

**CAMBIOS DE MENARQUIA Y APROXIMACIÓN AL RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN MUJERES QUE ASISTEN AL INSTITUTO DE  
ENDOCRINOLOGÍA - BOGOTÁ**



**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**2017**

**CAMBIOS DE MENARQUIA Y APROXIMACIÓN AL RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN MUJERES QUE ASISTEN AL INSTITUTO DE  
ENDOCRINOLOGÍA - BOGOTÁ**

**Laura Cristina Montoya Hurtado**

**María Fernanda Barrero Farfán**

Investigadores

Trabajo de grado para obtener el título de Especialista en Ginecología y obstetricia

Asesor temático

Eric Hernández

Asesor Epidemiológico

José Antonio de la Hoz

**ESPECIALIZACIÓN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
BOGOTÁ, D.C  
OCTUBRE 2017**

## **AUTORES**

**Dra. Laura Cristina Montoya Hurtado**

Residente Ginecología y Obstetricia

E-mail: [laura.montoya@urosario.edu.co](mailto:laura.montoya@urosario.edu.co)

**Dra. María Fernanda Barrero Farfán**

Residente Ginecología y Obstetricia

E-mail: [maria.barrero@urosario.edu.co](mailto:maria.barrero@urosario.edu.co)

### **ASESOR TEMATICO**

**DR. ERIC HERNANDEZ**

Médico internista – especialista en endocrinología.

### **ASESOR EPIDEMIOLÓGICO**

**JOSÉ ANTONIO DE LA HOZ**

Médico, Magíster en Epidemiología

## **INSTITUCIONES PARTICIPANTES**

Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Centro de endocrinología ENDOCARE

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## **INDICE DE CONTENIDO**

### RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
  - 2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION
  - 2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACION SECUNDARIA
3. JUSTIFICACIÓN
4. OBJETIVOS
  - 4.1 Objetivo general
  - 4.2 Objetivos específicos
5. MARCO TEORICO
6. METODOLOGÍA
  - 6.1 Diseño
  - 6.2 Población objeto
  - 6.3 Muestra y muestreo
  - 6.4 Criterios de selección
    - 6.4.1 Criterios de inclusión
    - 6.4.2 Criterios de exclusión
  - 6.5 TECNICAS DE RECOLECCION
    - 6.5.1 Instrumentos
    - 6.5.2 Trabajo de Campo
7. VARIABLES
8. CALIDAD DE DATOS
9. CONTROL DE SESGOS
10. PLAN DE ANALISIS
11. ASPECTOS ETICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD
12. PRESUPUESTO GENERAL
  - 12.1 presupuesto personal
13. CRONOGRAMA
14. RESULTADOS
15. DISCUSIÓN
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## Tabla de contenido figuras y tablas

### Figuras

1. Figura 1. Disminución por década - Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey – pagina 11.
2. Figura 2. Para el desarrollo de las mamas, las etapas de Tanner – página 26
3. Figura 3. Las etapas del vello púbico – Pagina 27
4. Figura 4. se muestra con a medida del tiempo en estos países han presentado tendencia hacia la reducción de la edad de la menarquia y la pubertad hasta 1960 donde se detuvo y se ha mantenido estable – Pagina 27.
5. Figura 5 Diagnóstico inicial en síndrome coronario agudo (SCA) probable – Pagina 36.
6. Figura 6. Boxplot distribución de edad de las participantes - Pagina 51.
7. Figura 7. Presentación de edad de menarquia – Pagina 52.
8. Figura 8. Variación en la edad de menarquia de acuerdo al nacimiento- Pagina 54.
9. Figura 9. Variación en la edad de menarquia de acuerdo a las primeras décadas evaluadas, respecto a las últimas. Pagina 55.
10. Figura 10. Comparación cambios por década de Estados Unidos, Europa y el primer estudio reportado- Pagina 56.
11. Figura 11. Comparación cambios por década de Estados Unidos, Europa, primer estudio reportado, y nuestros resultados – pagina 56.
12. Figura 12. Comparación del comportamiento de la menarquia en el mundo respecto al presente estudio \* Resultados presente estudio – Pagina 57.
13. Figura 13. Resultados de encuesta Nacional De Situación Nutricional (ENSIN) La ENSIN 2015 - Pagina 61.

### Tabla

1. Tabla 1. Factores implicados en la inducción de la generación de pulsos de GnRH en la pubertad página 22.
2. Tabla 2 Frecuencia de patologías endocrinológicas, factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares- Pagina 52.
3. Tabla 3. Edad de presentación de menarquia de acuerdo a la década de nacimiento – Pagina 53.
4. Tabla 4. Distribución de menarquia de acuerdo a la década de nacimiento- Pagina 55.
5. Tabla 5. Relación entre edad de menarquia y factores de riesgo metabólicos- Pagina 58.
6. Tabla 6. Relación entre la categoría de menarquia y factores de riesgo metabólicos – Pagina 58.

## **Título**

CAMBIOS DE MENARQUIA Y APROXIMACIÓN AL RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES QUE ASISTEN AL INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGÍA - BOGOTÁ

## **Resumen**

La menarquia es un evento importante en la vida de todas las mujeres, demarca cultural y fisiológicamente la transición hacia una vida reproductiva, sin embargo puede variar significativamente por factores biológicos, dados inicialmente por la genética, y posteriormente por otros factores variables como el peso corporal, nutrición y factores ambientales; a saber estrato socioeconómico, clima, etnias, entre otros. Estudios a nivel mundial han determinado un adelanto de la edad de presentación: noruegos, finlandeses y norteamericanos observaron un adelanto de la menarquia en 0,3 años por cada década<sup>22</sup>. En Colombia, solo se cuenta con un estudio titulado Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey que examina la tendencia y hace una correlación sociodemográfica de la edad de la menarquia de las niñas colombianas. Donde se concluyó que había una disminución de aproximadamente 0,54 años / década ( $P < 0,001$ ); Sin embargo, solo se utilizó 1 década (1992- 2000) para la comparación, y todas eran mujeres adolescentes<sup>11</sup>. Es además conocido que la mujer con el transcurso de la edad y sobre todo después de los 45 años, tiene mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y en algunos estudios se ha logrado ver que la presentación temprana de la menarquia hace parte de esos factores de riesgo. Un estudio británico, de la Universidad de Cambridge, muestra que las mujeres que tienen la menarquia antes de los 12 años presentan mayor riesgo a lo largo de su vida de experimentar un infarto de miocardio o evento isquémico cerebral. Además tienen un riesgo mayor de muerte del 22 % por todas las causas, del 28 % en enfermedad cardiovascular y 25 % de cáncer <sup>20, 21</sup>.

