculado con Software STATA <sup>®</sup> v 11.0	

## 2.9 Análisis estadístico

Toda la información fue ingresada en planillas de trabajo Excel 2007®, en dos ocasiones y por dos digitadores independientes. En la segunda digitación se usó una máscara de captura construida con el programa Epi Data®. La validez y la consistencia de los datos fueron revisadas periódicamente con una muestra aleatoria sin reposición y comparadas con los registros clínicos o encuestas en papel. La administración y el análisis de los datos fueron realizados en el software estadístico STATA SE® versión 11 para Windows.

### 2.9.1 Análisis exploratorio

Se realizó un análisis exploratorio y manejo de los datos para limpiar la información, crear nuevas variables, explorar la distribución de las mismas e identificar situaciones que comprometan la robustez o supuestos de los modelos estadísticos. Para controlar los problemas de colinealidad, regresión a la media y la no independencia entre mediciones longitudinales, se exploró la correlación entre las mediciones y las subsecuentes ganancias por períodos. Todas las mediciones estuvieron relacionadas entre sí de forma significativa ( $p\text{-value}<0.001$ ), los coeficientes de correlación de Pearson oscilaron entre 0,8 y 0,9 que incluso fueron mayores a 0,9 después de los 6 meses de edad. Como era esperable, las ganancias o crecimiento por períodos se correlacionaron de forma significativa con la antropometría al inicio de cada período; no obstante, después de construir las ganancias condicionales, estas correlaciones tendieron a cero (Anexo B, Tablas 1-4).

También se cuantificó la magnitud de valores faltantes en las mediciones antropométricas y se exploró los posibles patrones y mecanismos de ausencia de

éstos; esto se hizo para considerar algún método de imputación de manera de aumentar la potencia del estudio (Anexo B. Tabla 5). Los valores faltantes presentaron una correlación con el número de controles, edad y enfermedades antes de los 6 años, pero no se correlacionaron con el crecimiento propiamente tal ni con la edad de la menarquia. Estos hallazgos hacen pensar que estos valores, si bien no son completamente al azar, no contienen información de las variables de estudio, y por lo tanto son valores faltantes por azar. Bajo esta premisa, se procedió a un método de imputación longitudinal individual simple, que permitió recuperar al máximo los datos en base a la información antropométrica a edades anteriores y posteriores. Para ello, se usó el método de interpolación cúbica para cada observación. Para evaluar el grado de ajuste de los valores interpolados con los observados, se estimaron las curvas de crecimiento por cada sujeto, expresado en curvas amarillas en el gráfico 6 del anexo B. El grado de ajuste se midió con el coeficiente de determinación ( $R^2$ ), el cual fue del 87% para el peso y de 90% para el caso de la longitud (Anexo B. Gráficos 1-6).

### 2.9.2 Análisis descriptivo

Las variables de tipo continuas se describen con promedios y desviaciones estándar, dada su simetría en la distribución, mientras las variables categóricas se describen a través de frecuencias y porcentajes. La comparación exploratoria de las variables continuas entre grupos fue a través de la prueba  $t$  de *Student* o ANOVA, para muestras independientes, y para las variables de tipo categóricas se usó la prueba de independencia de  $\chi^2$ .

Las ganancias y crecimientos por períodos se construyeron a través de los residuos condicionales (*Conditional Change Method*) a través del ajuste de modelos de regresión lineal múltiples. De forma exploratoria, también se estimaron las

velocidades con modelos de efectos mixtos con pendiente fija e intercepto aleatorio con la edad como variable independiente categorizada en 12, 6 o 4 niveles, respectivamente. Los coeficientes estimados con sus respectivos intervalos de confianza al 95% representan el coeficiente de cambio o velocidad a cada edad puntual (Anexo C).

### 2.9.3 Análisis inferencial

Para identificar el período de mayor crecimiento o ganancia de peso, se buscó la mejor función que ajuste al patrón de crecimiento de la cohorte analizada a través de modelos de efectos mixtos con pendiente fija e intercepto aleatorio, con el peso o longitud de tipo continua como variable dependiente y la edad en meses de tipo continua como variable independiente. Al modelo se incluyó también un término de interacción entre la edad y la variable dicotómica "menarquia temprana", donde toma valor de 1 si es temprana y 0 cuando es esperada o tardía. La representación gráfica de los valores estimados del modelo (en gramos, centímetros y puntajes SD), con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%) en el eje de abscisas "Y" y la edad en meses en el eje de abscisas "X", sirvieron para comparar el crecimiento entre el grupo de "menarquia temprana" y el de "esperada o tardía", y determinar el momento en que ocurren las diferencias significativas. También se comparó gráficamente las ganancias y crecimientos condicionales con el método de los residuos condicionales.

Para evaluar la asociación de las ganancias o crecimientos condicionales, calculados en los 4 períodos, se trató a la edad de la menarquia como variable continua con datos censurados y se ajustaron modelos de regresión semi-paramétrico de Cox, de manera de poder incluir en el análisis (como censura) a aquellas muchachas que no presentaron su menarquia al finalizar el estudio. Los

resultados de esta asociación son reportados a través de Hazard Ratios (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y p-values. Un HR mayor a 1 ( $HR > 1$ ) se interpreta como el aumento de la posibilidad de alcanzar la menarquia antes o acortar la edad de presentación de ésta; en tanto, un HR menor a uno ( $HR < 1$ ) se interpreta como la disminución de la posibilidad de presentar la menarquia antes. Se ajustaron modelos multivariados para la inclusión de variables confusoras tales como la escolaridad de la madre (como indicador indirecto del nivel socioeconómico) y la lactancia materna. También se incluyó en el modelo un término de interacción entre la ganancia o crecimiento condicional con la etnia Mapuche, para evaluar su efecto modificador. En todos los casos se consideró como significativo a un *p-value* menor a 0,05 y se calculó la potencia *post hoc* al HR encontrado.

Para evaluar el poder predictivo de las ganancias o crecimientos condicionales por período, se estimó el área bajo la curva ROC a través de modelos univariados de regresión logística con la edad de la menarquia dicotómica ( $\leq 11.45$  años y  $> 11.45$  años) como variable dependiente.

Todo el análisis se realizó con el programa estadístico STATA SE versión 11 para Windows.

## 2.10 Aprobación del estudio

El proyecto Fondecyt N° 060884 fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, universidad demandante del proyecto (Anexo A). Dicha aprobación incluyó el protocolo completo del estudio, instrumentos de medición y modelo de consentimiento informado a usar; este último incluía la petición de autorización para recolectar antecedentes de salud. Dicho comité dio su aprobación oportuna, por lo que el proyecto fue llevado a cabo hasta

su conclusión. La presente tesis corresponde a un estudio que usa fuentes de datos secundarias que no tienen una maniobra experimental, siendo estrictamente observacional, y está bajo el amparo de la aprobación del comité de ética al proyecto original Fondecyt N° 1060884. Adicionalmente, fue ejecutado antes de la aprobación de la ley de los derechos y deberes de los pacientes, la cual hace mención sobre el uso de fichas clínicas (ley 20.584, aprobada en octubre del 2012), y se apoya sobre la ley de datos sensibles (ley 19.628).

### **2.11 Conductas éticas**

El presente estudio fue llevado a cabo de acuerdo a los principios éticos de la última declaración de Helsinki, los cuales son consistentes con las buenas conductas de la práctica clínica, de acuerdo a las guías de Conferencia Internacional de Armonización.

Específicamente, como este estudio es observacional con fuentes secundarias, los riesgos del estudio son mínimos en relación a los beneficios de conocer los resultados.

Se mantuvo la confidencialidad de las niñas a través del manejo de la información con dígitos de identificación contruidos especialmente para el análisis. Cualquier publicación, en congreso o científica, no divulga ningún tipo de identificación de las participantes.

## 2.12 Productos y medios de difusión

Parte del procedimiento metodológico para construir la exposición de estudio fue expuesto en el XVI Congreso Latinoamericano de Nutrición (SLAN) en la Habana, Cuba, el año 2012.

En diciembre del 2013, en el Congreso Chileno de Nutrición, fue presentada en modalidad de Poster la concordancia del reporte de peso al nacer con el registro de la ficha clínica en la cohorte de Temuco.

En enero del 2014, en la segunda conferencia anual de Crecimiento y Nutrición en Barcelona, España, se presentaron los resultados principales sobre la asociación del crecimiento con la menarquia y el crecimiento en indígenas y no indígenas.

Dos publicaciones científicas se encuentran en preparación: 1) los patrones de crecimiento en indígenas y no indígenas y su relación con obesidad; y 2) los resultados preliminares de los objetivos 1 al 4.

## Capítulo 3 RESULTADOS

El proyecto principal Fondecyt N° 1060884 reclutó una muestra aleatoria de 469 niñas y adolescentes provenientes del 80% de los colegios municipales de la Región de la Araucanía. Del total, 230 niñas (49%) fueron reclutadas en su estadio grado II del desarrollo mamario<sup>7</sup> para su subsecuente seguimiento y determinación de la edad de menarquia; a estas niñas el proyecto principal las denominó grupo "telarquía". El 51% (239 adolescentes) restante de las niñas fueron reclutadas cuando ya habían presentado su menarquia; a este grupo se les denominó grupo "menarquia".

Como lo muestra el gráfico 5, de las 469 inicialmente reclutadas, el 82,3% de la población (389) contaba con información de los controles realizados en consultorio durante el seguimiento prospectivo. De ellas, se excluyeron 62 observaciones que no contaban con carnet infantil, 9 observaciones porque no presentaban registro de la antropometría, 18 observaciones que contaban con menos de tres registros antropométricos durante la infancia y 3 que no contaban con el registro de la antropometría al nacer o durante los 5 días siguientes para poder interpolar la antropometría al nacer (13 casos interpolados). Finalmente, 297 observaciones contaban con registro completo al nacer; en el caso del peso, 274 observaciones contaban con registro del peso al nacer y a los 3 meses de edad, 279 con registro a los 3 y a los 6 meses de edad, 271 con registros a los 6 y 9 meses de edad, y 237 con

---

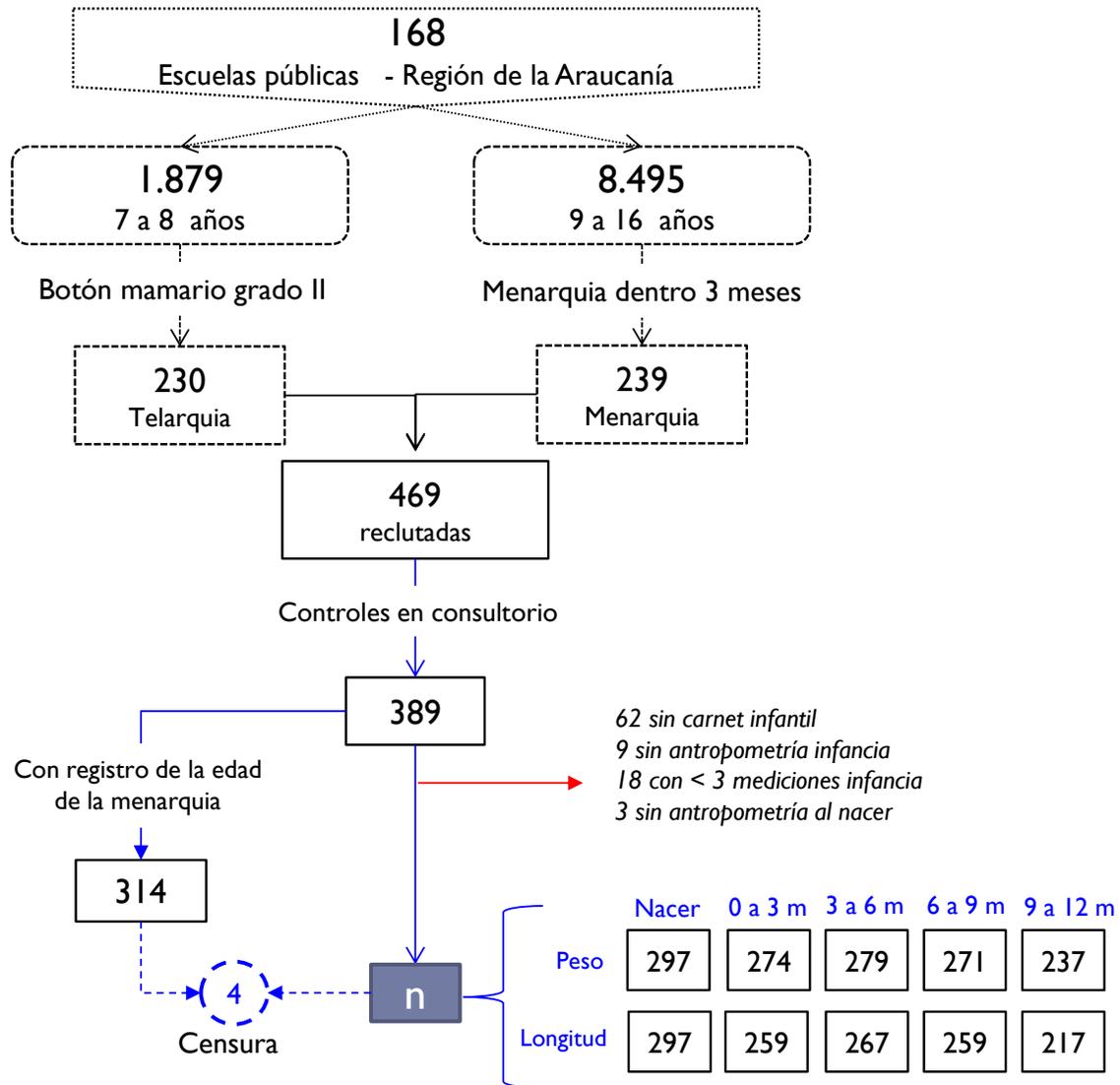
<sup>7</sup> Grado II del desarrollo puberal de Tanner: Se palpa tejido mamario bajo la areola sin sobrepasarla. Areola y pezón protruyen juntos, con aumento de diámetro areolar. Es la etapa del botón mamario.

registro a los 9 y 12 meses de edad. El detalle completo en el caso de la longitud se muestra en el gráfico 5.

En el caso de la edad de la menarquia, del total de la población con controles en consultorio (389), el 80.7 % (314) tenía registros completos de la misma al finalizar el estudio principal, independiente de si contaban registros de su antropometría durante el primer año. Para describir la edad de la menarquia, se usó esta población de 314 observaciones como referencia. Al considerar la información antropométrica disponible durante el primer año de vida, del total de población con registros completos de la antropometría al nacer (297), 293 (98,6%) presentaron registro de la edad de la menarquia, los 4 registros faltantes en la edad de la menarquia se consideraron como datos censurados. La censura de 4 fue igual para todos los períodos de crecimiento analizados.

Sólo para fines descriptivos, se usó esta población de 293 observaciones para dividir en dos grupos: 1) menarquia temprana y 2) menarquia esperada o tardía.

Gráfico 5. Flujoograma de enrolamiento de la población de estudio.



Las flechas azules indican la población incluida en el estudio y las rojas la población excluida.

### 3.1 Descripción de la población de estudio y edad de la menarquia

En la tabla 5, se caracteriza la población de estudio según la población que contaba registro completo de su antropometría al nacer ( $n=297$ ) y en el caso de la edad de la menarquia sobre la población de 314 observaciones. La información de las encuestas no estuvo disponible en la mayoría de los casos, por ello además se muestra el tamaño de población con dicha información. El 49,8% de las niñas, en el momento del reclutamiento, tenían una residencia en el área urbana y el 27,8% de sus madres contaban con un empleo fijo fuera del hogar, estas dos características fueron similares para aquellas con menarquia temprana y menarquia esperada o tardía. La media de edad de la menarquia de sus madres fue de 13 años y de 12,5 para aquellas del grupo de menarquia temprana (menarquia temprana vs. Esperada o tardía  $p\text{-value}=0,011$ ). El porcentaje de madres con escolaridad menor a los 6 años fue del 10,6% para el grupo de menarquia temprana y del 27% para el grupo de esperada o tardía ( $p\text{-value}=0,007$ ). No hubo diferencias estadísticas con respecto al estado nutricional de los padres y antecedentes del embarazo entre ambos grupos.

El 46,5 de la población fue indígena Mapuche, 34,5 en el grupo de menarquia temprana y 49% en el de esperada o tardía ( $p=0,064$ ). El Índice de Masa Corporal en puntaje estandarizado (IMC SDS), al inicio de la pubertad fue de 1,5 en el grupo de menarquia temprana y de 0,7 en el grupo de menarquia esperada o tardía ( $p\text{-value}$  0,016). El 46,5% de la población estuvo constituida por adolescentes de etnia Mapuche, 36% en el grupo de menarquia temprana y 48% en el de esperada o tardía ( $p\text{-value}$  0,058). El 34% de las niñas tenían antecedentes de haber sido diagnosticada alguna de vez de sobrepeso antes de los 6 años de edad, este porcentaje fue mayor en el grupo de menarquia temprana (50%) que en la esperada o tardía (31,6%) ( $p\text{-value}$  0,012). En el caso de antecedentes de desnutrición antes

de los 6 años de edad, éste fue de 17% en el grupo de menarquia esperada o tardía y de 2,4 en el de temprana (*p-value* 0,007), estas diferencias se mantuvieron en los antecedentes de desnutrición después de los 6 años de edad. El tiempo promedio de lactancia materna exclusiva (LME) fue de 1,4 meses y la edad del destete 18 meses (Tabla 5).

La distribución de la edad de la menarquia en las 314 observaciones disponibles fue simétrica (*test de Shapiro-Wilk p-value=0,310*), en el anexo 2 se muestra además su distribución por percentiles. La media de la edad de la menarquia observada fue de 12,3 años  $\pm$  0,9 desviación estándar (DE), la edad mínima y máxima observada fue de 9,5 años y 15,6 años respectivamente. Según el criterio de la distribución y su DE, el 15,9% (50/314) presentó su menarquia igual o antes de los 11,45 años, denominado para el estudio como “Menarquia temprana”, el 66,7% (210/314) edad entre los 11,5 y 13,13 años “Menarquia esperada”, y el 17,2% (54/314) después de los 13,13 años “Menarquia tardía”. Del total de la población con información antropométrica al nacer disponible (n=293), el 16,7% correspondían al grupo de menarquia temprana, el 66,2% al grupo de menarquia esperada y el 17,1% al de tardía. Las diferencia entre las distribuciones por grupos de menarquia de esta población (n=293) con la población con registros de edad de la menarquia completa (n=314) no fue significativa (*p-value* >0,05).

Tabla 5. Características generales de la población de estudio por grupos de menarquia temprana y esperada/tardía

	TOTAL		MENARQUIA TEMPRANA (<11,45 años)		MENARQUIA ESPERADA/TARDÍA (≥ 11,45 años)		<i>p-value*</i>
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	n	Media ± DE	
<b>CARACTERÍSTICAS DE LOS PADRES</b>							
Residencia actual área urbana %	293	49,8	47	55,3	246	48,8	0,206
Empleo actual de la madre %	291	27,8	47	27,7	244	27,9	0,488
Edad de menarquia de la madre	288	13,0±1,5	46	12,5±1,6	242	13,0±1,4	0,011
Años de escolaridad de la madre	292	7,8±3,6	47	9,0±3,4	245	7,6±3,6	0,008
Menor a los 6 años %		24,7		10,6		27,3	0,007
de 6 a 10 años %		50,0		55,3		49	0,213
Mayor a 10 años %		24,3		34,0		23,7	0,067
IMC actual de la madre	279	29,8±5,4	44	30,0±5,8	235	29,8±5,4	0,402
IMC menor a 25 %		17,6		20,5		17	0,291
IMC de 25 a 29 %		40,5		40,9		40,4	0,476
IMC mayor a 30 %		41,9		38,6		42,6	0,314
Exceso de peso madre %	290	59,7	47	63,8	243	58,8	0,262
Obesidad madre %	290	19,3	47	19,1	243	19,3	0,488
Exceso de peso padre %	255	29,8	42	21,4	213	31,5	0,097
Obesidad del padre %	254	7,5	41	7,3	213	7,5	0,483
<b>ANTECEDENTES DEL EMBARAZO</b>							
Edad de embarazo de la madre	287	26,4±6,8	46	26,6±6,7	241	26,4±6,8	0,408
Antecedente de tabaco en el embarazo %	285	6,0	46	8,7	239	5,4	0,197
Peso gestacional de la madre en Kg,	149	59,9±10,6	26	59,1±12,2	123	60,1±10,3	0,335
Antecedentes de enfermedades durante el embarazo %	173	10,4	27	11,1	146	10,3	0,448

Tabla 5. Características generales de la población de estudio por grupos de menarquia temprana y esperada/tardía

		TOTAL		MENARQUIA TEMPRANA		MENARQUIA ESPERADA/TARDIA	<i>p-value*</i>
<b>INICIO DE LA PUBERTAD</b>							
Edad actual en años	279	11,8±1,2	45	10,7±0,8	234	12±1,1	<0,001
Indígena Mapuche %	297	46,5	45	34,5	234	49,2	0,064
Peso actual en gr,	279	46,0±10,5	45	47,4±10,5	234	45,7±10,4	0,166
Talla actual en m,	279	1,48±0,7	45	1,47±0,8	234	1,48±0,7	0,073
IMC actual	279	20,8±3,6	45	21,8±3,4	234	20,6±3,6	0,016
IMC actual en SDS	279	0,86±0,97	45	1,51±0,76	234	0,74±0,96	<0,001
Prevalencia de sobrepeso	279	10,7	45	13,3	234	10,3	0,271
<b>INFANCIA Y NIÑEZ</b>							
Edad gestacional en semanas	235	39,3±4,0	41	39,2±1,3	194	39,3±4,4	0,472
Peso al nacer en Kg,	293	3356±452	49	3426±421	244	3342±457	0,117
Longitud al nacer en cm,	291	49,5±2,1	49	49,8±2,0	242	49,5±2,1	0,129
Sobrepeso antes 6 años %	274	34,3	40	50,0	234	31,6	0,012
Sobrepeso después 6 años %	293	35,8	47	55,3	246	32,1	0,001
Obesidad antes 6 años %	275	21,8	41	34,1	234	19,7	0,019
Obesidad después 6 años %	293	10,9	47	21,3	246	8,9	0,006
Tiempo en meses de LM	177	5,7±3,8	30	5,9±3,3	147	5,7±3,9	0,358
Tiempo en meses de LME	286	1,4±2,4	44	1,5±2,5	242	1,4±2,3	0,399

DE: Desviación estándar

SDS: Standard Deviation Score

IMC: Índice de Masa Corporal

LM: Lactancia Materna

LME: Lactancia Materna Exclusiva

\*Comparación grupo menarquia temprana versus esperada

### 3.2 Crecimiento en la infancia y estado nutricional al inicio de la pubertad

En la tabla 6 se compara el peso desde el nacimiento y trimestralmente hasta el primer año de vida para los dos puntos de corte de la edad de la menarquia:  $\leq$  a 11,45 años (“temprana”);  $<13,13$  años (“tardía”); y  $>11,45$  y  $<13,13$  años (“esperada”). La media del peso a los 9 meses de edad para el grupo de temprana fue de 9,234 gr ( $\pm 1,069$  DE) y de 8,799 gr ( $\pm 1,018$  DE) para el grupo de esperada ( $p\text{-value}=0,041$ ), misma diferencia que se mantuvo en el peso en puntajes estandarizados (SDS). A la edad de 12 meses, el peso fue mayor en el grupo de menarquia temprana comparado con el grupo de tardía ( $p\text{-value}<0,05$ ).

Las medias de ganancias de pesos condicionales en los cuatro períodos de la infancia para el grupo de menarquia temprana fueron mayores que cero (signo positivo) y menores que cero (signo negativo) en el grupo de menarquia esperada, a excepción del período de 9 a 12 meses de edad. Eso quiere decir que el grupo de menarquia temprana presentan ganancias de peso superiores a las ganancias esperadas desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad; y el grupo de esperada, presenta ganancias menores a los esperado desde el nacimiento hasta los 9 meses de edad. Se encontró una diferencia significativa entre las ganancias condicionales en el período de 9 a 12 meses de edad entre el grupo de menarquia temprana versus tardía y menarquia esperada versus tardía ( $p\text{-value}=0,003$ ) (Tabla 6).

Con respecto al estado nutricional el inicio de la pubertad, expresado por el IMC en puntajes estandarizados (IMC SDS), el grupo de menarquia temprana presentó una media de 1,5 (0,8 DE), comparado con 0,9 (0,9 DE) y 0,2 (0,8 DE) del grupo de esperada y tardía respectivamente ( $p\text{-value}=0,001$ )

(Tabla 6).

Las comparaciones de la longitud se muestran en la tabla 7. El grupo de menarquia temprana presentó longitudes mayores, en gramos y SDS, comparado con el grupo de menarquia esperada, a los 6 y 9 meses de edad y mayor longitud a la edad de 12 meses comparado con el grupo de tardía ( $p\text{-value}<0,05$ ). Los crecimientos condicionales fueron de signo positivo en los cuatro períodos de la infancia en el grupo de menarquia temprana, mientras que en el grupo de menarquia esperada y tardía, estos fueron negativos desde el nacimiento hasta los 6 meses y hasta los 9 meses respectivamente. Se encontró una diferencia significativa entre los crecimientos condicionales en el período de 3 a 6 meses de edad entre el grupo de menarquia temprana comparado con el grupo de esperada (Tabla 7).

Tabla 6. Peso y ganancia condicional de peso durante la infancia e índice de masa corporal (IMC) al inicio de la pubertad por grupos de menarquia, n=297

		GRUPOS DE MENARQUIA									
		Temprana (<11,45 años)			Esperada (11,45-13,13 años)			Tardía (>13,13 años)			<i>p-value</i>
		n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	
<b>Peso en gr</b>											
	Nacimiento	49	3426,3	± 420,7	194	3350,7	± 465,2	50	3309,0	± 427,5	0,4169
	3m	46	6137,9	± 702,1	187	5915,2	± 815,8	48	5865,9	± 618,3	0,1597
	6m	47	8015,6	± 874,1	189	7675,4	± 921,5	48	7656,9	± 861,7	0,0597
	9m	45	9234,8	± 1069,4	179	8799,8	± 1018,3	45	8844,2	± 1046,0	0,0411*
	12m	40	10042	± 936,7	156	9662,6	± 1094,0	42	9481,4	± 1058,3	0,0492†
<b>Peso en SDS</b>											
	Nacimiento	49	0,38	± 0,90	194	0,21	± 0,98	50	0,13	± 0,94	0,4056
	3m	46	0,35	± 0,92	187	0,03	± 1,13	48	0,00	± 0,83	0,1585
	6m	47	0,71	± 0,89	189	0,35	± 1,00	48	0,34	± 0,90	0,0593
	9m	45	0,88	± 0,91	179	0,49	± 0,95	45	0,53	± 0,93	0,0423*
	12m	40	0,89	± 0,74	156	0,56	± 0,92	42	0,41	± 0,91	0,0429†
<b>Ganancia condicional de peso SDS¶</b>											
	0-3m	46	0,21	± 0,80	178	-0,05	± 1,05	46	0,00	± 0,75	0,2463
	3-6m	46	0,12	± 0,54	183	-0,02	± 0,68	46	-0,04	± 0,54	0,3532
	6-9m	45	0,06	± 0,50	178	-0,01	± 0,54	44	0,00	± 0,41	0,7006
	9-12m	40	0,10	± 0,35	153	0,02	± 0,41	40	-0,20	± 0,49	0,0032†§
<b>Estado nutricional actual</b>											
	IMC SDS	45	1,51	± 0,76	190	0,87	± 0,95	44	0,19	± 0,79	<0,001*†§

SDS: Standard Deviation Score, DE: Desviación estándar

¶ Método de los residuos: Valores positivos indican velocidades mayor a lo esperado y valores negativos velocidades menores a los esperado

\* Temprana vs. Esperada

† Temprana vs. Tardía

§ Esperada vs. Tardía

Tabla 7. Longitud al nacer y crecimiento condicional durante la infancia por grupos de menarquia, n=297

	GRUPOS DE MENARQUIA									
	Temprana (<11,45 años)			Esperada (11,45-13,13 años)			Tardía (>13,13 años)			<i>p-value</i>
	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	
<b>Longitud en cm</b>										
Nacimiento	48	49,90	± 1,98	179	49,39	± 2,09	46	49,32	± 1,89	0,269
3m	45	59,63	± 2,12	177	58,82	± 2,43	45	58,54	± 2,36	0,065
6m	46	66,35	± 2,39	182	64,73	± 2,72	46	64,61	± 2,07	0,001*†
9m	43	70,45	± 2,45	174	69,26	± 2,38	42	68,73	± 2,25	0,003*†
12m	36	74,31	± 3,57	146	73,16	± 2,49	37	72,60	± 2,87	0,025†
<b>Longitud en SDS</b>										
Nacimiento	48	0,40	± 1,07	179	0,13	± 1,12	46	0,09	± 1,01	0,269
3m	45	-0,07	± 1,01	177	-0,45	± 1,15	45	-0,59	± 1,12	0,065
6m	46	0,26	± 1,05	182	-0,45	± 1,20	46	-0,50	± 0,91	0,001*†
9m	43	0,12	± 1,02	174	-0,36	± 0,98	42	-0,59	± 0,93	0,002*†
12m	36	0,12	± 1,39	146	-0,33	± 0,97	37	-0,55	± 1,11	0,025†
<b>Crecimiento condicional en SDS</b>										
0-3m	45	0,26	± 0,82	167	-0,03	± 1,11	43	-0,13	± 0,94	0,173
3-6m	45	0,35	± 0,71	174	-0,08	± 0,95	44	-0,02	± 0,57	0,011*
6-9m	43	0,05	± 0,66	171	0,04	± 0,69	41	-0,19	± 0,62	0,140
9-12m	36	0,05	± 1,06	141	-0,02	± 0,61	36	0,05	± 0,72	0,792

SDS: Standard Deviation Score

DE: Desviación estándar

¶ Método de los residuos: Valores positivos indican velocidades mayor a lo esperado y valores negativos velocidades menores a los esperado

\* Temprana vs, Esperada

† Temprana vs, Tardía

§ Esperada vs, Tardía

### 3.3 Períodos de mayor ganancia de peso y crecimiento en longitud

La media de mediciones de peso y longitud por observación fue 9,5 y 10,7 respectivamente, La forma de las trayectorias de ganancias de peso (en gramos) y crecimiento en longitud (en centímetros) que mejor se ajustaron al patrón de crecimiento de la población analizada fue una función polinómica de tercer grado (función cúbica, con pendiente fija e intercepto aleatorio) (Ecuación 5.1). La bondad de ajuste, expresada por el coeficiente de determinación "R<sup>2</sup>", fue del 87,5% para el peso y 90,8% para la longitud, Para identificar las edades de mayor crecimiento o ganancia, se consideró dos grupos de menarquia: 1) menarquia temprana; y 2) menarquia esperada o tardía. En el modelo además se incluyó un término de interacción entre grupos de menarquia y la edad en meses, el término de interacción fue estadísticamente significativo tanto para el peso como para la longitud (*p-value* <0,001).

Ecuación 5.1

$$E(\text{peso}/\text{longitud}) = \beta_0 + \beta_1\text{Edad} + \beta_2\text{Edad}^2 + \beta_3\text{Edad}^3 + \beta_4\text{Menarquia} + \beta_5\text{Menarquia} \times \text{Edad} + e_{ij}$$

$$\beta_0 = \lambda_0 + \varepsilon_{ij}$$

En el caso de las mediciones en puntajes SDS, una función lineal con intercepto y pendiente aleatoria fue la que mejor se ajustó al patrón de crecimiento de la población analizada (R<sup>2</sup>: 5% en ambos casos), También se incluyó el término de interacción para modelar el crecimiento por grupos de menarquia (Ecuación 5.2), el que fue significativo en peso y longitud (*p-value* <0,001).

Ecuación 5,2

$$E(\text{SDS}) = \beta_0 + \beta_1\text{Edad} + \beta_2\text{Menarquia} + \beta_3\text{Menarquia} \times \text{Edad} + e_{ij}$$

$$\beta_0 = \lambda_0 + \varepsilon_{ij}$$

En la tabla 8 se despliegan los coeficientes estimados, con sus respectivos errores estándar (EE) y *p-values*, de la ganancia de peso en gramos y de longitud en centímetros, estratificado por grupos de menarquia. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) fue del 66% para el peso y de 60% para la longitud.