**Objetivo:** Establecer la variación en la edad de la menarquia en los últimos 60 años y explorar el riesgo cardiovascular asociado a la menarquia en mujeres mayores de 45 años.

**Metodología** Estudio exploratorio de corte transversal con componente analítico de pacientes que asisten al Instituto de Endocrinología Endocare en Bogotá, se incluirán mujeres nacidas en Colombia entre los años 1947 a 2010, agrupándolas por décadas y seleccionando según la muestra de manera aleatoria. Se extrajeron de la historia clínica la edad de la menarquia y búsqueda de las variables propuestas para cumplir los objetivos. La información fue exportada al software estadístico Stata V12 ® donde se realizaron los análisis estadísticos.

**Resultados:** En el grupo de pacientes estudiadas se evidenció una diferencia significativa en la edad de la menarquia de acuerdo con la década de nacimiento, evidenciando una menor edad en las décadas más recientes. Con el paso de la década la edad de la menarquia se ha visto reducida en 0.47 veces la edad de las mujeres. La edad de la presentación de la menarquia en décadas años 1940 y 1950 la edad media de la menarquia era 12,5 años, y en las décadas años 1990 y 2000 la edad media es de 12 con una diferencia de 0,5 meses con una p estadísticamente significativa 0,0002.

No se evidenció relación entre la edad de menarquia y la presencia de factores de riesgo metabólico en los participantes (este análisis incluyó solo mayores de 45 años); pero se encontró en las mujeres con menarquia temprana mayor proporción de obesidad que en aquellas con menarquia en edades normales y tardía (57.14%, 26.8%, 38.8%), con una P estadísticamente significativa ( $p=0.036$ ).

**Conclusión:** El presente estudio fue consistente con otros estudios en la variación asociada con una edad cada vez más temprana de menarquia. Llama la atención que el cambio epidemiológico descrito en otros países donde ya alcanzó una meseta como en Norteamérica en la 1960 y Europa en 1994, nuestros hallazgos evidencian que en Colombia persiste el descenso en pendiente y sin acercarse a una meseta, además es muy claro que a diferencia de Estados Unidos y Europa se marca de manera importante la diferencia en el descenso y esto amerita otros estudios para determinar la veracidad y la causa de este comportamiento.

A nivel de la exploración en el riesgo cardiovascular no se encontró importantes diferencias, únicamente en las mujeres con menarquia temprana mayor proporción de obesidad.

Limitaciones: Al ser un estudio de un solo sitio en Bogotá que tiene población de estratos 3 a 6, solo incluye una parte de la población Colombiana, y en cuanto a la aproximación del riesgo cardiovascular se requieren estudios adicionales más enfocados a pacientes con cambios extremos de la menarquia.

**Key words/ Palabras claves**

Menarquia, mujer, obesidad, riesgo cardiovascular, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus.

## 1. INTRODUCCIÓN

La menarquia o primer período menstrual es un evento importante en la vida de todas las mujeres ya que demarca cultural y fisiológicamente la transición hacia una vida reproductiva, sin embargo, puede variar significativamente por factores biológicos, como la genética, y por otras variables como el estado nutricional, factores ambientales, estrato socioeconómico, clima, etnias, entre otros <sup>1,2</sup>.

La edad temprana de inicio se ha asociado a la aparición de enfermedades metabólicas como la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertensión arterial e infarto agudo de miocardio<sup>1, 2</sup>. Un estudio británico, de la Universidad de Cambridge, muestra que las mujeres que tienen la menarquia antes de los 12 años presentan mayor riesgo a lo largo de su vida de experimentar un infarto de miocardio o evento isquémico cerebral. Además tienen un riesgo mayor de muerte del 22 % en todas las causas, del 28 % en enfermedad cardiovascular, y 25 % de cáncer <sup>20, 21</sup>.

Con este estudio se intentó hacer una aproximación a los posibles cambios de edad de presentación de la menarquia y si este ha experimentado una disminución en su aparición en los últimos 60 años en una población que asiste al instituto de Endocrinología y prevención metabólica Endocare en Bogotá. Además, explorar si esos cambios influyen en la aparición de riesgo cardiovascular definido en diferentes patologías como son la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad coronaria.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Colombia solo se ha reportado un estudio que trató de dar un valor para la edad de presentación de menarquia, pero se realizó únicamente en un rango de edad muy estrecho y en mujeres jóvenes. Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey, analizó la tendencia e hizo una correlación sociodemográfica de la edad de la menarquia de las niñas colombianas; no obstante la nutrida muestra de 15441 pacientes, son datos de una encuesta nacional, y solo se incluyó población de la última década del siglo 20, extrapolando los resultados sin poder definir claramente una tendencia ni establecer si hay o no una estabilización (meseta) en nuestra población. Se concluyó que había un disminución de aproximadamente 0,54 años / década ( $P < 0,001$ ) en los años de nacimiento<sup>11</sup> que representa el doble que USA que es 0.25 por década y Europa que es de 0.3 por década, lo que constituye una diferencia notable que debe ser confirmada, tal y como se muestra la figura 1 <sup>22</sup>.