Tabla 8. Estimación de los parámetros fijos y aleatorios para la ganancia de peso y longitud centímetros por grupos de menarquia, función polinómica de tercer orden

PESO EN GRAMOS		Temprana			Esperada		
Parámetros fijos		Beta	EE	<i>p-value</i>	Beta	EE	<i>p-value</i>
Edad		1071,3	37,9	<0,001	999,5	30,9	<0,001
Edad <sup>2</sup>		-60,61	7,85	<0,001	-56,8	6,4	<0,001
Edad <sup>3</sup>		1,46	0,43	0,001	1,3	0,4	<0,001
Intercepto		3313,4	81,0	<0,001	3356,5	62,3	<0,001
<b>Parámetros aleatorios</b>							
DE Intercepto		693,9	51,2		683,3	38,5	
DE Residuos		496,8	51,2		529,2	11,9	
LR test vs, Regresión lineal		463,58			719,7		
<i>p-value</i>		<0,001			<0,001		
<b>LONGITUD EN CENTÍMETROS</b>							
Parámetros fijos		Beta	EE	<i>p-value</i>	Beta	EE	<i>p-value</i>
Edad		4,13	0,12	<0,001	3,66	0,10	<0,001
Edad <sup>2</sup>		-0,29	0,03	<0,001	-0,24	0,02	<0,001
Edad <sup>3</sup>		0,01	0,00	<0,001	0,01	0,001	<0,001
Intercepto		49,36	0,24	<0,001	49,58	0,17	<0,001
<b>Parámetros aleatorios</b>							
DE Intercepto		1,94	0,15		1,7	0,11	
DE Residuos		1,58	0,05		1,7	0,04	
LR test vs, Regresión lineal		354,64			449,7		
<i>p-value</i>		<0,001			<0,001		

R<sup>2</sup> para peso: 87,5%

DE: Desviación Estándar

EE: Error Estándar

R<sup>2</sup> para longitud: 90,8%

Beta :Coeficiente estimado por modelos mixtos

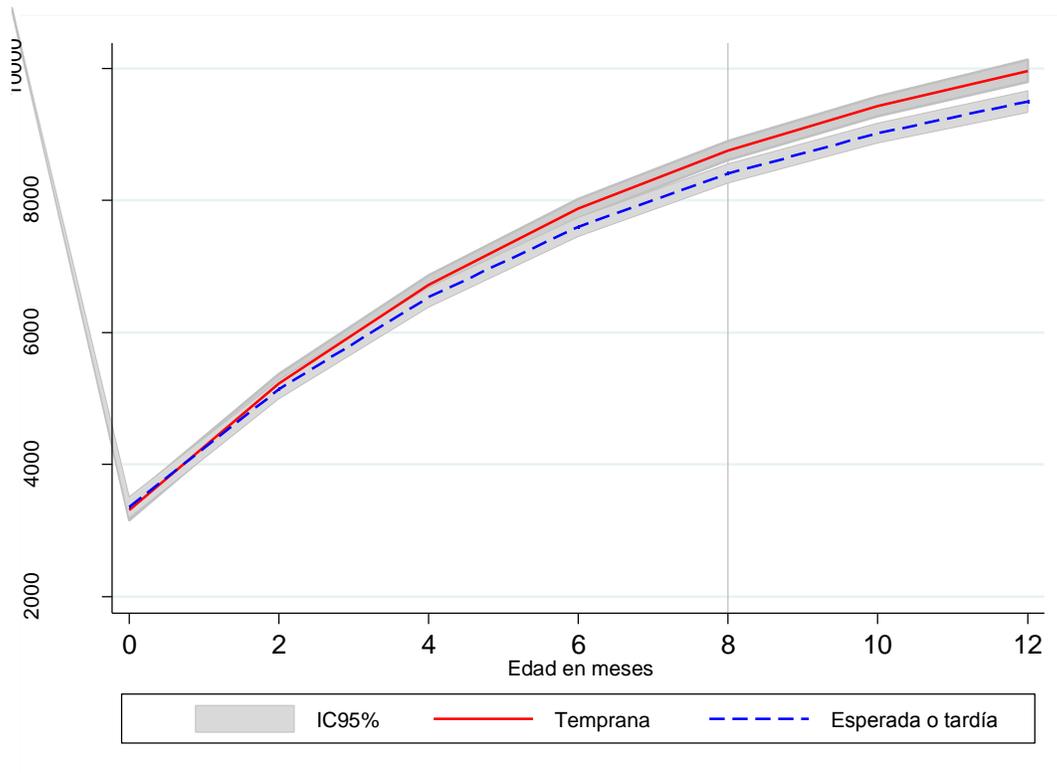
En los gráficos 6 (A y B) se expone el peso estimado por la función cúbica, en gramos y puntajes estandarizados (SDS) con sus respectivos intervalos de confianza

desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad. En el gráfico A se observa una curva divergente, donde la ganancia de peso empieza a ser superior en el grupo de menarquia temprana a través de la comparación de sus intervalos de confianza estimados con en el grupo de menarquia esperada, a partir de los 8 meses de edad. En la ganancia lineal de peso en puntaje estandarizado (SDS) (Gráfico B), ésta empieza a ser superior incluso a los 7 meses de edad.

Con respecto a la longitud, en los gráficos 7 (A y B) se le puede observar estimada en centímetros y SDS con sus respectivos intervalos de confianza, desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad. En el gráfico A se observa una curva divergente, donde el crecimiento es superior en el grupo de menarquia temprana, a través de la comparación de sus intervalos de confianza estimados con el grupo de menarquia esperada, entre los 5 y 9 meses de edad. En el gráfico B, la ganancia lineal de longitud en puntaje estandarizado (SDS) empieza a ser superior desde los 4 hasta los 12 meses de edad.

Gráfico 6. Momento de mayor ganancia de peso en gramos (A) y en puntaje estandarizado (B) en el grupo de menarquia temprana y esperada/tardía

A



B

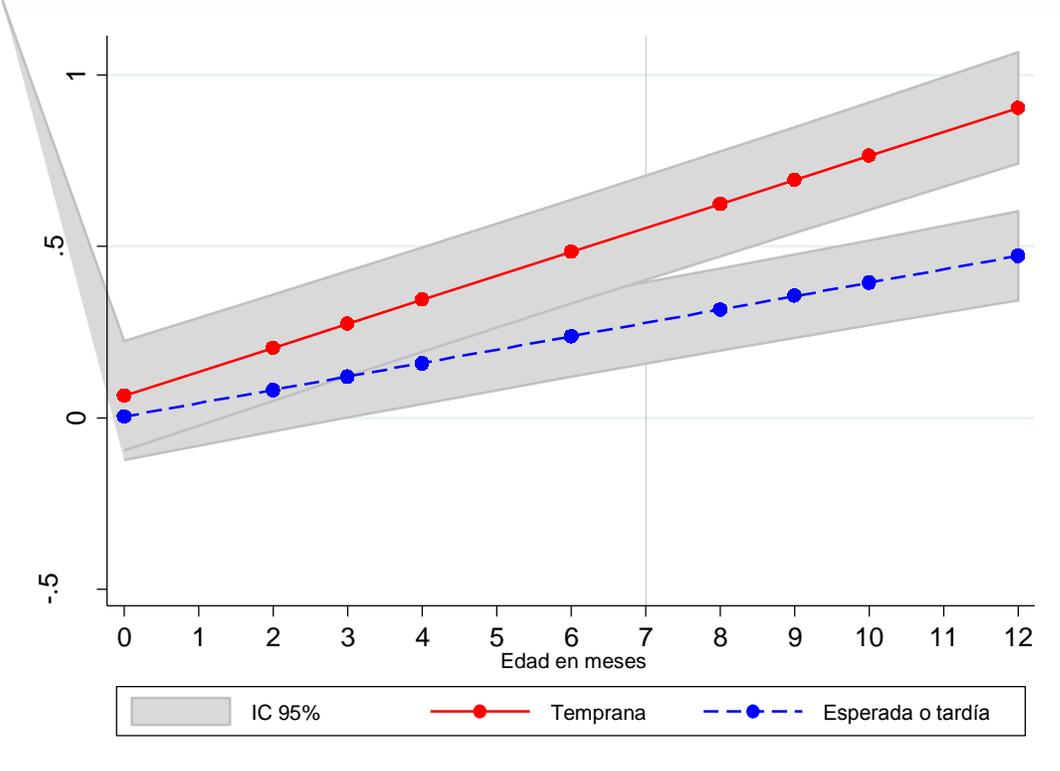
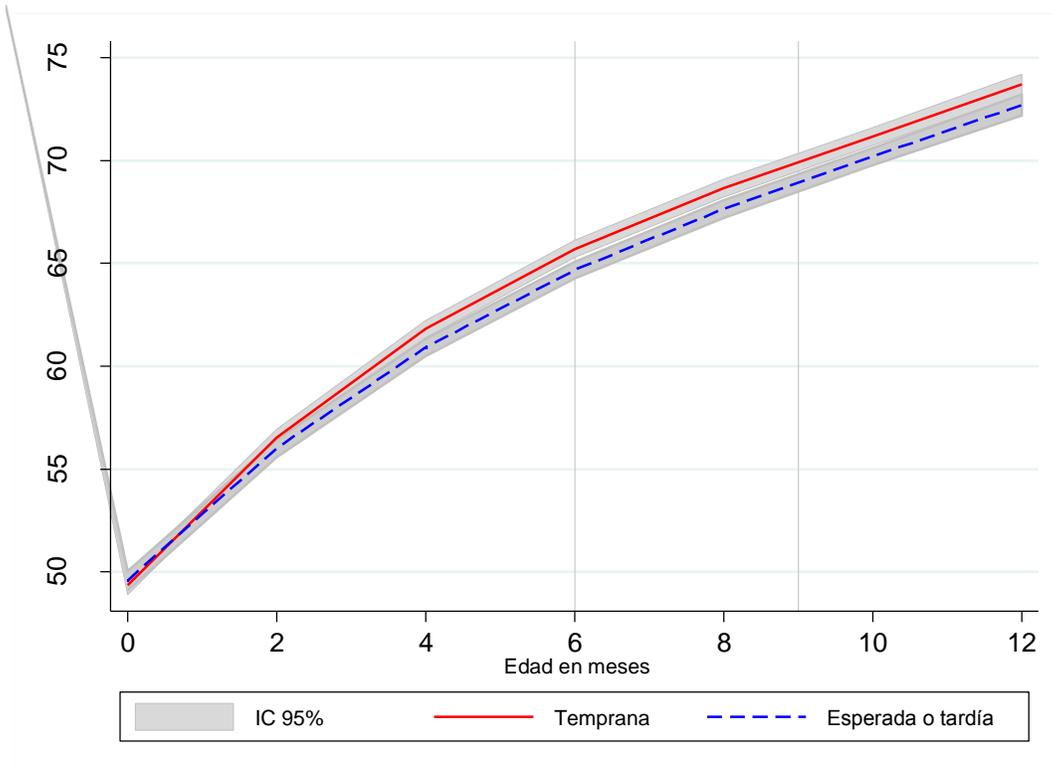
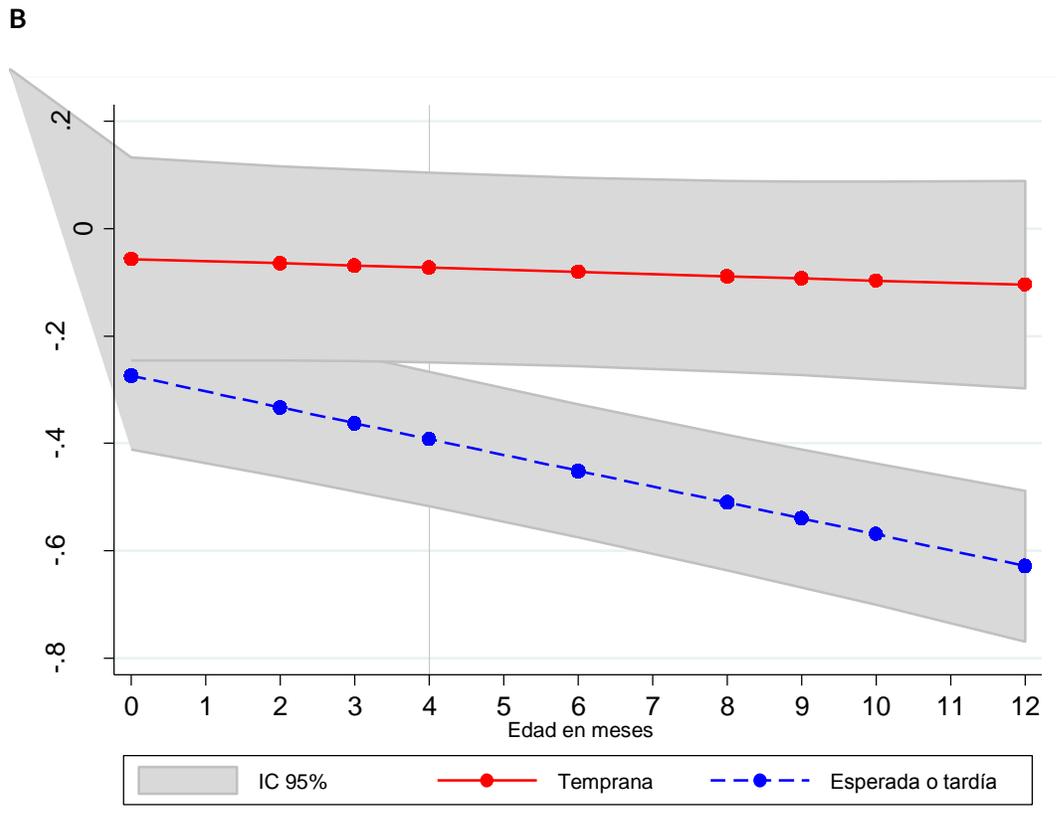


Gráfico 7. Momento de mayor crecimiento en longitud en centímetros (A) y en puntaje estandarizado (B) en el grupo de menarquia temprana y esperada/tardía

A





### 3.4 Asociación con la edad de la menarquia

No se encontraron diferencias considerables entre los Hazard Ratios (HR) crudos y ajustado (escolaridad de la madre y lactancia materna), por lo que se muestran los HR crudo para no perder potencia del estudio.

Los HR del peso al nacer, la ganancia por períodos y el término de interacción con la etnia Mapuche se muestran en la tabla 9. La magnitud de la asociación del peso al nacer sobre la edad de la menarquia fue de 1,06 (IC95% 0,94

---

a 1,2). El término de interacción de la etnia Mapuche fue no significativa (HR de la interacción 0,89 IC95% 0,7 a 1,14).

Los resultados para las ganancias y el efecto de la etnia Mapuche fueron similares en los períodos desde el nacimiento hasta los 3 meses, de 3 a 6 meses y de 6 a 9 meses de edad. Aunque se encontró una asociación significativa de la ganancia de peso desde los 9 a 12 meses de edad (HR: 1,57 IC95% 1,14 a 2,15), esta asociación no fue diferente para aquellas adolescentes de etnia Mapuche en este mismo período (HR de la interacción 0,79 IC95% 0,42 a 1,48).

La asociación de la longitud al nacer sobre la edad de la menarquia no fue significativa (HR: 1,04 IC95% 0,92 a 1,17); no obstante, el término de interacción entre la longitud al nacer y la etnia Mapuche fue significativa, con un HR menor a 1 para la etnia Mapuche (HR: 0,7 IC95% 0,58 a 0,92). También se encontró una asociación significativa del crecimiento desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad (HR: 1,15 IC95% 1,01 a 1,31), pero éste no fue distinto por la condición indígena (HR de la interacción 0,9 IC95% 0,71 a 1,19) (Tabla 10).

Los HR de la longitud al nacer en SDS y el crecimiento por períodos según etnia Mapuche se muestran en el tabla 10. No se encontraron asociaciones significativas en el grupo de ascendencia Mapuche; sin embargo, en las adolescentes clasificadas como No Mapuche, el HR de la longitud al nacer fue estadísticamente significativo (HR: 1,21 IC95% 1,03 a 1,43).

Tabla 9. Asociación del peso al nacer, ganancia condicional de peso por periodos y la etnia sobre la edad de la menarquia

	n	HR	EE	p-value	(IC 95%)
Peso al nacer SDS	293	1,06	0,07	0,367	(0,94 a 1,20)
<i>Mapuche</i>		1,00	0,13	0,971	(0,78 a 1,28)
<i>Mapuche X peso al nacer SDS</i>		0,89	0,11	0,349	(0,70 a 1,14)
Ganancia condicional de 0 a 3 meses	270	1,08	0,08	0,257	(0,94 a 1,24)
<i>Mapuche</i>		0,96	0,12	0,766	(0,75 a 1,24)
<i>Mapuche X GC 0 a 3 meses</i>		0,93	0,13	0,626	(0,71 a 1,23)
Ganancia condicional de 3 a 6 meses	275	1,17	0,12	0,132	(0,95 a 1,44)
<i>Mapuche</i>		0,95	0,12	0,676	(0,73 a 1,22)
<i>Mapuche X GC 3 a 6 meses</i>		1,15	0,25	0,519	(0,75 a 1,75)
Ganancia condicional de 6 a 9 meses	267	1,08	0,14	0,532	(0,85 a 1,39)
<i>Mapuche</i>		0,92	0,12	0,534	(0,72 a 1,19)
<i>Mapuche X GC 6 a 9 meses</i>		0,80	0,22	0,414	(0,47 a 1,36)
Ganancia condicional de 9 a 12 meses	233	<b>1,57</b>	0,25	<b>0,005</b>	(1,14 a 2,15)
<i>Mapuche</i>		0,96	0,13	0,759	(0,73 a 1,26)
<i>Mapuche X GC 9 a 12 meses</i>		0,79	0,25	0,460	(0,42 a 1,48)

SDS: Standard Deviation Score

HR: Hazard Ratio

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

EE: Error estándar

GC: Ganancia condicional de peso en SDS

Tabla 10. Asociación de la longitud al nacer, crecimiento condicional por períodos y la etnia sobre la edad de la menarquia

	n	HR	EE	p-value	(IC 95%)
Longitud al nacer SDS	273	1,04	0,06	0,508	( 0,92 a 1,17 )
<i>Mapuche</i>		1,05	0,14	0,704	( 0,81 a 1,36 )
<i>Mapuche X longitud al nacer SDS</i>		<b>0,73</b>	0,08	<b>0,007</b>	( 0,58 a 0,92 )
Crecimiento condicional de 0 a 3 meses	255	<b>1,15</b>	0,08	<b>0,032</b>	( 1,01 a 1,31 )
<i>Mapuche</i>		0,98	0,13	0,863	( 0,75 a 1,27 )
<i>Mapuche X CC 0 a 3 meses</i>		0,92	0,12	0,517	( 0,71 a 1,19 )
Crecimiento condicional de 3 a 6 meses	263	1,10	0,09	0,269	( 0,93 a 1,30 )
<i>Mapuche</i>		0,97	0,13	0,820	( 0,75 a 1,26 )
<i>Mapuche X CC 3 a 6 meses</i>		0,77	0,13	0,137	( 0,55 a 1,09 )
Crecimiento condicional de 6 a 9 meses	255	1,17	0,11	0,092	( 0,97 a 1,40 )
<i>Mapuche</i>		0,97	0,13	0,811	( 0,74 a 1,26 )
<i>Mapuche X CC 6 a 9 meses</i>		1,14	0,23	0,522	( 0,77 a 1,69 )
Crecimiento condicional de 9 a 12 meses	213	1,02	0,11	0,879	( 0,82 a 1,25 )
<i>Mapuche</i>		0,99	0,14	0,942	( 0,75 a 1,31 )
<i>Mapuche X CC 9 a 12 meses</i>		1,34	0,29	0,181	( 0,87 a 2,05 )

SDS: Standard Deviation Score

HR: Hazard Ratio

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

EE: Error estándar

CC: Crecimiento condicional en longitud en SDS

---

### 3.5 Valor predictivo del crecimiento sobre menarquia temprana

El área bajo la curva ROC (AUC) de predicción de menarquia temprana (antes de los 11,4 años) para el peso y la longitud al nacer fue de 56,9% y 55,9%, respectivamente; estos dos indicadores antropométricos explicaron sólo un 0,5% y 0,1% de la variabilidad de la edad de la menarquia. El AUC para las niñas con ascendencia Mapuche y no Mapuche fue de 49,2% y de 60,0%, respectivamente, resultando esta diferencia no significativa ( $p\text{-value}=0,277$ ). Todos los coeficientes de predicción estimados para menarquia temprana y la edad de la misma en meses para el total de la población analizada se muestran en la Tabla 11.