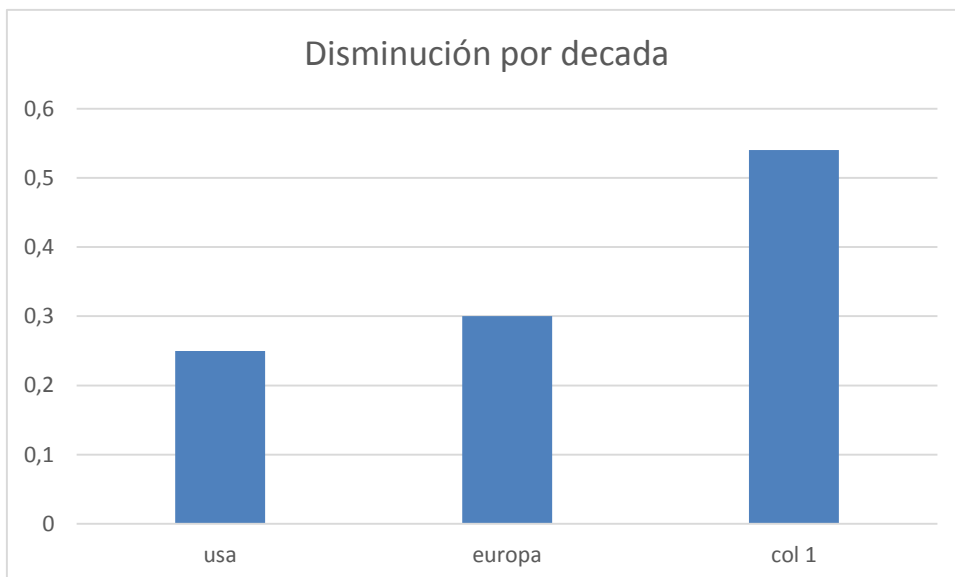


figura 1. Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey

En USA la meseta inició en 1960 a 12.5 años y se ha mantenido mientras que en Europa sucedió en 1994 con una media de 13.05 años <sup>22</sup>.

La edad de presentación de la menarquia en el mundo es un hito, y ha sido de gran valor epidemiológico. Su descenso cambia de manera dramática la planeación en salud, la manera como deben ser tratadas las niñas a nivel escolar, y determina a qué edad se vuelve adecuada la educación sexual y de qué manera, el riesgo del inicio de la vida sexual más temprano y de embarazos.

Si el comportamiento de esta variable sigue en descenso, con todas las implicaciones y consecuencias como embarazos y abortos a edad de desarrollo mental más temprana como ya se está presentado en la actualidad y con todo esto el aumento de la morbimortalidad en estas edades.

No estamos preparados como sociedad para estos cambios progresivos, como se hizo evidente por la discusión generada a nivel nacional de cartillas para educación sexual y de género, con inmensas diferencias en la concepción de estos cambios entre padres de familia, legisladores, experto etc... (El tiempo 14 de agosto 2016, El Colombiano 09 de agosto de 2016).

Menarquia protagonista de múltiples estudios que han tratado de determinar una edad promedio en sus países, el por qué y si realmente ha cambiado con el tiempo. Noruegos, finlandeses y norteamericanos observaron un adelanto de la menarquia en 0,3 años por cada década<sup>22</sup>. En Inglaterra, Suecia y Bélgica se ha observado un modesto incremento en la edad de la menarquia (0,14; 0,05 y 0,03 año por década respectivamente), pero en otros países europeos como Dinamarca, Finlandia, Holanda, Rusia, Francia y Grecia, la edad ha sido estable <sup>22</sup>.

Por esta razón y por los datos limitados que poseemos en nuestro país consideramos muy importante y como objetivo de este trabajo conocer más a fondo y por un espacio de tiempo mayor, ¿cuál ha sido el real comportamiento de la menarquia en nuestro país?, y comparar ese comportamiento con los demás países de referencias más cuando se propone en el único estudio disponible que la velocidad de descenso de la menarquia es más del doble que en USA

evidentemente con una muestra en la ciudad de Bogotá (mujeres de diferentes partes del país que asisten a un solo sitio que sea significativa, y que abra la perspectiva a estudios mucho más grandes a nivel local y nacional).

Los resultados de este estudio determinaran cambios en la planeación de la salud, en particular de la atención ginecológica y obstétrica para esta edad temprana, para la planificación familiar. Para los programas de educación sexual y reproductiva incluyendo el trato diferencial de los adolescentes según su sexo.

Adicionalmente otro de nuestros objetivos, es explorar la asociación que puede tener la menarquia con algunos factores de riesgo cardiovascular en pacientes mayores de 45 años de nuestra población a estudio. Como ya es conocido en la literatura, se ha encontrado asociaciones con menarquia temprana para estas patologías y ejemplo de esto es un estudio británico, de la Universidad de Cambridge, muestra que las mujeres que tienen la menarquia antes de los 12 años presentan mayor riesgo a lo largo de su vida de experimentar un infarto de miocardio o evento isquémico cerebral. Además tienen un riesgo mayor de muerte del 22 % en todas las causas, del 28 % en enfermedad cardiovascular, y 25 % de cáncer <sup>20, 21</sup>.

## **2.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la variación en la edad de presentación de la menarquia en los últimos 60 años y por décadas en relación con los datos encontrados en la literatura a nivel nacional e internacional y hay posibles asociaciones de esta variación de edad de la presentación versus el riesgo cardiovascular en una población de mujeres que asisten al instituto de Endocrinología y prevención metabólica Endocare en Bogotá?

## 2. JUSTIFICACIÓN – PROPÓSITO.

La adolescencia es el tránsito de la niñez a la vida adulta. Es definida por La Organización mundial de la salud (OMS), como el periodo de crecimiento y desarrollo humano que se produce después de la niñez y antes de la edad adulta, entre los 10 y los 19 años.<sup>24</sup> Se caracteriza porque el comienzo de la pubertad marca el pasaje de la niñez a la edad adulta en cuanto a madurez sexual con cambios morfológicos y funcionales del organismo que conducen al inicio de la fertilidad. La menarquia es el evento que demarca cultural y fisiológicamente la transición hacia una vida reproductiva.

La duración y las características propias de este periodo han tenido una variación a lo largo del tiempo dado por factores genéticos y ambientales que atrasan o prolongan la aparición de la menarquia<sup>22</sup>. Por ejemplo, las niñas estadounidenses afroamericanas que comienzan la pubertad entre las edades de 8 y 9, y las niñas estadounidenses caucásicas a los 10 años, reportando menarquias entre 12.1 a 12.7 años<sup>1, 3, 12</sup>. Estudios noruegos, finlandeses y norteamericanos observaron un adelanto de la menarquia en 0,3 años por cada década<sup>22</sup>. Inglaterra, Suecia y Bélgica han observado un modesto incremento en la edad de la menarquia (0,14; 0,05 y 0,03 año por década respectivamente), pero en otros países europeos como Dinamarca, Finlandia, Holanda, Rusia, Francia y Grecia, la aparición ha sido estable<sup>22</sup>. Estudios en gemelos y familiares, han demostrado que los factores genéticos contribuyen a por lo menos la mitad de las variaciones en la edad de la menarquia y la edad materna de la menarquia es un fuerte predictor de la edad de la menarquia de su progeñe<sup>6</sup>.