La ganancia condicional de peso desde los 9 a 12 meses de edad presentó una capacidad de predicción del 59,9% (Beta: 0,73,  $p\text{-value}=0,101$ ), Sin embargo, al evaluar su predicción de la edad en carácter continua, el coeficiente beta estimado por el modelo fue de -4,8 ( $p\text{-value}=0,004$ ) con un  $R^2$  de 3,5%; es decir, por cada punto de ganancia condicional de peso entre los 9 y 12 meses de edad se espera una anticipación de la menarquia en 4,8 meses en la población analizada (Tabla 11).

El crecimiento condicional en longitud desde los 3 a los 6 meses de edad presentó una capacidad de predicción del 65,1%, con un coeficiente beta estimado para la edad en meses de -1,7 y un  $R^2$  del 1,9%. Adicional a esto, el Índice de Masa Corporal (IMC) al inicio de la pubertad explicó un 18,9% de la variabilidad de la edad de la menarquia en meses con un coeficiente beta estimado de -4,6 ( $p\text{-value}<0,001$ ) y AUC de 74,3% (Tabla 11). Cabe agregar que la inclusión de los crecimientos o ganancias condicionales en el modelo no incrementó el  $R^2$  ( $p\text{-value}>0,1$ ).

Tabla 11. Valor predictivo de la antropometría al nacer, ganancia y crecimiento durante el primer años y estado nutricional al inicio de la pubertad

	Menarquia antes de los 11,4 años			Edad de la menarquia en meses		
	Beta ± EE	<i>p-value</i>	AUC	Beta ± EE	<i>p-value</i>	R <sup>2</sup>
<b>Peso al nacer en SDS</b>	0,2 ± 0,16	0,22	56,9	-0,78 ± 0,67	0,23	0,5
<b>Ganancia Condicional en SDS</b>						
<b>0 a 3 meses</b>	0,3 ± 0,19	0,101	57,8	-1±0,68	0,13	0,9
<b>3 a 6 meses</b>	0,39 ± 0,27	0,485	57,7	-1,8±1,0	0,072	1,1
<b>6 a 9 meses</b>	0,25 ± 0,30	0,405	54,5	-1±1,3	0,42	0,2
<b>9 a 12 meses</b>	0,73 ± 0,45	0,101	56,9	-4,8±1,7	0,004	3,5
<b>Longitud al nacer en SDS</b>	0,25 ± 0,15	0,108	55,9	-0,3±0,61	0,564	0,1
<b>Crecimiento Condicional en SDS</b>						
<b>0 a 3 meses</b>	0,29 ± 0,16	0,077	58,4	-1,7±0,64	0,001	2,8
<b>3 a 6 meses</b>	0,71± 0,24	0,003	65,1	-1,7±0,76	0,023	1,9
<b>6 a 9 meses</b>	0,12 ±0,24	0,610	52,4	-1,3±0,99	0,176	0,7
<b>9 a 12 meses</b>	0,10 ± 0,24	0,668	47,6	-0,05±1-0	0,962	0,01
<b>IMC actual SDS</b>	0,9 ± 0,19	<0,001	74,3	-4,6±0,57	<0,001	18,9

IMC: Índice de masa corporal

SDS: Standard Deviation Score

Beta: Coeficiente estimado en la regresión

EE: Error Estándar

AUC: Área bajo la curva ROC expresado en %

R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación expresado en %

## Capítulo 4 DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una asociación inversa entre ganancia de peso en el último trimestre del primer año de vida y edad de la menarquia. Esto quiere decir que una mayor ganancia de peso durante este período incrementa la posibilidad de una anticipación de la edad de la menarquia; esta asociación no fue influenciada por la antropometría al nacer, por el nivel socioeconómico o por la lactancia materna durante el primer año, y fue similar para adolescentes indígenas y no indígenas. Adicionalmente, las adolescentes con menarquia antes de los 11,5 años presentaron mayores ganancias en comparación a aquellas con menarquia después de los 13 años.

Estos resultados son consistentes a los encontrados en otros estudios [117-119, 143, 144]. Por ejemplo, en una cohorte de jóvenes estadounidenses nacidas entre 1978 y 1982 se encontró una asociación inversa entre ganancia de peso durante el primer año, incluso hasta los 5 años, con la edad de menarquia; sin embargo, en aquellas con menarquia temprana (antes de los 11 años) estas diferencias recién comenzaron a ser evidentes después del primer año [144]. En la cohorte de nacimiento de Pelotas, Brasil (1982), se analizó desde el nacimiento hasta los 19 meses y desde los 19 meses hasta los 4 años de edad, y en ambos casos una ganancia acelerada de peso (definido como un cambio en SDS mayor a 0,67) se relacionó significativamente con una menarquia antes de los 12 años [117].

---

Pese a que Chile se encuentra en una etapa de post-transición epidemiológica nutricional, con un Índice de Desarrollo Humano elevado (IDH)<sup>8</sup>, la población analizada del presente estudio proviene de una de las regiones del país con los IDH más bajos y con mayores índices de ruralidad. Probablemente, dado los cambios ocurridos en Chile, esta brecha entre la Región de la Araucanía y el resto del país era aún más acentuada hace 20 años, época en que nació la población de estudio; por otro lado, otros resultados publicados de esta misma cohorte han señalado que esta población indígena (Mapuche) ha adquirido los mismos hábitos alimentarios que la población caucásico-chilena [145]. Por lo tanto, pese a que por diseño y análisis se controló la influencia de la antropometría al nacer, no se puede descartar que el posible mecanismo de la relación encontrada sea una disparidad o discrepancia (*mismatch*) entre un ambiente prenatal de restricción, que no afecta el peso al nacer, y un ambiente posnatal de excesos. Si este fuera el mecanismo, se esperaba encontrar una amplificación de la asociación en la población indígena; no obstante, la potencia del estudio no alcanzó para encontrar mencionado efecto.

Considerando el modelo conceptual en cadena que se había propuesto, la influencia de una ganancia acelerada de peso pudo estar mediada por el estado nutricional al inicio de la pubertad. Varios estudios han mostrado asociaciones entre las ganancias aceleradas de peso durante la niñez o el rebote adiposo temprano con la obesidad a edades posteriores [92, 146]. De acuerdo a un estudio chileno de crecimiento y obesidad, en población con adecuado peso al nacer, los dos primeros años de vida constituyen el período de mayor sensibilidad para exceso de peso a la edad de los 8 años [147]. A su vez, el exceso de peso pre-puberal constituye un potente predictor de menarquia anticipada, probablemente por el rol hormonal de los adipocitos [148]. En la población de este estudio, el índice de masa corporal

---

<sup>8</sup> Índice construido en base a la urbanización, nivel educacional y percepción de salud.

(IMC) al inicio de la pubertad y los antecedentes de sobrepeso u obesidad durante la niñez en las adolescentes con menarquia temprana fueron mayores que sus contrapartes, Esto podría significar que un incremento acelerado de peso en etapas tempranas conllevaría a un aumento del IMC, y este a su vez aumentaría la posibilidad de una menarquia más temprana, Por lo tanto, el estado nutricional sería un intermediario o mediador en la cadena de acontecimientos que se inicia con el peso al nacer, la ganancia de peso durante la infancia y la menarquia durante la pubertad, lo que es bastante lógico y se propuso en el modelo teórico. Además el estado nutricional prepuberal podría actuar de forma directa, es decir, independiente del peso a edades iniciales, tal como lo demuestra el estudio de Mumby et al (2011) a través de la aleatorización mendeliana [149].

Las diversas investigaciones en animales y sujetos se han enfocado en los mecanismos fisiológicos bajo la premisa de que una menarquia temprana, asociada o no a pubertad precoz, está dentro del paradigma de lo patológico. Sin embargo, una buena parte de la pubertad precoz es clasificada como idiopática, es decir, no tiene origen central (sistema nervioso central) ni periférico (eje hormonal), y por eso simplemente se la ha denominado como un adelantamiento “normal” de la misma [150]. En la población de esta investigación la edad de la menarquia fue similar a la reportada en otros estudios y en el país [28, 151], pues cerca del 16% presentó su menarquia antes de los 11 años y medio, Se debe destacar además que inicialmente se habían excluido aquellas muchachas con sospecha de algún cuadro asociado a pubertad precoz.

Bajo la misma lógica anterior, las curvas de crecimiento estuvieron construidas bajo el criterio de lo usualmente observado, por lo que cualquier desviación de lo esperado no necesariamente significa una alteración estructural o

funcional. En este estudio se transformaron el peso y la longitud a puntajes estandarizados según las referencias de la OMS, y los criterios de ganancias aceleradas estuvieron en función a los valores estimados por sobre lo esperado en la misma población, Gluckman [152] propone una interesante explicación para el adelantamiento de la pubertad y/o menarquia desde una perspectiva evolucionista, la que podrían explicar también su relación con los cambios en los patrones de crecimiento.

Así como la bipedestación y el incremento en el tamaño del cerebro han sido las estrategias más importantes en la evolución de la especie humana para asegurar su supervivencia en el medio que la rodea, la tendencia secular de la pubertad también sería un estrategia evolucionista para asegurar la preservación de la especie; es decir, una selección sexual análoga a la selección natural, ambas propuestas por Darwin en 1859. Según los estudios de Gluckman y cols, [153], la edad de la menarquia en la era neolítica habría sido muy temprana con respecto a la medieval y muy similar a la que se reporta en nuestra época. También menciona el autor que, debido a la baja supervivencia del ser humano en la época -no se había desarrollado la agricultura así que su actividad principal era la caza y había poca disponibilidad alimentaria-, la capacidad reproductiva se alcanzaba a edades mucho más tempranas para asegurar la preservación de la especie, Gluckman también señala que, a medida que las sociedades se han complejizado y los riesgos de supervivencia han aumentado, las capacidades reproductivas también se han postergado [152-154]. Por lo tanto, el adelantamiento de la menarquia sería un proceso "natural" de adaptación reproductiva (AR), Una AR consiste en un tipo de estrategia evolutiva adaptativa enfocada a maximizar el potencial reproductivo bajo ciertas condiciones ambientales. Por ejemplo, frente a un ambiente de privación extremo, donde la supervivencia es relativamente baja, el cuerpo humano se

programaría para madurar más tempranamente de manera de asegurar su reproducción y progenie como un mecanismo compensatorio alternativo [154].

Bajo el mismo paradigma, los cambios en las trayectorias de crecimiento constituirían parte de esta respuesta adaptativa pero predictiva a largo plazo. Como se había expuesto en los aspectos teóricos de esta tesis, una respuesta adaptativa inmediata (RAI) involucra cambios fenotípicos y homeostáticos que aseguran la supervivencia inmediata, pero los efectos a largo plazo son inciertos, como el retardo del crecimiento intrauterino. En cambio, una respuesta adaptativa predictiva (RAP) haría los mismos cambios pero con la expectativa de que éstos aseguren la reproducción y subsiguiente supervivencia a largo plazo [152]; por lo tanto, una edad de la menarquia más temprana sería el resultado predicho por los cambios en las trayectorias de crecimiento como mecanismo de adaptación fenotípica en respuesta a las características del medio ambiente. Según el autor, los resultados adversos surgen cuando lo predicho no concuerda con lo observado, lo que se llama disparidad (*mismatch*) [133, 137].

No se encontró una asociación significativa entre el peso al nacer y la edad de la menarquia después de controlar por diseño la influencia del período prenatal [110]. En contraste, los resultados en las cohortes del Reino Unido y Australia [120, 122] señalan una relación inversa entre el peso al nacer y la edad de la menarquia después de ajustar por el estado nutricional a edades posteriores. Según el enfoque de la epidemiología del curso de la vida, se debe tener precaución a la hora de interpretar el efecto de factores tempranos ajustados por aquellos que ocurren más tardíamente dentro de la cadena de acontecimientos. Más que la influencia del peso al nacer, estos resultados muestran la interacción que ocurre entre ambos períodos, cuando ha habido un ambiente de restricción prenatal y una respuesta de

compensación durante el posnatal, pero el período posnatal por sí solo no es el más sensitivo. En el mismo sentido, la influencia aislada del peso al nacer puede no ser más que un artificio numérico conocido como "paradoja en reversa", que es un sesgo de selección que surge al ajustar por una variable intermedia en la cadena de eventos [155]. En la presente tesis, además de controlarse el ambiente prenatal, se tomaron precauciones para ajustar por potenciales confusores y no por intermediarios.

Los resultados con respecto a la longitud muestran que, a pesar de que las adolescentes con menarquia temprana tendieron a tener mayor longitud después de los 6 meses de edad, un mayor crecimiento condicional durante los 3 primeros meses se relacionó con una anticipación de la menarquia, lo que fue similar para niñas indígenas y no indígenas. Los resultados de cinco cohortes de países de bajos y medianos ingresos [156] muestran que un crecimiento rápido en la longitud durante los dos primeros años de vida hace que se presenten resultados favorables de salud a edades posteriores; en contraparte, un crecimiento acelerado después de los dos años incrementaría el riesgo de obesidad e hipertensión. Por tal razón, se sugiere una promoción del crecimiento en los primeros dos años de vida y un control del exceso de peso y talla después de los 2 años. Aunque el tamaño de los efectos de la longitud fue menor al del peso, el crecimiento de la longitud y el peso están necesariamente relacionados y deben ser corregidos y explorados con mayor profundidad para una apropiada interpretación.

Aislado la influencia del período prenatal a través del método de residuos condicionales, la ventana más sensitiva para una menarquia temprana fue el último trimestre del primer año de vida, es decir, desde los 9 hasta los 12 meses; sin embargo, esta ventana sensitiva comienza más tempranamente cuando hay una

---

interacción con el período prenatal, Estos hallazgos son diferentes y poco comparables a los reportados por los otros estudios, principalmente por la diferencia de los períodos evaluados y la heterogeneidad en los métodos para construir las ganancias y crecimientos, además de que en la mayoría de los casos no se consideró separar la interacción que ocurre entre el período prenatal y el posnatal temprano. En la cohorte de Pelotas, Brasil [117], la ventana sensitiva fue desde el nacimiento hasta los 19 meses de edad, sin embargo, las ganancias durante este período estuvieron influenciadas por la antropometría al nacer. En cambio, en la cohorte ALSPAC del Reino Unido [118, 143] la ventana posnatal más sensitiva no estuvo influenciada por el peso al nacer, y fue desde el nacimiento hasta los 9 meses, En las cohortes más anacrónicas, Nueva York, Estados Unidos, y estudio *Raine* de Australia [119-121], sólo se encontraron asociaciones significativas del peso al nacer después de ajustar por las ganancias posteriores, lo que destaca la relevancia de la interacción de período prenatal con el posnatal, pero este último como una respuesta compensatoria frente a la injuria durante el primero, En una cohorte más reciente de Carolina del Norte, Estados Unidos [144], las diferencias de los patrones de ganancias de peso en niñas con menarquia antes de los 11,5 años fueron más evidentes después del primer año de edad, aunque la relación significativa fue para períodos más tempranos, a diferencia de los otros estudios, Las asociaciones más fuertes fueron para las niñas que además tenían mayor peso al nacer.

El estado nutricional al inicio de la pubertad resultó ser el mejor predictor de menarquia antes de los 11,5 años en comparación a las ganancias de peso durante la infancia. Este resultado concuerda con la evidencia publicada [148, 157], Independiente de los mecanismos propios de acción, esto puede explicarse sencillamente por el efecto en cadena dentro de la epidemiología del curso de la

vida, y porque se encuentra más próximo al desenlace de interés, La capacidad predictiva de la ganancia de peso pudo haberse acumulado a través del tiempo hasta alcanzar su efecto amplificado medido a través del IMC prepuberal; es decir, el efecto (indirecto) de una ganancia temprana de peso se va amplificando a lo largo de los años y se ve reflejado en un exceso de peso en etapas intermedias (adolescencia).

### **Implicaciones para la Salud Pública**

La influencia de la ganancia de peso y la identificación de los períodos más sensitivos son una base importante para la planificación de intervenciones específicas y la elaboración de políticas públicas, pues así se puede identificar poblaciones en riesgo y el momento más óptimo para intervenir, ya sea con promoción de la salud o prevención, Los hallazgos de esta tesis sugieren que el período de mayor sensibilidad ocurre más precozmente que en otras poblaciones (después de los 6 meses de edad), y que es aún más precoz cuando se sospecha de una injuria fetal. Este período coincide con la introducción de sólidos, por lo tanto, además de la promoción de la lactancia materna exclusiva durante el primer semestre, se debiera replantear el manejo del trinomio "profesional de la salud, madre e hijo" después de los seis meses para enfatizar el control riguroso del crecimiento y estimulación del mismo, pero: 1) evitando las ganancias excesivas de peso; 2) promoviendo una lactancia materna complementaria pero con hábitos alimentarios que contribuyan a la buena salud; y 3) educando en la preparación e introducción de alimentos saludables desde edades tempranas.

No se contó con información antropométrica completa para evaluar la influencia de la antropometría después del primer año de vida. Sin embargo, los antecedentes de obesidad durante la niñez y el poder predictivo del IMC al inicio de

---

la pubertad sugieren que no se debe descuidar aquellos factores intermediarios susceptibles de ser modificados en etapas posteriores, ya sea con promoción de un estado nutricional saludable, prevención secundaria con pesquiza precoz del exceso de peso, o con prevención terciaria a través de intervenciones eficaces para el sobrepeso y obesidad, todo de la mano de hábitos saludables y promoción de la actividad física.

Pese a lo mencionado anteriormente, las implicancias para la Salud Pública son diferentes si se mira el problema y los hallazgos desde el punto de vista evolucionista, Si una edad de la menarquia más anticipada es el resultado final, fisiológico y no patológico, de un proceso de adaptación a las circunstancias del medio ambiente de manera de asegurar la progenie, surgen más preguntas que posibles soluciones: ¿Hasta dónde y cómo se debe intervenir estos cambios observados para evitar el riesgo de enfermedades durante la vida adulta? No obstante, primero habría que dilucidar si estos cambios son respuestas adaptativas con resultados benéficos o si son alteraciones estructurales o funcionales, La planificación de un programa de intervención debiera estar diseñada a la luz de este enfoque, de manera de no inducir “sistemáticamente” a una incompatibilidad entre lo predicho y lo observado, en este caso lo intervenido. Evidentemente el desarrollo y la pubertad son menos factibles de ser modificados; es decir, no se puede evitar que la menarquia aparezca a los 11 años en lugar de los 13. Sin embargo, desde que el crecimiento y las ganancias de peso están influenciados en una buena parte por el aporte nutricional, ¿Hasta qué punto se debe promover una ganancia de peso? ¿Hasta qué límite se debe evitar ganancias excesivas? O, tácitamente, ¿Sólo se debe vigilar que las ganancias y crecimientos ocurran dentro de lo que la adaptación había diseñado y con la menor manipulación posible, de manera de no inducir a una disparidad entre lo programado y lo observado (*mismatch*)? Por otro lado, este

desajuste o “*mismatch*” también puede ocurrir entre el alcance de las capacidades reproductivas y la madurez psicosocial para cuidar la progenie; entonces, ¿Qué rol juega la salud pública en esta incompatibilidad entre lo predicho y lo observado? ¿Qué se puede hacer para cuidar o asegurar un contexto social o de accesibilidad de manera de minimizar esta brecha? ¿Cuáles serán las consecuencias futuras de esta brecha? Previo a estas preguntas, la Salud Pública deberá resolver primero si este adelantamiento de la menarquia trae más ventajas que desventajas, o si estos patrones diferentes de crecimiento están diseñados para las características de sociedades complejas. Una vez más, al momento de promocionar la salud o planificar intervenciones, deberán considerarse estos aspectos que probablemente deban responderse en futuras investigaciones.

Se necesitan estudios prospectivos, con mediciones antropométricas estandarizadas y equidistantes en diferentes etapas del curso de la vida, para evaluar la amplificación o modificación de los efectos, así como para medir y controlar otras posibles variables que actúen como mediadores o confusores. Por otro lado, es necesario estudiar a cuántos gramos o centímetros equivale un punto de ganancia condicional y si estas mayores ganancias están todavía dentro de los rangos "normales" de crecimiento, La evaluación de la influencia de la longitud o talla debe ser enfocada a si es la maduración esquelética más importante que la acumulación de masa grasa, y si ésta presenta consecuencias favorables o desfavorables para la menarquia, Finalmente, es necesario evaluar en profundidad el adelantamiento de la menarquia desde una perspectiva evolucionaria, reconociendo que podría tratarse de un proceso adaptativo sensible y flexible a la influencia de factores ambientales y ecológicos que pueden traer consigo consecuencias favorables y adversas inmediatas, a mediano y largo plazo.

La ventaja de este estudio es que con él se logró recuperar gran parte de la información antropométrica desde el nacimiento hasta el primer año de vida. Esto fue posible porque en el país se cumple con las normas para el control del niño sano alcanzando coberturas incluso en zonas rurales aisladas. Mediante un análisis de los registros antropométricos faltantes y tomando ventaja de aquellos registros presentes, se estimó e imputó los valores perdidos mediante un procedimiento longitudinal que respeta las trayectorias de crecimiento a nivel individual; esto se vio reflejado en un alto porcentaje de bondad de ajuste de los valores imputados con los observados. Otra de las ventajas relevantes es que la construcción del crecimiento y ganancias condicionales permitió aislar la influencia del tamaño antropométrico a edades más tempranas, controlar el fenómeno de regresión a la media y finalmente contar con indicadores de crecimiento independientes entre sí que pudiesen traer problemas de colinealidad en los modelos, Es así como los crecimientos condicionales reflejan coeficientes mucho más pequeños que la ganancia de 0,67 puntos estandarizados propuesta por Ong et al, que representan el cruce de percentiles [87, 89]. Finalmente, a diferencia de otros estudios, la medición de la edad de la menarquia aquí fue de carácter prospectivo y estandarizado lo que disminuye, en parte, influencia de un posible error de medición.

Dentro de las limitaciones de este estudio se puede mencionar que existe un error de medición en los datos antropométricos durante el primer año de vida, el que es propio de los estudios históricos; además, la representatividad de la población analizada es cuestionable, ya que, si bien esta población proviene de una muestra inicialmente representativa, los criterios de selección y la disponibilidad de los datos antropométricos han reducido la población analizada, por lo tanto no es descartable también que exista un sesgo de selección en los resultados. Se debe

considerar también el sesgo de confusión residual propio de los estudios observacionales, pese a haberse hecho un análisis de potenciales confusores y a que los resultados fueron ajustados por aquellas variables que se comportaron como tal en el modelo teórico propuesto y que además fueron medidas de todos modos, los resultados crudos no presentaron variaciones con los ajustados, Tampoco se contó con información antropométrica después del primer año de vida por la disminución de las coberturas en esas edades; por lo tanto, no es posible evaluar si las asociaciones encontradas son de mayor magnitud a edades posteriores.

Finalmente, pese a haberse seleccionado los métodos más adecuados para modelar los crecimientos, el método de crecimientos condicionales asume una relación lineal entre la exposición y el desenlace, lo que significa que puede existir otro tipo de relación que no se pudo detectar, por ejemplo, la relación en U del peso al nacer. Por otro lado, con el mismo método no se controló la influencia de la longitud sobre las ganancias de peso.

## Conclusión

Una mayor ganancia de peso en el último trimestre del primer año de vida o un mayor crecimiento durante los tres primeros meses de vida se asocian de forma inversa con la edad de la menarquia en adolescentes indígenas y no indígenas. El segundo semestre del primer año de vida constituye el período más sensitivo en la ganancia de peso y el primer semestre para el crecimiento en longitud, La longitud al nacer se relacionó de forma inversa con la edad de la menarquia sólo en adolescentes de origen caucásico. El estado nutricional al inicio de la pubertad presentó el mejor poder predictivo para la menarquia temprana, lo que significa que, a mayor índice de masa corporal, mayor posibilidad de menarquia antes de los 11 años y medio de edad.

## Referencias

1. Laska-Mierzejewska, Milicer H, Piechaczek H. Age at menarche and its secular trend in urban and rural girls in Poland. *Ann Hum Biol* 1982; 9(3): 227-233.
2. Jones LL, Griffiths PL, Norris SA, Pettifor JM, Cameron N. Age at menarche and the evidence for a positive secular trend in urban South Africa. *Am J Hum Biol* 2009; 21(1): 130-32.
3. Farid-Coupal N, Contreras ML, Castellano HM. The age at menarche in Carabobo, Venezuela with a note on the secular trend. *Ann Hum Biol* 1981; 8(3): 283-288.
4. Papadimitriou A, Fytanidis G, Douros K, Bakoula C, Nicolaidou P, Fretzayas A. Age at menarche in contemporary Greek girls: evidence for levelling- off of the secular trend. *Acta Paediatr* 2008; 97: 812-15.
5. Harris MA, Prior JC, Koehoorn M. Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. *J Adolesc Health* 2008; 43(6): 548-54.
6. Cabanes A, Ascunce N, Vidal E, Ederra M, Barcos A, Erdozain N, Lope V, Pollán M.. Decline in age at menarche among Spanish women born from 1925 to 1962. *BMC Public Health* 2009; 9: 449.
7. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 1982; 306: 1033-35.
8. Tomova A, Genov N, Kumanov F, Robeva R. [Menarche in Bulgarian--secular trend in twenty century]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2009; 48(3): 10-4.
9. Adali T, Koc I. Menarcheal age in Turkey: Secular trend and socio-demographic correlates. *Ann Hum Biol* 2011; 38(3): 345-53.
10. Kac G, Auxiliadora de Santa Cruz C, Velasquez-Melendez G. Secular trend in age at menarche for women born between 1920 and 1979 in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Hum Biol* 2000; 27(4): 423-8.
11. McDowell MA, Brody DJ, Hughes J. Has age at menarche changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *J Adolesc Health* 2007; 40(3): 227-31.
12. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Secular trends in age at menarche in women in the UK born 1908-93: results from the Breakthrough Generations Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011; 25(4): 394-400.
13. Al-Sahab B, Ardern CI, Hamadeh MJ, Tamim H. Age at menarche in Canada: results from the National Longitudinal Survey of Children & Youth. *BMC Public Health* 2011; 10: 736.
14. Malina RM, Selby HA, Buschang PH, Aronson WL, Wilkinson RG. Adult stature and age at menarche in Zapotec-speaking communities in the Valley of Oaxaca, Mexico, in a secular perspective. *Am J Phys Anthropol* 1983; 60(4): 437-49.
15. Silva H, Padez C. Secular trends in age at menarche among Caboclo populations from Para, Amazonia, Brazil: 1930-1980. *Am J Hum Biol* 2006; 18(1): 83-92.

16. Prado C, Jimenez JM, Rubén M. La edad de menarquia y aparición de caracteres sexuales secundarios; cambio secular en población Cubana (1972-2000). *Rev. Es Antro Biol* 2002; 23: 57-64.
17. Díaz E. Breves observaciones sobre la aparición de la pubertad en la mujer chilena y las predisposiciones patológicas del sexo. *Rev Méd Chile* 1888; 16: 289-98.
18. Codner D. Cronología del desarrollo puberal en niñas escolares de Santiago: relación con nivel socio-económico e índice de masa corporal. *Rev Méd Chile* 2004; 132(7): 801-8.
19. Hernández MI, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. Edad de la menarquia y su relación con el nivel socioeconómico e índice de masa corporal. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1429-36.
20. Rona R, Pereira G. Factors that influence age of menarche in girls in Santiago, Chile. *Hum Bio J* 1974; 46:33-42.
21. Ossa XM, Munoz S, Amigo H, Bangdiwala SI. Secular trend in age at menarche in indigenous and nonindigenous women in Chile. *Am J Hum Biol* 2010; 22(5): 688-94.
22. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003; 111(1): 110-3.
23. Anderson SE. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: Results from two nationally representative surveys of U.S girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005, 147: 753-60.
24. Arias-Valencia MM. Comportamiento reproductivo en las etnias de Antioquia-Colombia. *Salud Pública Mex* 2001; 2001. 43: 268-78.
25. Delgado, H. Hurtado E. Crecimiento físico y menarquia en adolescentes de Guatemala. *Arch Latinoam Nutr* 1990; 40: 503-17.
26. Amigo H, Bustos P, Muzzo S, Alarcón AM, Muñoz S. Age of menarche and nutritional status of indigenous and non-indigenous adolescents in the Araucanía Region of Chile. *Ann Hum Biol* 2010; 37(4): 554-61.
27. Amigo H, Bustos P, Muzzo S, Alarcón AM, Muñoz S. Age of Menarche and Nutritional Status in Indigenous and Non-Indigenous Adolescents in the Araucanía Region of Chile. *Ann Hum Biol* 2010; 37(4):554-61.
28. Ossa X, Bustos P, Muñoz S, Amigo H. [Age at menarche and indigenous ancestry: A population study in Chile]. *Rev Med Chil* 2012; 140(8): 1035-42.
29. Amigo H, Vásquez S, Bustos P, Ortiz G, Lara M. Socioeconomic status and age at menarche in indigenous and non-indigenous Chilean adolescents. *Cad Saude Publica* 2012; 28(5): 977-83.
30. Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2012; 132(12): 2894-900.
31. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer* 1990; 46(5): 796-800.

32. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Aoki K, Cole P, deWaard F et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *International Journal of Cancer* 1982; 29(1): 13-16.
33. Rockhill B, Moorman PG, Newman B. Age at menarche, time to regular cycling, and breast cancer (North Carolina, United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9(4): 447-53.
34. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertility and Sterility* 2012; 98(3): 702-712.e6.
35. Elks CE, Ong KK, Scott RA, van der Schouw YT, Brand JS, Wark PA, Amiano P et al. Age at Menarche and Type 2 Diabetes Risk: The EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3526-34.
36. Labayen I, Ortega FB, Moreno LA, Redondo-Figuero C, Bueno G, Gómez-Martínez S, Bueno M. The effect of early menarche on later body composition and fat distribution in female adolescents: role of birth weight. *Ann Nutr Metab* 2009; 54(4): 313-20.
37. Mi J, Chen FF, Wang YF, Cheng H, Hou DQ, Zhao XY. [Impact of early menarche on adiposity during late puberty and mid-life]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2007; 28(9): 833-7.
38. Jacobsen BK, Oda K, Knutsen SF, Fraser GE. Age at menarche, total mortality and mortality from ischaemic heart disease and stroke: the Adventist Health Study, 1976-88. *Int J Epidemiol* 2009; 38(1): 245-52.
39. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Wareham NJ, Ong KK. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4953 - 60.
40. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: The Fels Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2718 - 24.
41. Glueck CJ, Morrison JA, Wang P, Woo JG. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26years later. *Metabolism: clinical and experimental* 2013; 62(11): 1597-1606.
42. Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, Zang T, Xu X, Xu X. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2008; 196(2): 590-7.
43. Smith GC. Age at menarche and the risk of operative first delivery. *BJOG* 2009; 116(12): 1613-21.
44. Joinson C, Heron J, Araya R, Lewis G. Early Menarche and Depressive Symptoms from Adolescence to Young Adulthood in a UK Cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2013; 52(6): 591-598.e2.
45. Trépanier L et al. Early menarche predicts increased depressive symptoms and cortisol levels in Quebec girls ages 11 to 13. *Development and Psychopathology* 2013; 25(4pt1): 1017-27.

46. 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: S218-30.
47. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(9): 364-8.
48. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 2009; 1-14.
49. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133(3): 176-82.
50. Hochberg Z, Feil R, Constanica M, Fraga M, Junien C, Carel JC et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev* 2011; 32(2): 159-224.
51. Bogin B, Smith B. Evolution of the human life cycle. *Am. J. Hum. Biol* 1996; 8(6): 703-16.
52. Altshuler K et al. Children's Health and the Environment, in *Critical periods in development*. 2003, Office of Children's Health Protection: USA. 48.
53. Kuh D et al. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(10): 778-83.
54. Pickles A, Maughan B, Wadsworth M. *Epidemiological Methods in Life Course Research*. Board ed. Vol. 1. 2007, Oxford: New York. 257.
55. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol* 2002; 31(2): 285-93.
56. Bronson G. Critical periods in human development. *Br J Med Psychol* 1962; 35: 127-33.
57. Pinter M, Ivanyi J, Critical Periods of Development. *Br Med J* 1965; 1(5450): 1569-70.
58. Wahlqvist M. Growth and Anging, in *Nutrition ana Metabolism*, M. Gibney, I. Macdonald, and H. Roche, Editors. 2003, Blackwell: Iowa. 112-113.
59. Pere A. Discussion: Conditional Growth Charts. *Ann Statist*, 2006. 34(5): 2105-2112.
60. Bogin B. *Patterns of Human Growth*. Second ed. 1999, New York: Cambridge University Press.
61. Ellis RW. Phases of posnatal growth. *Br J Nutr* 1951; 5(1): 151-7.
62. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1989. 350: 70-94.
63. Hindmarsh PC. Endocrinology of Growth, in *Human Growth and Development*, N. Cameron, Editor. 2002, Elsevier Science Company: San Diego, California. 86.
64. Cameron N. Human Growth Curve, Canalization, and Catch-Up Growth, in *Human Growth and Development*, N. Cameron, Editor. 2002, Elsevier Science Company: San Diego, California. 4-5.
65. Cameron N. Human Growth Curve, Canalization, and Catch-Up Growth, in *Human Growth and Development*, N. Cameron, Editor. 2002, Elsevier Science Company: San Diego, California. 4.