La aparición de la pubertad y la menarquia además es un marcador sensible y temprano de las interacciones entre condiciones ambientales y susceptibilidad genética que pueden influir en los factores fisiológicos y patológicos a lo largo de la

vida de la mujer. La menarquia es un indicador de las alteraciones en el desarrollo puberal, compara poblaciones en un momento específico, y nos proporciona el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y oncológicas cuando su presentación se adelanta <sup>20, 21, 22</sup>.

Por esta razón y por los datos limitados que poseemos en nuestro país consideramos muy importante y como objetivo de este trabajo conocer más a fondo y con mucho mayor espacio de tiempo cuál ha sido el comportamiento de la menarquia en nuestro entorno, evidentemente con una muestra en la ciudad de Bogotá (Mujeres que asisten al instituto de Endocrinología y prevención metabólica Endocare en Bogotá) que sea significativa, y que abra la perspectiva a estudios mucho más grandes a nivel local y nacional, y así generar un referente epidemiológico.

Se consideró un rango de 60 años que nos permite primero acceso a la información, segundo dado el rango de edad tan amplio y con mujeres de todas las edades migrantes a la ciudad de todas partes del país podemos dar mayor validez al estudio, y por último una muestra más representativa.

Adicionalmente como parte del estudio explorar las posibles relaciones en la edad de aparición de la menarquia respecto a factores de riesgo cardiovascular a saber obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad coronaria, en pacientes mayores de 45 años dentro del estudio, tiempo en el cual la norma colombiana 412 del 2000, establece el inicio de la edad crítica de este riesgo. Ejemplo de esto es un estudio británico, de la Universidad de Cambridge, muestra que las mujeres que tienen la menarquia antes de los 12 años presentan mayor riesgo a lo largo de su vida de experimentar un infarto de miocardio o evento isquémico cerebral. Además tienen un riesgo mayor de muerte del 22 % en todas las causas, del 28 % en enfermedad cardiovascular, y 25 % de cáncer <sup>20, 21</sup>. Esto nos da la oportunidad de determinar claramente un factor de riesgo que a pesar de no ser modificable, es importante conocerlo y seguido en el tiempo con el fin de dar una adecuada prevención primaria.

### **3. OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo general:**

- Establecer la variación en la edad de la menarquia en los últimos 60 años y explorar la posible asociación entre la menarquia y algunos factores de riesgo cardiovascular.

#### **4.2 Objetivos específicos**

- Establecer la edad de la menarquia en los últimos 60 años.
- Establecer el cambio de la edad de la menarquia en los últimos 60 años discriminada por década.
- Explorar la asociación entre la edad de la presentación de la menarquia y algunos factores de riesgo cardiovasculares a saber sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, enfermedad coronaria en pacientes mayores de 45 años de la población a estudio.

## 5. MARCO TEÓRICO

El desarrollo de mujer a nivel fisiológico empieza en la vida embrionaria donde el hombre aporta la carga genética del cromosoma X. En este momento, se desencadena una cascada de estimulación de la gónada indiferenciada hacia ovarios y el sistema reproductor femenino<sup>1</sup>.

Hay dos lugares de acción fundamentales en el encéfalo que son importantes en la regulación de la función reproductora, el hipotálamo y la hipófisis <sup>1</sup>. En el hipotálamo se libera GnRH a la circulación portal hipofisaria, donde estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas adenohipofisarias a la circulación periférica. Ambas gonadotropinas (LH y FSH) inducen la síntesis de estradiol por el ovario, que a su vez favorece el crecimiento del botón mamario y la maduración del sistema reproductivo femenino <sup>29</sup>.

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es un decapeptido identificado en 1971, que se produce y se libera de forma pulsátil a partir del núcleo arqueado y el área anterior pre óptica del hipotálamo <sup>28</sup> y luego se secreta a la circulación a través del sistema porta hipofisario <sup>27</sup>.

La GnRH es rápidamente metabolizada por la peptidasa y purificada por filtración glomerular, su vida media en la circulación periférica es de 2-4 minutos <sup>28</sup>, se une a su receptor GnRH tipo 1 (GnRHR1) en las células gonadotróficas de la hipófisis anterior y estimula la síntesis y secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), que actúan sobre los ovarios para inducir el desarrollo folicular, síntesis de hormonas esteroideas y la liberación de un oocito maduro <sup>27, 28</sup>.

La GnRH juega un importante rol en la coordinación de eventos reproductivos y a su vez, la liberación episódica de la propia GnRH está modulada por señales

excitatorias e inhibitorias de neurohormonas y neurotransmisores que actúan a nivel del hipotálamo <sup>28</sup>.

En la vida postnatal, la GnRH se secreta temporalmente entre los 3 y 6 meses de vida, periodo denominado mini-pubertad, después permanece latente hasta el inicio de la pubertad donde su reactivación conlleva al desarrollo sexual secundario <sup>27, 28</sup>.

Durante el desarrollo embrionario, las neuronas de GnRH son encontradas en la cresta neural de progenitores ectodérmicos en la placoda olfatoria hacia la semana 6, fuera del cerebro, pasan por la lámina cribiforme hasta la región medial y basal del hipotálamo en la semana 9 <sup>25,26</sup>. Esta migración es apoyada por la proteína anosmina<sup>1</sup> y múltiples moléculas de señalización, al menos tres quimioquinas: SDF-1 (factor 1 derivado de células estromales el cual es expresado como un gradiente en el mesénquima nasal y otras neuronas GnRH CXCR4 a la lámina cribiforme) <sup>25,26</sup>.