66. Foterek K, Hilbig A, Alexy U. Breast-Feeding and Weaning Practices in the DONALD Study: Age and Time Trends. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 58(3): 361-67
67. Lejarraga H. Growth in Infancy and Childhood: A Pediatric Approach, in *Human Growth and Development* N. Cameron, Editor. 2002, Academic Press: San Diego. 21.
68. Molinari L, Gasser T. The human growth curve: distance, velocity and acceleration, in *Methods in Human Growth Research*, C. Roland, N. Cameron, and L. Molinari, Editors. 2004, Cambridge University Press: New York. 32.
69. Ellis R. Phases of Postnatal Growth. *British Journal of Nutrition*, 1951. 5(1): 151-157.
70. Karlberg J, Jalil F, Lam B, Low L, Yeung CY. Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48 Suppl 1: S25-43; discussion S43-4.
71. Karlberg J, Fryer JG, Engström I, Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987; 337: 12-29.
72. Karlberg J. On the modelling of human growth. *Stat Med*, 1987. 6(2): 185-92.
73. Giani U, Filosa A. A non-linear model of growth in the first year of life. *Acta Paediatr* 1996; 85(1): 7-13.
74. Beath KJ. Infant growth modelling using a shape invariant model with random effects. *Stat Med* 2007; 26(12): 2547-64.
75. Berkey CS, Laird NM. Nonlinear growth curve analysis: estimating the population parameters. *Ann Hum Biol* 1986; 13(2): 111-28.
76. Wingerd J. The relation of growth from birth to 2 years to sex, parental size and other factors, using Rao's method of the transformed time scale. *Hum Biol* 1970; 42(1): 105-31.
77. Tanner JM. Some notes on the reporting of growth data. *Hum Biol* 1951; 23: 93-159.
78. Barrera G. Evaluación nutricional del crecimiento y del riesgo cardiovascular y Metabólico. *Bicentenario* ed. 2010, Santiago: INTA, Universidad de Chile, Universidad de las Naciones Unidas.
79. Prader A, Tanner JM. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr* 1963; 62: 646-59.
80. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev* 1997; 18(5): 646-61.
81. Williams JP. Catch-up growth. *J Embryol Exp Morphol* 1981; 65 Suppl: 89-101.
82. Darendeliler F, Coban A, Baş F, Bundak R, Dişçi R, Sükür M, Ince Z, Can G. Catch-up growth in appropriate- or small-for-gestational age preterm infants. *Turk J Pediatr* 2008; 50(3): 207-13.
83. Ong, KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(1): 30-4.
84. Kays SK, Hindmarsh P.C Catch-up growth: an overview. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3(4): 365-78.
85. Cooke RJ. Catch-up growth: implications for the preterm and term infant. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64 Suppl 1: S8-S10.

86. Adair, L.S., Filipino children exhibit catch-up growth from age 2 to 12 years. *J Nutr*, 1999. 129(6): 1140-8.
87. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*, 2000. 320(7240): 967-71.
88. Cameron N. Preece MA, Cole TJ. Catch-up growth or regression to the mean? Recovery from stunting revisited. *Am J Hum Biol* 2005; 17(4): 412-7.
89. Keijzer-Veen MG et al. A regression model with unexplained residuals was preferred in the analysis of the fetal origins of adult diseases hypothesis. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(12): 1320-4.
90. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984; 39(1): 129-35.
91. Williams SM, Goulding A. Early adiposity rebound is an important predictor of later obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(7): 1310.
92. Taylor RW, Grant AM, Goulding A, Williams SM. Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8(6): 607-12.
93. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 Suppl 4: S11-7.
94. Ohlsson C, Lorentzon M, Norjavaara E, Kindblom JM. Age at adiposity rebound is associated with fat mass in young adult males-the GOOD study. *PLoS One* 2012; 7(11): e49404.
95. Hales CN Ozanne CE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* 2003; 547(Pt 1): 5-10.
96. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003; 46(2): 190-4.
97. Early catch-up growth is a risk factor for childhood obesity. *BMJ*, 2000. 320(7240): C.
98. Bol VV et al. Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297(2): R291-9.
99. Eriksson JG et al. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3006-10.
100. Porrello ER, Widdop RE, Delbridge LM. Early origins of cardiac hypertrophy: does cardiomyocyte attrition programme for pathological 'catch-up' growth of the heart? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(11): 1358-64.
101. Min JW et al. Effect of postnatal catch-up growth on blood pressure in children at 3 years of age. *J Hum Hypertens* 2007; 21(11): 868-74.
102. Criscuolo F et al. Early nutrition and phenotypic development: 'catch-up' growth leads to elevated metabolic rate in adulthood. *Proc Biol Sci* 2008, 275(1642): 1565-70.

103. Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008, 22(1): 155-71.
104. Crowther NJ et al. Influence of catch-up growth on glucose tolerance and beta-cell function in 7-year-old children: results from the birth to twenty study. *Pediatrics* 2008, 121(6): e1715-22.
105. Persson I et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol* 1999; 150(7): 747-55.
106. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001; 107(4): E59.
107. Opdahl S et al. Association of size at birth with adolescent hormone levels, body size and age at menarche: relevance for breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 99(1): 201-206.
108. Ruder E et al. Birth characteristics and age at menarche: results from the dietary intervention study in children (DISC). *Cancer Causes & Control* 2010; 21(9): 1379-86.
109. Romundstad PR et al. Birth size in relation to age at menarche and adolescent body size: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 2003; 105(3): 400-3.
110. Zhang Z, Hartman TJ. Birth Weight Is Associated With Age at Menarche in US Girls. *Clinical Pediatrics* 2014; 53:82-85.
111. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, de Zegher F, Ibáñez L, Dunger DB. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2647-51.
112. Ucar A et al., Associations of Size at Birth and Postnatal Catch-up Growth Status With Clinical and Biomedical Characteristics in Prepubertal Girls With Precocious Adrenarche: Preliminary Results. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(8): 2878-86.
113. Ibáñez L, Francois P, de Zegher F. Precocious pubarche, dyslipidemia and low IGFBP-1 in girls: relation to reduced prenatal growth. *Pediatr Res* 1999; 46: 320-22.
114. Ibáñez L, Francois P, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 33: 3558-3662.
115. Hatch EE et al. Preterm birth, fetal growth, and age at menarche among women exposed prenatally to diethylstilbestrol (DES). *Reproductive Toxicology* 2010; 31(2): 151-57.
116. Hernandez MI, Mericq V. Impact of being born small for gestational age on onset and progression of puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 22(3): 463-76.
117. Mesa JM, Araújo C, Horta BL, Gigante DP. Growth patterns in early childhood and the onset of menarche before age twelve. *Rev Saude Publica* 2010; 44(2): 249-60.
118. Ong KK, Emmett P, Northstone K, Golding J, Rogers I, Ness AR, Wells JC, Dunger DB. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1527-32.
119. Terry MB et al. Birth weight, postnatal growth, and age at menarche. *Am J Epidemiol* 2009; 170(1): 72-9.

120. dos Santos Silva I, De Stavola BL, Mann V, Kuh D, Hardy R, Wadsworth ME. Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche. *Int J Epidemiol* 2002; 31(2): 405-12.
121. Tam CS, de Zegher F, Garnett SP, Baur LA, Cowell CT. Opposing influences of prenatal and postnatal growth on the timing of menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4369-73.
122. Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Hickey M.. Age at menarche: Influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 46-50.
123. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 987-97.
124. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004; 47(6): 1064-70.
125. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhave S et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 1999; 48(12): 2422-9.
126. Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization early after menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2004; 144(1): 23-9.
127. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991; 156: 38-50; discussion 50-5.
128. Lejarraga H. Growth in Infancy and Childhood: A Pediatric Approach, in *Human Growth and Development*, N. Cameron, Editor. 2002, Elsevier Science Company: San Diego, California. 12-22.
129. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics* 2006; 1(2): 76-80.
130. Holliday R. Epigenetics: an overview. *Dev Genet* 1994; 15(6): 453-7.
131. Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *JAMA* 2008; 299(11): 1345-50.
132. Gluckman, PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol* 2005; 20(10): 527-33.
133. Gluckman PD, Hanson MA. Metabolic disease: evolutionary, developmental and transgenerational influences. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2005; 55: 17-27.
134. Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The Thrifty Phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabet Med* 1997; 14(3): 189-95.
135. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*, 2001. 60: 5-20.
136. Vaag AA et al. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia* 2012; 55(8): 2085-8.
137. Gluckman PD, Hanson MA. *Developmental Origins of health and Disease*. 2 ed. 2007, Cambridge University Press: New York. 519.
138. Kaltiala-Heino R, Kosunen E, Rimpela M. Pubertal timing, sexual behaviour and self-reported depression in middle adolescence. *J Adolesc*, 2003. 26(5): 531-45.

139. Kaltiala-Heino R et al. Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Soc Sci Med* 2003; 57(6): 1055-64.
140. Kaltiala-Heino R et al. Early puberty and early sexual activity are associated with bulimic-type eating pathology in middle adolescence. *J Adolesc Health* 2001; 28(4): 346-52.
141. Szot Meza J. La transición demográfico-epidemiológica en Chile, 1960-2001. *Revista Española de Salud Pública* 2003; 77: 605-13.
142. Albala, C. and F. Vio, Epidemiological transition in Latin America: The case of Chile. *Public Health*, 1995. 109(6): 431-42.
143. Maisonet M et al. Role of Prenatal Characteristics and Early Growth on Pubertal Attainment of British Girls. *Pediatrics* 2010; 126(3): e591-e600.
144. Wang Y, Dinse GE, Rogan WJ. Birth weight, early weight gain and pubertal maturation: a longitudinal study. *Pediatr Obes* 2012; 7(2): 101-9.
145. Araneda J, Amigo H, Bustos P. [Eating characteristics of Chilean indigenous and non-indigenous adolescent girls]. *Arch Latinoam Nutr* 2010; 60(1): 30-5.
146. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systematic review. *Obes Rev* 2005; 6(2): 143-54.
147. Kain J et al. Accelerated growth in early life and obesity in preschool Chilean children. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(8): 1603-8.
148. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013; 8(1): 115.
149. Mumby HS, Elks SE, Li S et al. Mendelian Randomisation Study of Childhood BMI and Early Menarche. *Journal of Obesity* 2011; 2011:1-6.
150. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1(4): 164-74.
151. Gaete V, Codner D. Adelanto de la pubertad en Chile y el mundo. *Rev. chil. pediatr* 2006; 77(5): 456-65.
152. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(1): 7-12.
153. Gluckman PD, Manson MA. Changing times: the evolution of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 26-31.
154. Gillette MT, Folinsbee KE. Early menarche as an alternative reproductive tactic in human females: an evolutionary approach to reproductive health issues. *Evol Psychol* 2012; 10(5): 830-41.
155. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ* 1999; 319(7204): 245-9.
156. Adair LS, Fall CH, Osmond C, Stein AD, Martorell R et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet* 2013; 382(9891): 525-34.
157. Freedman DS et al., Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002; 110(4): e43.

# ANEXOS

**ANEXO A: Acta de aprobación del Comité de Ética de la investigación**



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS 1513**

SANTIAGO,  
**18 JUL. 2005**

Señor  
**Dr. Hugo Amigo C.**  
Depto. de Nutrición  
Facultad de Medicina  
Presente

Estimado Dr. Amigo:

El Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos, en la sesión del día Martes 12 de Julio, ha revisado su Proyecto "**Características del crecimiento durante la adolescencia. Un estudio epidemiológico interétnico**"; fue aprobado y sugiere que se coloque título del trabajo en el encabezado del consentimiento informado.

Le saluda muy atentamente a Ud.,

  
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS  
**DR. ALEJANDRO GOIC G.**  
PRESIDENTE

AGG/slm ✓

2005-30



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS**

## **ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO**

FECHA: JULIO 12 DE 2005

**PROYECTO: "CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO DURANTE LA ADOLESCENCIA. UN ESTUDIO EPODEMIOLÓGICO INTERÉTNICO".**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. HUGO AMIGO CARTAGENA**

**INSTITUCIÓN:** DEPTO. DE NUTRICIÓN. FACULTAD DE MEDICINA,  
UNIVERSIDAD DE CHILE.

El proyecto ha sido analizado a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de la Guía Internacional de Etica para la Investigación Biomédica que involucra sujetos humanos CIOMS 1992, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Sobre la base de la información proporcionada en el texto del proyecto el Comité de Etica de la Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de consentimiento informado en su versión de noviembre 2004.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS**

**INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN  
EN SERES HUMANOS**

<b>NOMBRE</b>	<b>CARGO</b>	<b>RELACIÓN CON LA INSTITUCIÓN</b>
Dr. Alejandro Goic	Presidente	Sí
Dra. Colomba Norero	Miembro	Sí
Dr. Miguel O'Ryan	Miembro	Sí
Sra. Marianne Gaudlitz	Miembro	Sí
Sra. Macarena Valdés	Miembro	Sí
Dr. Julio Pallavicini	Miembro	Sí
Dr. Leandro Biagini	Miembro	Sí
Dr. Hugo Amigo	Miembro	Sí

  
UNIVERSIDAD DE CHILE  
COMITE DE ÉTICA  
PARA INVESTIGACION  
EN SERES HUMANOS  
DR. ALEJANDRO GOIC G.  
PRESIDENTE

2005-30

AGG/slm.

## ANEXO B: Análisis exploratorio de datos

Tabla B.1. Correlación parcial\* del peso en gramos a edades bimensuales

Edad en meses	Al nacer	2	4	6	8	9
Al nacer	1					
2	0,55	1				
4	0,36	0,80	1			
6	0,31	0,65	0,87	1		
8	0,35	0,57	0,77	0,89	1	
9	0,35	0,50	0,72	0,83	0,91	1
12	0,27	0,44	0,64	0,75	0,82	0,93

\*Coeficiente de correlación de Pearson,  $p$ -value <0,001 para todos los casos

Tabla B.2 Correlación parcial\* del peso en gramos a edades trimestrales

Edad en meses	Al nacer	3	6	9
Al nacer	1,00			
3	0,38	1,00		
6	0,31	0,79	1,00	
9	0,34	0,66	0,85	1,00
12	0,27	0,55	0,75	0,88

\*Coeficiente de correlación de Pearson,  $p$ -value <0,001 para todos los casos

Tabla B.3. Correlación parcial\* y  $p$ -value del peso en gramos a edades trimestrales con la ganancia de peso no condicional.

Periodo/edad en meses	Nacer	3	6	9
0 a 3 m $p$ -value	-0,52 <0,01			
3 a 6 m $p$ -value	-0,10 0,098	-0,43 <0,01		
6 a 9 m $p$ -value	0,04 0,527	-0,24 <0,01	-0,33 <0,01	
9 a 12 m $p$ -value	-0,15 0,029	-0,26 <0,01	-0,24 <0,01	-0,28 <0,01

\*Coeficiente de correlación de Pearson  
SDS: Standard Deviation Score

Tabla B.4. Correlación parcial\* del peso a edades trimestrales con la ganancia de peso condicional

Periodo/edad en meses	Nacer	3 m	6 m	9 m
<b>0 a 3 m</b> <i>p-value</i>	-0,01 <i>1,000</i>			
<b>3 a 6 m</b> <i>p-value</i>	0,06 <i>0,344</i>	<i>1.000</i>		
<b>6 a 9 m</b> <i>p-value</i>	0,15 <i>0,013</i>	0,01 <i>0,858</i>	<i>1,000</i>	
<b>9 a 12 m</b> <i>p-value</i>	-0,05 <i>0,485</i>	-0,09 <i>0,188</i>	-0,01 <i>0,883</i>	0,00 <i>1,000</i>

\*Coeficiente de correlación de Pearson

SDS: Standard Deviation Score

En la tabla B.5, se detalla la frecuencia y porcentaje de valores registrados y faltantes desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad. De la población inicialmente elegible (300), el 94,7 % contaban además con registro de peso y longitud al nacer, 72% y 82% contaban con registros a las edades puntuales de 1 y 2 meses; 79,3% a la edad de 4 meses, 72,7% a los 6 meses y un 76% a la edad de 12 meses. En consecuencia, el mayor (> 50%) porcentaje de registros faltantes ocurren a las edades puntuales de 3, 5, 7, 9, 10 y 11 meses (Tabla B.5 y Gráfico B.1).

En el gráfico B.2 se muestra la distribución de valores registrados de peso a edades intermedias. Se puede observar que existe un porcentaje menor al 10% de registros de peso en edades anteriores o posteriores a la edad mensual cumplida, este porcentaje de registros tiende a ser menor a medida que aumenta la edad en meses (Gráfico B.2).