Entre las 6 a 8 semanas, los primeros signos de diferenciación ovárica se reflejan en la multiplicación rápida mitótica de las células germinales, convirtiéndose y alcanzando 6 a 7 millones de ovogonias hasta aproximadamente la semana 20 de gestación, siendo este el contenido oogonal máximo. A partir de este punto se iniciara un proceso de regresión hasta finalmente la falla ovárica o momento de la menopausia <sup>1</sup>. Las ovogonias se transforman en ovocitos a medida que entran en la primera división meiótica y se detienen en la profase envueltos por una sola capa de células de pregranulosa en forma de huso, y por una membrana basal. Este proceso comienza entre las 11 y 12 semanas, y posteriormente en la edad reproductiva continuara el proceso de meiosis <sup>1</sup>.

La producción de estrógeno fetal no se produce hasta el final del embarazo, cuando el desarrollo folicular se lleva a cabo, e incluso entonces la esteroidogénesis no es significativa. El desarrollo del conducto mulleriano en las trompas de falopio, el útero, y el tercio superior de la vagina es totalmente independiente del ovario<sup>1</sup>.

La hipófisis anterior comienza el desarrollo entre 4 y 5 semanas de vida embrionaria. La eminencia media es evidente en la semana 9 de gestación, y la circulación portal

hipotálamo-hipófisis es funcional y secreta LH y FSH para la semana 12 <sup>2</sup>. Las concentraciones hipofisarias máximas de FSH y LH se observan a las 20-23 semanas de vida intrauterina, y las máximas concentraciones circulantes, a las 28 semanas <sup>1</sup>.

Los niveles son más altos en los fetos femeninos hasta las últimas 6 semanas de gestación. El ovario se desarrolla para los receptores gonadotropinas sólo en la segunda mitad del embarazo lo que ayuda al crecimiento y desarrollo folicular observado en la segunda mitad del embarazo con fases de folículos entre preantrales al sexto mes de gestación, y folículos antrales al final del embarazo. Es importante destacar que muchos de estos folículos presentan atresia al nacimiento teniendo de 1 a 2 millones de ovocitos, como resultado de esta depleción<sup>1</sup>.

Esta enorme disminución de la masa de células germinales (cerca de 4 a 5 millones) se ha producido en un tiempo tan corto como 20 semanas con una pérdida del 80% de sus ovocitos, esto nunca será visto nuevamente en la vida posnatal <sup>1</sup>.

El ovario es de aproximadamente 1 cm de diámetro y pesa alrededor de 250 a 350 mg al nacer, se compone de tres partes principales: la corteza externa, la médula central, y el ovarii rete (hilio) <sup>1</sup>.

El hilio es el punto de unión del ovario al mesovario que contiene nervios, vasos sanguíneos y células hilio. La porción más externa de la corteza se llama la túnica albugínea, cubierto en su superficie por una sola capa de epitelio cuboidal, referido como el epitelio superficial del ovario o el mesotelio de ovario. Los ovocitos, encerrados en complejos llamados folículos, están en la parte interna de la corteza, incrustado en el tejido estromal el que está compuesto por células de tejido conectivo, e intersticiales que se derivan de células mesenquimales, y tienen la capacidad de responder a la LH o gonadotropina coriónica humana (hCG) con la producción de andrógenos<sup>1</sup>.

En la infancia se caracteriza por bajos niveles de las gonadotropinas de la pituitaria y en la sangre, poca respuesta de la pituitaria a GnRH, y la supresión hipotalámica

máxima. El ovario, sin embargo, no está en reposo durante la infancia. Los folículos empiezan a crecer en todo momento y con frecuencia llegan a la etapa antral y atresia. En el inicio de la pubertad, la masa de células germinales se ha reducido a 300.000 y 500.000, Durante los próximos 35 a 40 años de vida reproductiva, de 400 a 500 serán seleccionados para ovular, el resto sufrirán atresia hasta su agotamiento<sup>1</sup>.

## Pubertad

La pubertad es el período final del crecimiento y maduración de la niña, donde se alcanza la talla final, la madurez psicosocial y reproductiva. Se inicia en el sistema nervioso central por factores neuroendocrinos que activan el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y sus mecanismos reguladores. Estos factores actúan bajo control genético e influencia ambiental <sup>29</sup>.

Comienza cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios dados por liberación de pulsos de GnRH, el aumento de los niveles de gonadotropinas y esteroides, aumenta la velocidad de crecimiento, aparece la menarquia y más adelante la niña experimenta cambios somáticos y psicológicos que progresan ordenadamente, hasta que al final alcanza la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad <sup>1, 29</sup>.

La telarquia (aparición del botón mamario) es el primer signo puberal de las niñas, la aceleración del crecimiento se produce al principio de la pubertad en las niñas y la menstruación es un fenómeno tardío que se observan hacia el final del desarrollo puberal <sup>29</sup>.

La adrenarquia: Los andrógenos estimulan el crecimiento de vello púbico y axilar, la maduración de las glándulas sudoríparas apocrinas (responsables del sudor adulto) y los cambios cutáneos relacionados con el acné. Los esteroides sexuales impulsan el gran crecimiento somático, característico de este período, en parte directamente y en parte indirectamente, aumentando la secreción de hormona de

crecimiento. El estradiol es la principal hormona responsable de la maduración ósea<sup>29</sup>.

Los mecanismos de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal comienzan a actuar desde la vida fetal, se mantienen en el período neonatal, declinan y permanecen ralentizados durante la niñez, hasta que resurgen en la pubertad<sup>1</sup>.

El patrón prepuberal del eje se caracteriza por la secreción mínima de GnRH y de gonadotropinas. Al comienzo de la pubertad aumentan los niveles de FSH y LH basales en respuesta a la GnRH. El patrón puberal se caracteriza por niveles más elevados de gonadotropinas. El ratio LH/FSH, es útil para identificar el comienzo de la pubertad, en el período prepuberal la FSH y es  $< 1$  y en el período puberal la LH y es  $> 1$ <sup>29, 30</sup>.

El comienzo de la pubertad es consecuencia del aumento de secreción episódica de GnRH, que produce a su vez secreción pulsátil de LH y FSH; al principio solo durante el sueño, pero más tarde aumentan en frecuencia y amplitud los pulsos y se extienden a lo largo de todo el día. Los mecanismos que inician y controlan la secreción hipotalámica de GnRH no se conocen completamente, pero parecen reflejar un balance entre neurotransmisores estimuladores e inhibidores, como se describen en la tabla 1<sup>29</sup>.

La progresión de la etapa Tanner 2-3 está marcado por un nuevo aumento de la amplitud del pulso de LH, que son 20-40 veces el aumento de los niveles detectados antes de la pubertad. A pesar de que la mayor amplitud de los pulsos son durante el sueño, importantes picos de LH detectables están presentes durante el día, llegando a ser detectable a todas horas hasta el Tanner 4, donde se caracteriza por aumento en estradiol<sup>2</sup>.

Entre las edades de 10 y 16 años de la secuencia endocrina observada incluye, en primer lugar, el aumento de los patrones pulsátiles de LH durante el sueño, seguido de pulsos similares de menor amplitud que se producen durante todo el día y picos

episódicos de estradiol que resultan en la aparición de la menarquia. A mediados y finales de la pubertad, se establece la maduración de la relación de retroalimentación positiva entre el estradiol y LH, lo que lleva a los ciclos ovulatorios<sup>1</sup>.

<b><u>Tabla 1.</u></b> Factores implicados en la inducción de la generación de pulsos de GnRH en la pubertad <sup>2</sup>
<b>Factores inhibidores</b> El ácido gamma-aminobutírico (GABA)
<b>Factores estimulantes</b> kisspeptina Glutamato norepinefrina Los factores de crecimiento

*Speroff, Leon; Fritz, Marc A. Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility, 7th Edition 2005 Lippincott Williams & Wilkins endocrino ginecologica speroff.CHM, endocrino ginecologica speroff.CHM*

El principal determinante del comienzo de la pubertad es genético, otros factores influyen en el momento de la iniciación y la tasa de progresión de la pubertad: Ubicación geográfica, la exposición a la luz, la salud, la nutrición, factores psicológicos, familiares <sup>1</sup>.

Se ha descrito que historia familiar de pubertad temprana, niñas con obesidad comienzan más temprano. Se ha descrito una disminución en la edad de la menarquia de las niñas en los países desarrollados, sin duda, refleja una mejora del estado nutricional y las condiciones de vida más saludables. Frisch argumentó que un peso corporal crítico (47,8 kg) y una adiposidad relativa mínima del 17% del peso corporal son necesarios para el inicio de los ciclos menstruales <sup>1,51</sup>.

Posiblemente más importante que el peso total es el cambio en la composición corporal a un mayor porcentaje de grasa (de 16,0% a 23,5%). Conductas anorexígenicas y ejercicio intenso (bajo peso o bajo porcentaje de componente de grasa) han retrasado la menarquia o amenorrea secundaria<sup>1</sup>.

La identificación de la leptina ha revitalizado la importancia de una relación entre la grasa corporal y la función reproductiva. La leptina es un péptido secretado en el tejido adiposo que circula en el unido a una familia de proteínas de la sangre, y actúa sobre las neuronas del sistema nervioso central que regulan la conducta alimentaria y el balance energético. Muchas observaciones apoyan el papel de la leptina en la fisiología de la reproducción, la administración de leptina acelera la aparición de la pubertad en roedores. Bajos niveles de leptina están presentes en los atletas y en pacientes con anorexia, que presentan retraso en la pubertad y menarquia <sup>1</sup>.

La leptina inhibe el neuropéptido Y asociado con la pubertad, los ratones que carecen de leptina experimentan un desarrollo sexual normal, pero siguen siendo prepuberales y nunca ovulan; además se ha visto que la fertilidad se restaura con administración de la leptina. Los niveles de leptina aumentan durante la infancia hasta que el inicio de la pubertad, lo que sugiere que el nivel de leptina, más rápido de presentar la menarquia, las niñas con pubertad precoz idiopática tienen niveles más altos de leptina <sup>1,2</sup>.

Cambios hormonales en la pubertad.

El desarrollo puberal femenino normal requiere un elaborado funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Este eje es activo durante los períodos fetal y neonatal, permaneciendo latente durante la infancia. Aún se investiga qué despierta a este eje en la pubertad, produciendo un crecimiento acelerado y la aparición de los caracteres sexuales secundarios <sup>8</sup>.

Actúa en el hipotálamo factores inhibidores, estimuladores y dependientes de la nutrición, como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) el neuropéptido Y, la kisspeptina y el glutamato, como resultado hacen que el hipotálamo sintetice y libere GnRH en pulsos <sup>1, 8, 28</sup>.

La GnRH se libera hacia el plexo portal hipofisario y se fija a los receptores de superficie en los gonadotropos de la hipófisis anterior, los cuales sintetizan y almacenan gonadotropinas glucoproteínicas FSH y LH. La estimulación pulsátil de GnRH provoca una secreción pulsátil de gonadotropinas. Siendo la liberación pulsátil de gonadotropinas la causa de la estimulación ovárica y de la resultante maduración del epitelio germinal y la síntesis de las hormonas esteroideas gonadales <sup>1,8, 29</sup>.

Los esteroides sexuales se producen en los folículos y en las células de la teca del ovario. Además, el ovario produce factor de crecimiento-1 semejante a la insulina (IGF-1), inhibina, activina, folistatina y citocinas. Estos productos del ovario ejercen un efecto de retroalimentación en la secreción de gonadotropina tanto en el hipotálamo modulando la frecuencia y la amplitud de la liberación de la GnRH, como en la hipófisis afectando a la cantidad de LH y FSH liberadas en respuesta a los pulsos de GnRH. Los estrógenos provenientes de los ovarios suprimen la secreción de gonadotropina mediante retroalimentación negativa <sup>8</sup>.

Hacia los 5 a 6 meses de gestación, están presentes 6 a 7 millones de ovocitos, y mediante el proceso de atresia, la recién nacida tiene entre 1 y 2 millones de ovocitos al nacer; al llegar a la pubertad quedan sólo de 0,3 a 0,5 millones de ovocitos. A los 5 días del nacimiento aumentan de manera aguda las concentraciones de gonadotropina hasta cifras mayores que las que se encuentran en la niña prepúber <sup>8</sup>.

Elevaciones transitorias de FSH y de estradiol plasmáticos son observadas en las lactantes del sexo femenino, en especial durante los primeros 3 meses de vida. De ahí en adelante, las concentraciones de gonadotropina disminuyen de forma gradual hasta los valores prepuberales, aunque las concentraciones de FSH no están suprimidas a su máximo durante 1 a 4 años. Las niñas tienen una proporción FSH/LH elevada en comparación con los niños <sup>8</sup>.