Tabla B.5. Magnitud de registro y faltantes de peso desde el nacimiento y mensualmente hasta los 12 meses de edad sobre la población inicialmente elegible (N=300)

Edad en meses	Registrados		Faltantes	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Al nacer	284	94,7	16	5,3
1	217	72,3	83	27,7
2	246	82,0	54	18,0
3	137	45,7	163	54,3
4	238	79,3	62	20,7
5	92	30,7	208	69,3
6	218	72,7	82	27,3
7	77	25,7	223	74,3
8	155	51,7	145	48,3
9	125	41,7	175	58,3
10	137	45,7	163	54,3
11	70	23,3	230	76,7
12	228	76,0	72	24,0

Gráfico B.1. Distribución del porcentaje de datos de peso registrados y faltantes, a edad específicas mensuales, de una población inicialmente elegible (N=300)

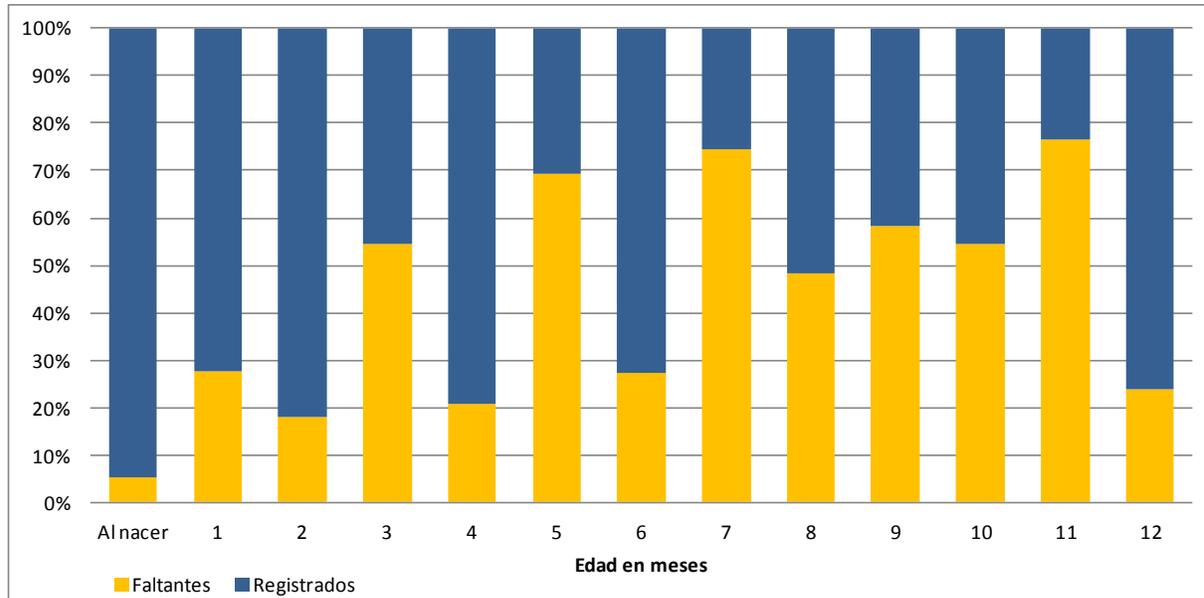
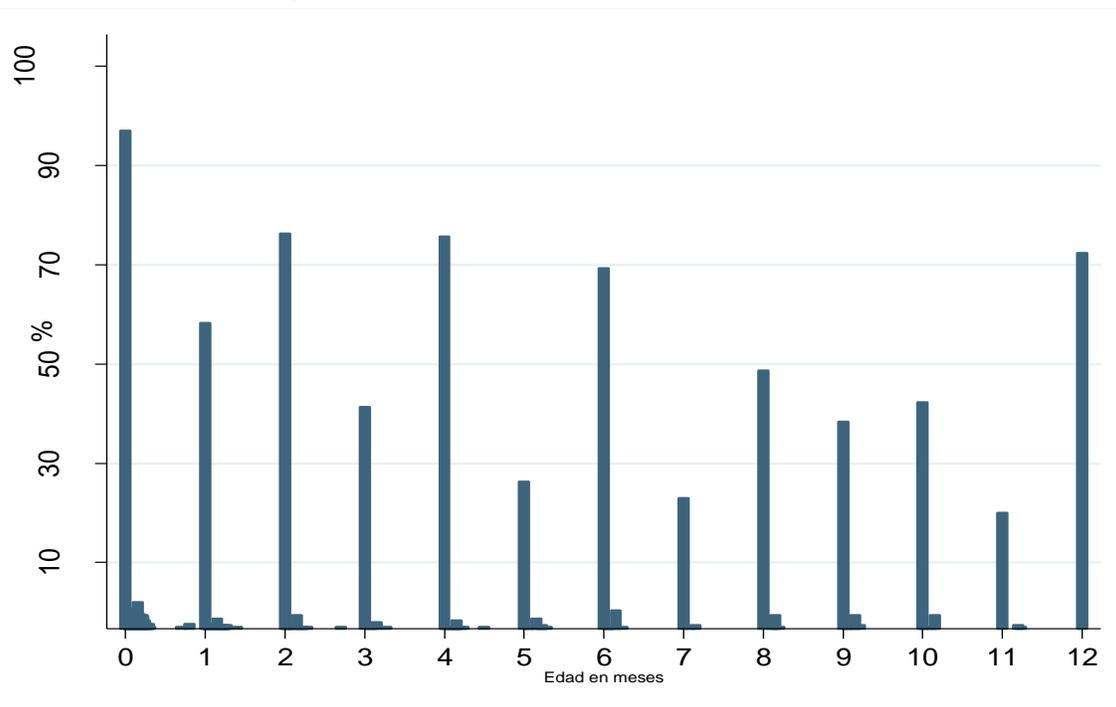


Gráfico B.2. Distribución del porcentaje de datos de peso registrados, a edad intermedias, de una población inicialmente elegible (N=300)



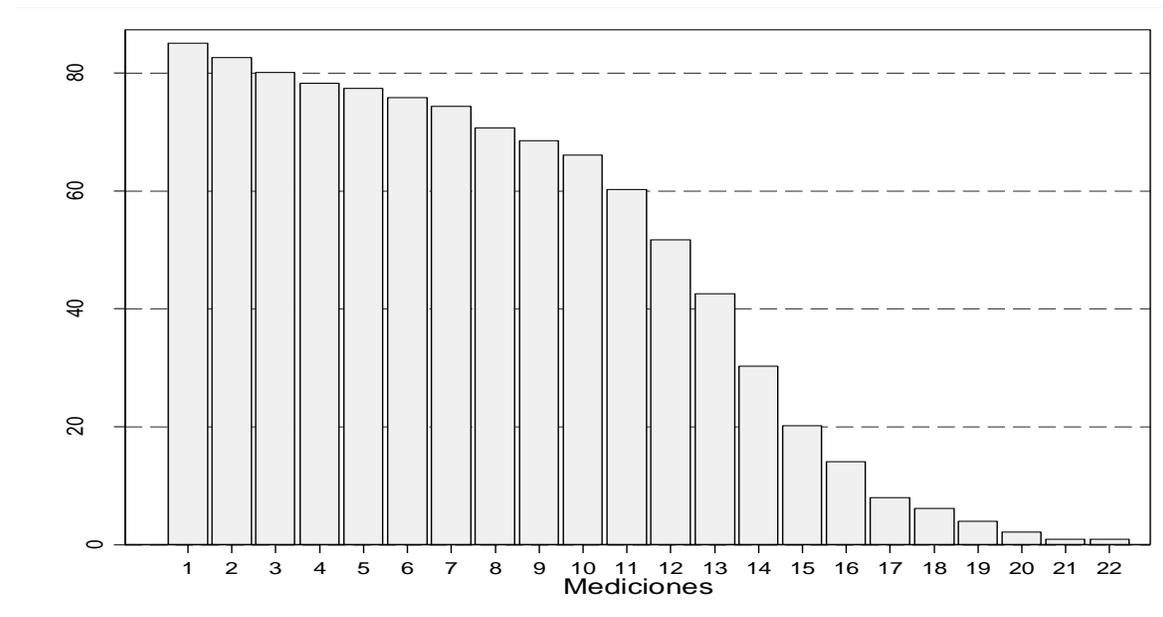
En la figura B.1, se muestra el ejemplo de 12 observaciones tomadas al azar del total de la población de estudio, donde el "1" en la figura indica que el valor a determinada edad está registrado y "0" que el valor es faltante. Al ordenar esta muestra y explorar el posible patrón de los valores faltantes del peso, se puede apreciar que los registros "0" presentan un patrón escalonado que tiende a incrementar a medida que avanza la edad, en algunos casos estas ausencias son aleatorias, es decir no siguen una forma arbitraria. En el gráfico B.3 se puede observar la distribución de los datos registrados según el número de controles en consultorio.

Figura B.1. Ejemplo de patrón de valores faltantes de peso en 12 observaciones del total de la población de estudio.

Sujeto	Al nacer	2m	3m	6m	9m	12m
15	1	1	1	1	1	0
8	1	1	1	1	1	0
7	1	1	1	1	0	1
14	1	1	1	1	0	0
9	1	1	1	0	0	1
13	1	1	1	0	0	0
16	1	1	1	0	1	0
17	1	1	0	0	0	0
11	1	1	0	0	0	0
18	1	0	1	0	0	0
10	1	0	0	0	0	0
12	1	0	0	0	0	0

Donde 1: valor registrado y 0: Valor faltante

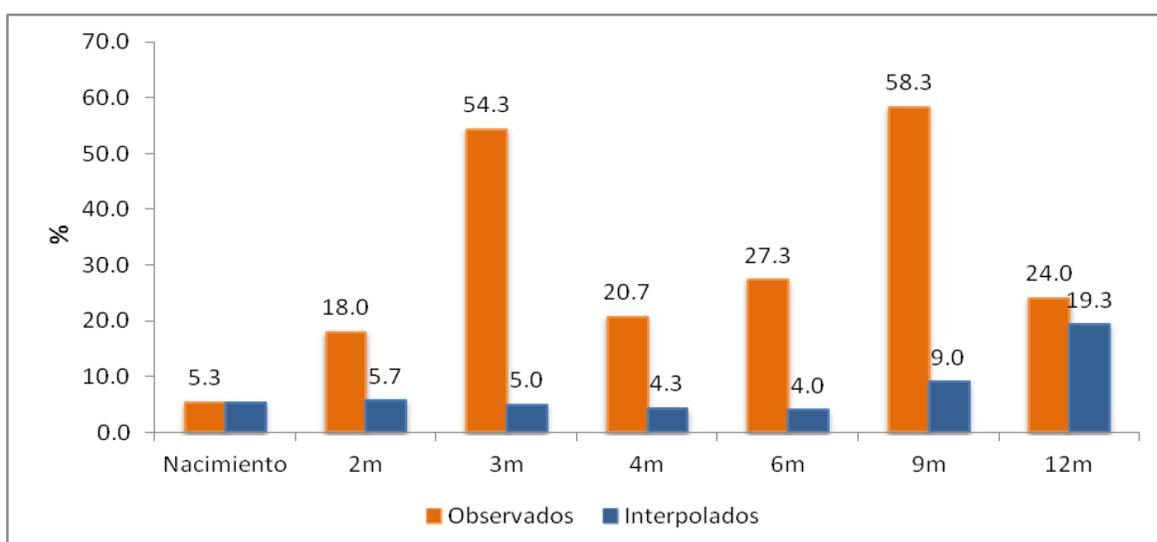
Gráfico B.3. Distribución del porcentaje de datos de peso registrados según el número máximo de controles



Todo esto sugiere que el patrón de los valores faltantes en la exposición, es de carácter monótono cuyo mecanismo está relacionado a la edad, número de controles y azar. Bajo la premisa que los valores faltante no son completamente al azar pero que tampoco pudiesen estar condicionados por información relevante para la asociación de estudio, y son más

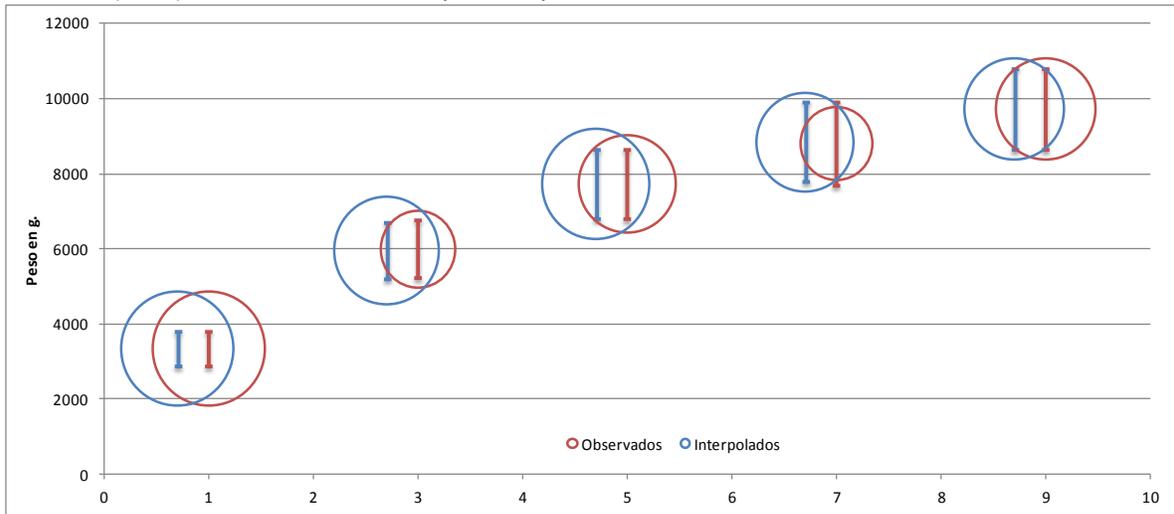
datos faltantes por azar, se procedió a un método de imputación longitudinal simple, que permita recuperar al máximo la información antropométrica en base a la información antropométrica a edades anteriores y posteriores. Para esto se usó el método de la interpolación cúbica por cada observación. En el gráfico B.4 se muestran la magnitud de valores faltantes después de la interpolación a edades puntuales bimensuales. A los 3 meses de edad, el porcentaje de registros ausentes era del 54%, después de la imputación éste bajo a un 5%; a los 6 meses de edad el porcentaje de valores faltantes bajo de un 58% a un 4% de 24%, a un 19% a los 12 meses de edad.

**Gráfico B.4. Magnitud de valores faltantes en los datos observado e interpolados**



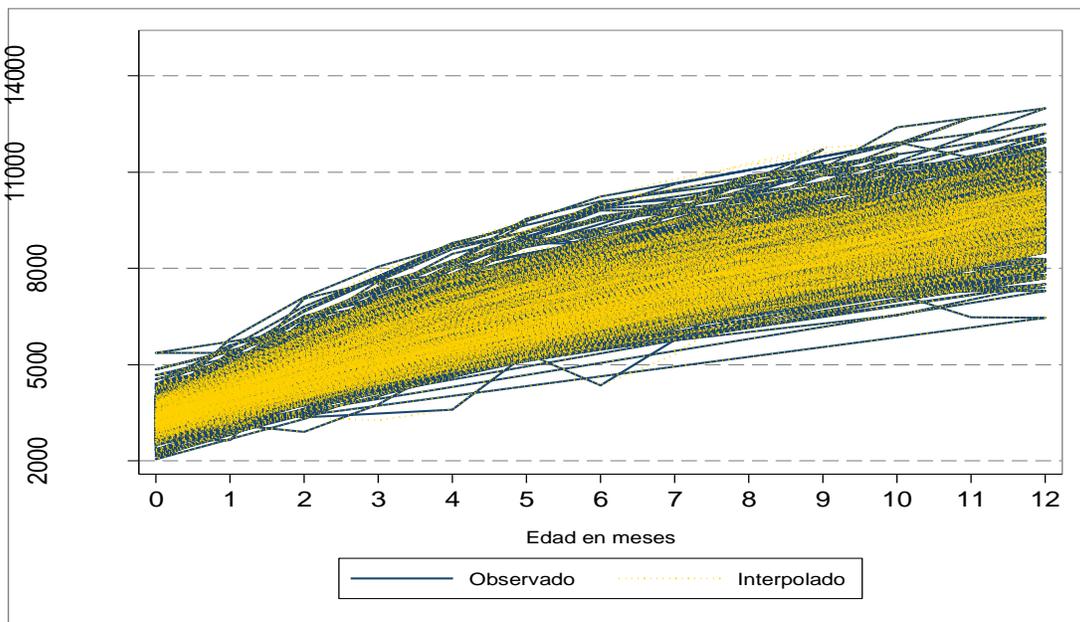
Como análisis de sensibilidad se comparó la variabilidad y el grado de ajuste de los datos observados e interpolados. En el gráfico B.5, se compara las desviaciones estándar de los valores de peso observados versus los comparados y además la magnitud de valores faltantes expresados por el diámetro del círculo. En el caso del peso a los 3 meses de edad, se puede observar que la magnitud de valores faltantes, disminuye después de la interpolación y la que las desviaciones estándar de los valores interpolados versus observados son similares, de forma similar ocurre en edades posteriores.

Gráfico B.5 Comparación de la magnitud de valores faltantes (diámetros del círculo) y desviación estándar (línea) entre los valores interpolados y observados



Para evaluar el grado de ajuste de los valores interpolados con los observados, se estimaron las curvas de crecimiento por cada sujeto, expresado en curvas amarillas en el gráfico B.6. El grado de ajuste se midió con el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) el cual fue de del 87% para el caso del peso y de 90% para el caso de la longitud.