Durante los años prepuberales de la niñez hay una regulación a la baja del sistema hipotalámico-hipofisario, con una reducción de la amplitud y de la frecuencia de los pulsos de GnRH, y una disminución de la respuesta hipofisaria. En las niñas prepúberes, los pulsos de GnRH se mantienen en concentraciones bajas con un aumento durante el sueño <sup>8</sup>.

Los ovarios aumentan de tamaño durante los años prepúberes y muestran evidencia de crecimiento folicular activo y atresia. La vagina, que al nacer tiene una longitud de unos 4 cm, crece sólo de 0,5 cm a 1,0 cm durante la primera infancia, pero aumenta hasta 7,0 cm a 8,5 cm en la niñez tardía. El útero tiene unos 2,5 cm de largo en la infancia y crece hasta aproximadamente 7,5 cm en la edad adulta. La proporción cuerpo/cérvix es un poco menor de 1:1; llega a 1:1 en la menarquia y en la edad adulta, después de la menarquia, es de 3:1 <sup>8</sup>.

La adrenarquia no es el resultado de cambios rápidos y repentinos en la actividad enzimática suprarrenal, sino más bien un proceso de maduración gradual que se inicia desde la primera infancia. Los andrógenos suprarrenales continúan aumentando hasta los 13 a 15 años de edad, y son los principales causantes de la pubarquia en las niñas <sup>8</sup>.

Alrededor de los 8 años de edad, aumenta la secreción de GnRH, como resultado se produce un aumento de la respuesta hipofisaria y una mayor secreción de LH y FSH. Durante la pubertad temprana hay un aumento gradual de las concentraciones máximas episódicas de LH y FSH durante el sueño. El inicio de la pubertad se relaciona inicialmente con un mayor aumento en la amplitud del pulso de LH en comparación con la frecuencia. Hay un aumento gradual en la frecuencia diurna de los pulsos. La LH estimula las células de la teca del ovario para que sinteticen los precursores de andrógenos, y la FSH aumenta la enzima aromatasa, que participa en la conversión de estos precursores en estrógenos. Los estrógenos llegan a su máxima concentración 10 h a 12 h después de la secreción de gonadotropina. Además, la inhibina, la activina y la folistatina interactúan en este

complejo sistema regulador. Las gónadas secretan estos péptidos a las concentraciones más altas. Además del efecto sobre la secreción hipofisaria de FSH, actúan también localmente en la gónada, afectando a la biosíntesis de esteroides y a la gametogénesis. Los ovarios están marcados por un aumento en el crecimiento folicular <sup>8</sup>.

Con la exposición a los estrógenos se produce el desarrollo del botón mamario, la estrogenización de la mucosa vaginal y el crecimiento en volumen y longitud del útero. El flujo vaginal fisiológico de la pubertad es resultado de la descamación de células epiteliales y moco provenientes de la mucosa estrogenizada <sup>8</sup>.

Conforme avanza la pubertad, las concentraciones de FSH y LH que se alcanzan por la noche pasan gradualmente a las horas de vigilia hasta que desaparece el aumento nocturno. Con el tiempo, estas fluctuaciones periódicas son suficientes para provocar el sangrado uterino. Los primeros 2 años después de la menarquia son menstruaciones anovulatorias. Este período coincide con el crecimiento rápido del útero, la vagina, las trompas de Falopio y los ovarios <sup>8</sup>.

#### Etapas del desarrollo de las mamas y del vello púbico

En 1969, Marshall y Tanner registraron la velocidad del progreso del desarrollo puberal en 192 niñas inglesas en edad escolar<sup>9</sup>. Estas etapas son importantes para evaluar si una adolescente se desarrolla de manera normal.

Para el desarrollo de las mamas, las etapas de Tanner (Figura 2):

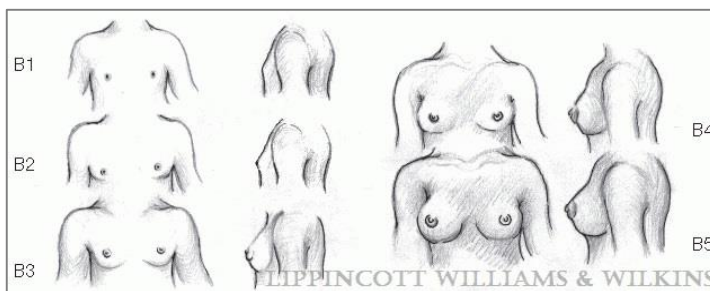


Figura 2 <sup>31</sup>.

Las etapas del vello púbico (Figura 3):

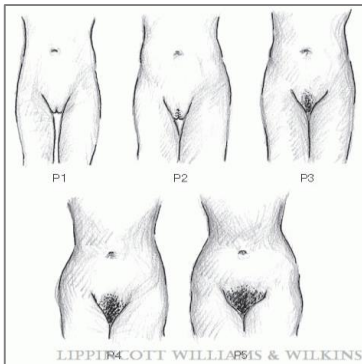
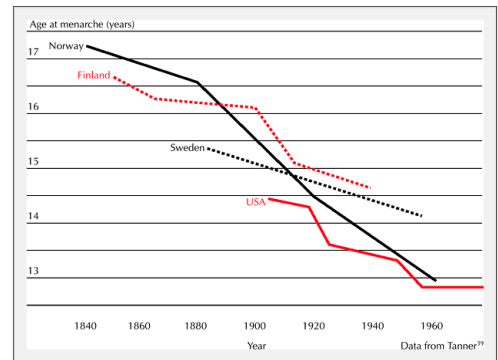


Figura 3 <sup>31</sup>.

## Menarquia

En promedio, la secuencia puberal de crecimiento entre la telarquia, adrenarquia, y la menarquia requiere un período de 4,5 años (rango 1,5 a 6 años). Las características sexuales secundarias se desarrollan más temprano en las niñas negras que en las blancas. En promedio, las niñas estadounidenses negras comienzan la pubertad entre las edades de 8 y 9, y las niñas estadounidenses blancas a los 10 años, reportando menarquias entre 12.1 a 12.7 años <sup>11, 2</sup>.