Gráfico B.6. Interpolación cúbica individual (*spline*) de valores faltantes (amarillo) versus valores observados (azul),  $R^2=87\%$



## ANEXO C. Edad de la menarquia

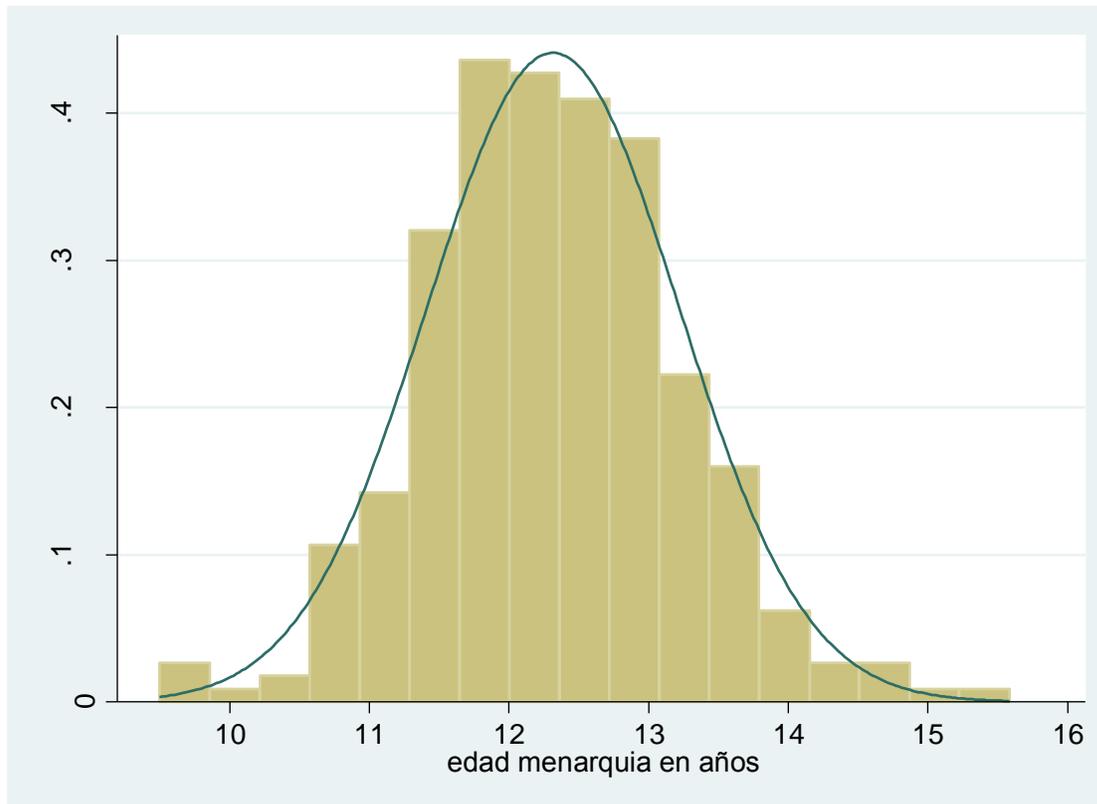
### Salida C.1. Distribución de la edad de la menarquia en años

Percentiles		Smallest		
1%	10.16667	9.5		
5%	10.83333	9.75		
10%	11.25	9.75	Obs	314
25%	11.66667	10.16667	Sum of Wgt.	314
50%	12.33333		Mean	12.31582
		Largest	Std. Dev.	.9048901
75%	12.83333	14.58333		
90%	13.5	14.83333	Variance	.818826
95%	13.75	14.91667	Skewness	.1457461
99%	14.58333	15.58333	Kurtosis	3.638765

### Salida C.2. Prueba de Shapiro Wilk para la edad de la menarquia

Shapiro-Wilk W test for normal data					
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
Menarquia	314	0.99444	1.234	0.495	0.31022

### Gráficos C.1. Histograma de la edad de la menarquia



#### **ANEXO D: Estimación de la ganancia de peso y crecimiento en longitud**

Para estimar las velocidades de ganancia de peso y crecimiento, se tomaron en cuenta todas las observaciones con a lo menos una medición antropométrica, durante la infancia antropométrica al nacer (n=315). La media de mediciones de peso y longitud por observación fue 9,5 y 10,7 respectivamente. La bondad de ajuste ( $R^2$ ) de las velocidades estimadas con las observadas, fue del 87,1% para el peso y de 89,5% para la longitud. El peso ganado estimado a los 6 y 12 meses de edad fue de 7.733 y 9.683,5 gramos (gr). El peso en gramos y longitud en centímetros desde el nacimiento y de forma mensual hasta los 12 meses de edad, se detallan en las tablas D.1 y D.2 respectivamente y se despliegan en forma comparativa gráfica con los valores de las tablas de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007 en gráfico D.1 y D.2.

Tabla D1, Peso en gramos, ganancia acumulada y velocidad de ganancias de peso a edades mensuales observados y estimados en la población de estudio y valores de referencia de la Organización Mundial de la salud 2007 (OMS),

Edad en meses	Peso <sup>‡</sup> en gramos por edad en meses			Ganancia acumulada mensual de peso <sup>‡</sup> en gramos				Velocidad mensual de ganancia de peso <sup>‡</sup> en gramos		
	Observado	OMS <sup>†</sup>	Estimado* ( EE )	Observada	OMS <sup>†</sup>	Estimado* (IC 95%)	Observada	OMS <sup>†</sup>	Estimada <sup>¶</sup>	
Nacimient										
o	3357,5	3200	3376,4 ( 48,8 )							
1	3494,3	4200	4140,3 ( 45,7 )	136,8	1000	763,9 ( 674,4 - 853,6 )	136,8	1000	763,9	
2	4102,2	5100	5125,4 ( 41,5 )	744,7	1900	1749 ( 1667,6 - 1830,1 )	607,9	900	985,1	
3	4616,9	5800	5959,6 ( 41,2 )	1259,4	2600	2583,2 ( 2502,5 - 2663,9 )	514,7	700	834,2	
4	5100,9	6400	6668,1 ( 40,7 )	1743,4	3200	3291,7 ( 3211,9 - 3371,5 )	484	600	708,5	
5	5541,6	6900	7246,2 ( 40,8 )	2184,1	3700	3869,8 ( 3789,9 - 3949,8 )	440,7	500	578,1	
6	5942,3	7300	7733 ( 40,7 )	2584,8	4100	4356,6 ( 4276,7 - 4436,4 )	400,7	400	486,8	
7	6315,8	7600	8151,2 ( 41,4 )	2958,3	4400	4774,8 ( 4693,6 - 4855,9 )	373,5	300	418,2	
8	6652,6	7900	8512,4 ( 41,4 )	3295,1	4700	5136 ( 5054,8 - 5217 )	336,8	300	361,2	
9	6954,8	8200	8860,9 ( 43,3 )	3597,3	5000	5484,5 ( 5399,7 - 5569,3 )	302,2	300	348,5	
10	7242	8500	9112,9 ( 48,6 )	3884,5	5300	5736,5 ( 5641,2 - 5831,8 )	287,2	300	252	
11	7489,8	8700	9303,5 ( 65,3 )	4132,3	5500	5927,1 ( 5799,1 - 6055,2 )	247,8	200	190,6	
12	7725,6	8900	9683,5 ( 42,7 )	4368,1	5700	6307,1 ( 6223,3 - 6390,9 )	235,8	200	380	

Mediciones de peso: 2998 (min:1, max:13)

Observaciones=315

Media de mediciones por observación: 9,5

Bondad de ajuste del peso estimado con el observado (R<sup>2</sup>): 87,1%

EE: Error estándar

IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%

<sup>†</sup>Percentil 50 de tablas de referencia de Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007,

<sup>‡</sup> Expresado en media aritmética

\* Coeficiente  $\beta$  estimado a través modelo de efectos mixtos con intercepto aleatorio y pendiente fija,

<sup>¶</sup> Diferencia de coeficientes  $\beta$ 's

Tabla D1. Longitud en centímetros, crecimiento acumulada y velocidad de crecimiento a edades mensuales observados y estimados en la población de estudio y valores de referencia de la Organización Mundial de la salud 2007 (OMS)

Edad en meses	Longitud <sup>‡</sup> en centímetros por edad en meses			Crecimiento <sup>‡</sup> acumulado mensual en centímetros				Velocidad mensual de crecimiento <sup>‡</sup> en centímetros		
	Observado	OMS <sup>†</sup>	Estimado* ( EE )	Observada	OMS <sup>†</sup>	Estimada* (IC 95%)	Observada	OMS <sup>†</sup>	Estimada <sup>¶</sup>	
Nacimiento										
0	49,5	49,1	49,5 ( 0,14 )							
1	52,7	53,7	52,7 ( 0,13 )	3,3	4,6	3,2 ( 2,8965 3,4083 )	3,3	4,6	3,2	
2	56,1	57,1	56,1 ( 0,13 )	6,6	8	6,5 ( 6,3001 6,7993 )	3,3	3,4	3,4	
3	58,9	59,8	58,9 ( 0,13 )	9,4	10,7	9,4 ( 9,1429 9,6427 )	2,8	2,7	2,8	
4	61,5	62,1	61,5 ( 0,13 )	12,0	13	11,9 ( 11,696 12,195 )	2,6	2,3	2,6	
5	63,4	64	63,4 ( 0,13 )	14,0	14,9	13,9 ( 13,655 14,152 )	1,9	1,9	2,0	
6	65,0	65,7	65,0 ( 0,13 )	15,5	16,6	15,5 ( 15,212 15,708 )	1,5	1,7	1,6	
7	66,6	67,3	66,5 ( 0,13 )	17,1	18,2	17,0 ( 16,737 17,238 )	1,6	1,6	1,5	
8	68,0	68,7	68,0 ( 0,13 )	18,5	19,6	18,5 ( 18,213 18,714 )	1,5	1,4	1,5	
9	69,4	70,1	69,3 ( 0,13 )	19,9	21	19,8 ( 19,532 20,036 )	1,3	1,4	1,3	
10	70,7	71,5	70,6 ( 0,13 )	21,3	22,4	21,1 ( 20,834 21,352 )	1,4	1,4	1,3	
11	72,0	72,8	71,8 ( 0,14 )	22,5	23,7	22,3 ( 22,051 22,586 )	1,3	1,3	1,2	
12	73,2	74	73,1 ( 0,14 )	23,8	24,9	23,5 ( 23,262 23,801 )	1,2	1,2	1,2	

Mediciones de longitud: 3384 (min:1, max:13)

Observaciones=315

Media de mediciones por observación: 10,7

Bondad de ajuste de longitud estimada con observado (R<sup>2</sup>): 89,5%

EE: Error estándar

IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%

<sup>†</sup>Percentil 50 de tablas de referencia de Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007,

<sup>‡</sup> Expresado en media aritmética

\* Coeficiente  $\beta$  estimado a través modelo de efectos mixtos con intercepto aleatorio y pendiente fija,

<sup>¶</sup> Diferencia de coeficientes  $\beta$ 's

Gráfico D.1. Comparación de la ganancia de peso en gramos con los valores de referencia de la Organización Mundial de la Salud 2007 (OMS)

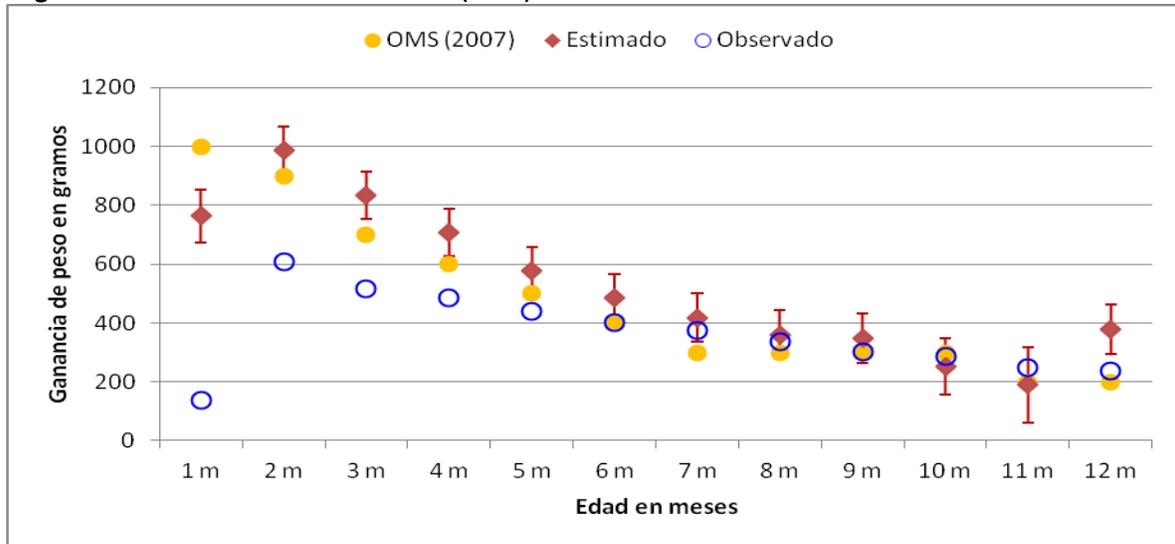
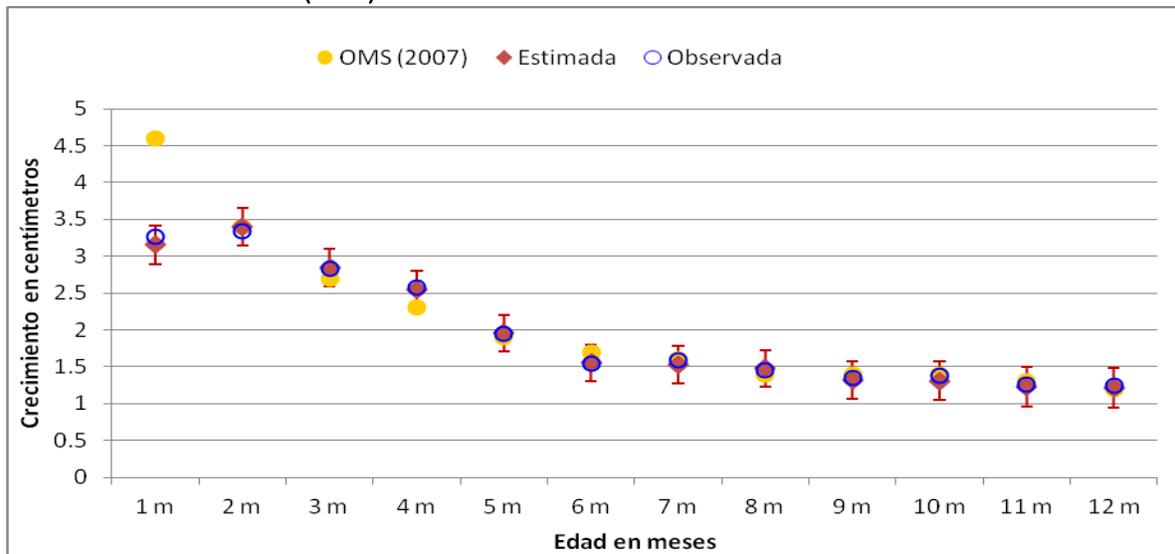


Gráfico D.1. Comparación del crecimiento en longitud con los valores de referencia de la Organización Mundial de la Salud 2007 (OMS)



En la tabla D.3 y gráficos D.2 y D.3, se detallan y muestran de forma comparativa, las ganancias de peso y longitud cruda y condicional con sus respectivos intervalos del confianza al 95% (IC95%), todo expresado puntajes estandarizados (SDS).

Tabla D.3. Ganancias de peso y longitud en cruda y condicional por periodos de edad

Ganancia de peso SDS cruda	n	Media	EE	IC95%	
0 a 3 m	274	-0,18	0,07	-0,31	a -0,04
3 a 6 m	279	0,32	0,04	0,24	a 0,40
6 a 9 m	237	0,04	0,03	-0,02	a 0,10
9 a 12 m	237	0,04	0,03	-0,02	a 0,10
<b>Ganancia de peso SDS condicional</b>					
0 a 3 m	297	0,06	0,02	0,01	a 0,10
3 a 6 m	285	0,40	0,04	0,31	a 0,49
6 a 9 m	288	0,54	0,05	0,45	a 0,63
9 a 12 m	273	0,60	0,05	0,50	a 0,69
<b>Crecimiento en longitud SDS cruda</b>					
0 a 3 m	259	-0,59	0,08	-0,74	a -0,44
3 a 6 m	267	0,08	0,06	-0,03	a 0,19
6 a 9 m	259	-0,01	0,05	-0,11	a 0,08
9 a 12 m	217	-0,02	0,05	-0,12	a 0,08
<b>Crecimiento de longitud SDS condicional</b>					
0 a 3 m	277	-0,42	0,03	-0,47	a -0,37
3 a 6 m	271	-0,33	0,05	-0,42	a -0,24
6 a 9 m	278	-0,34	0,04	-0,43	a -0,25
9 a 12 m	263	-0,33	0,05	-0,43	a -0,23

EE: Error Estándar. SDS: Standard Deviation Score

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

Gráfico D.2. Comparación de la ganancia de peso cruda y condicional por periodos de edad

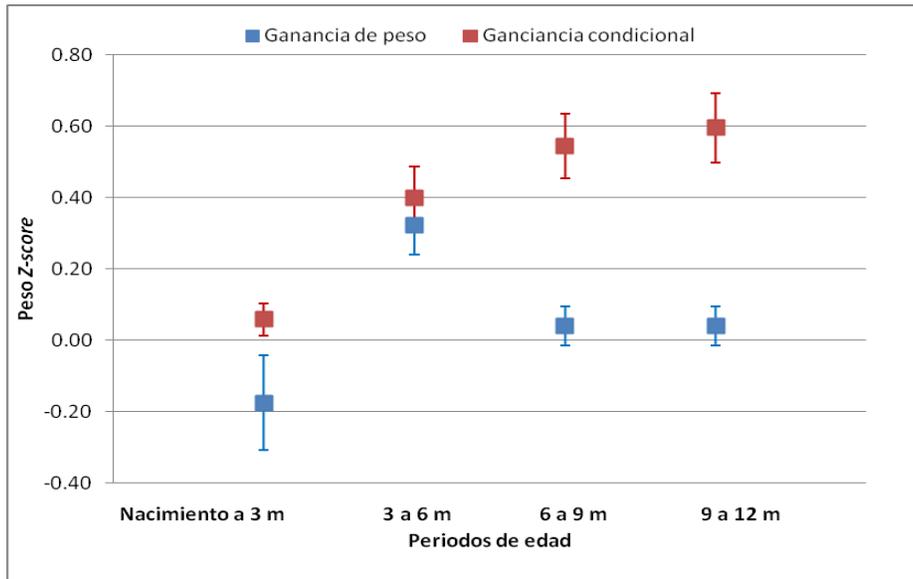


Gráfico D.3. Comparación del crecimiento en longitud crud0 y condicional por periodos de edad