En la **figura 4** se muestra con a medida del tiempo en estos países han presentado tendencia hacia la reducción de la edad de la menarquia y la pubertad hasta 1960 donde se detuvo y se ha mantenido estable <sup>1,4, 5</sup>.



Los estudios de asociación de genoma han tenido éxito en el descubrimiento de determinantes genéticos de la edad de la menarquia y de la menopausia. Ambas condiciones se extienden más allá de la salud reproductiva a la osteoporosis, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y endometrio y la mortalidad. Varía de mujer a mujer dependiente de su grupo étnico y sitio de residencia <sup>11</sup>.

Mientras que los factores ambientales y de estilo de vida, incluyendo el índice de masa corporal y el tabaquismo explican sólo una pequeña proporción de las variaciones observadas en la edad de la menarquia y la edad de la menopausia. La familia y los estudios en gemelos, han demostrado que los factores genéticos contribuyen a por lo menos la mitad de las variaciones en la edad de la menarquia y la menopausia<sup>6</sup>. Ambos rasgos están fuertemente correlacionados entre madres e hijas y la historia familiar es un fuerte predictor de la menarquia temprana y la menopausia <sup>6</sup>.

A nivel genético se ha relacionado con la menarquia loci en 22q13, 22q11, 11q23, polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el gen IGF1, y en los cromosomas 1, 7, 8, 16, 19, 20.

La aparición de la menarquia antes de los 12 años se ha asociado con cáncer de seno, y endometriosis<sup>1</sup> y en paciente que la experimentan de manera tardía presentan más riesgo de osteoporosis dada la adquisición de masa ósea en la cadera y los cuerpos vertebrales se acumula en las mujeres jóvenes en la adolescencia tardía (18 años), y los años inmediatamente posteriores a la menarquia (11 a 14) son especialmente importantes<sup>1</sup>.

#### Concentraciones de hormonas en los ciclos ovulatorios normales

El establecimiento de los ciclos ovulatorios depende de la maduración de un mecanismo de retroalimentación positiva por el cual la elevación de las concentraciones de estrógenos derivados de los folículos ováricos desencadena una elevación de la LH a mitad del ciclo <sup>12</sup>.

El ciclo menstrual se divide en tres fases: folicular, ovulatoria y lútea<sup>8</sup>. En la fase folicular temprana del ciclo menstrual, la liberación pulsátil de GnRH desde el hipotálamo estimula la secreción de FSH y LH por la hipófisis. A su vez, la FSH aumenta el número de células de la granulosa en el folículo ovárico, incrementa el número de receptores de FSH en las células de la granulosa e induce que éstas adquieran una enzima aromatizante que proporciona el paso esencial para la

conversión de los precursores de andrógenos a estradiol. El estradiol aumenta también el número de células de la granulosa y el número de receptores de FSH, lo cual lleva a una mayor amplificación del efecto de la FSH <sup>8</sup>.

Las células de la teca, estimuladas por la LH, secretan androstenediona, testosterona y estradiol hacia el torrente sanguíneo, y también hacia el folículo como sustrato. Por lo general, entre los días 5 a 7 del ciclo aparece un folículo dominante único <sup>8</sup>.

El folículo dominante tiene la irrigación sanguínea más rica y la mayor producción de estrógenos y aromatasa de la granulosa. El aumento en el número de receptores de FSH en el folículo dominante le permite continuar respondiendo incluso cuando las concentraciones crecientes de estrógenos hacen disminuir la FSH. Localmente, en el folículo dominante, las concentraciones de estradiol son mayores que las de androstenediona, mientras que estas últimas son mayores que las de estradiol en los folículos atresícos. Después del aumento de la LH se rompe el folículo y se expulsa el ovocito produciendo la ovulación <sup>8</sup>.

Fisiología del ciclo menstrual ovulatorio normal: secreción de gonadotropina, producción de hormona ovárica, maduración del folículo y cambios endometriales durante un ciclo. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante<sup>8</sup>. La sobreproducción de andrógenos suprarrenales y ováricos también se relaciona con la irregularidad menstrual <sup>8</sup>.

Vive una creciente preocupación con respecto a una tendencia temporal hacia el inicio de la pubertad a una edad más temprana en las niñas durante las últimas décadas. En Europa, 1830-1960, la media de edad de la menarquia disminuyó en 2-3 meses por década, pasando de 17 años a 13 años durante este período. Una disminución a largo plazo ya se ha observado en Bélgica, Gran Bretaña, Hungría, Escandinavia y los EE.UU. En todos estos países, edad de la menarquia ha alcanzado un nivel estable en torno a  $13 \pm 0,5$  años. La media de edad de la menarquia en Francia disminuyó de 12,78 años en 1979 a 12,6 años en 1994 <sup>1,2</sup>.

Las reducciones progresivas en edad de la menarquia en todo el mundo han motivado la búsqueda de los factores que implican la pubertad, muchas originadas por el medio ambiente (Parent et al., 2003). Sin embargo, los factores genéticos también son importantes (Gajdos et al., 2010), las variación en la edad de la menarquia por la genética son relativamente alta con estimaciones que van desde 0,24 a 0,73<sup>13</sup>. Las variantes genéticas relacionadas con la edad de la menarquia se han asociado con varios parámetros de crecimiento en adolescentes sanos, asociaciones identificadas a menudo raza y sexo específico <sup>14</sup>.

Existe una amplia evidencia de retraso en la pubertad asociada con una pobre nutrición infantil, la menarquia también está influenciada por factores prenatales. En particular, la aparición temprana de la pubertad en niños que han migrado desde países subdesarrollados a los países desarrollados<sup>15</sup>. Un hallazgo común es una tendencia hacia la menarquia antes en las personas con bajo peso al nacer, esto proporciona una base evolutiva de que el pobre aumento de peso en la infancia se asocia con retraso de la menarquia, y aumento de peso en la pubertad se asocia con una menarquia más temprana. En poblaciones de origen del norte de Europa, la edad de la menarquia es de aproximadamente tres años antes de lo que era hace 100 años, esta tendencia es generalmente interpretada como un reflejo de la mejora de la nutrición y la reducción de la infección en la infancia durante los dos últimos siglos, de hecho, el modelado de historia de vida predice que una reducción de mortalidad juvenil reducirá la edad de la menarquia <sup>15</sup>.

En Colombia, en el artículo Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey, se examina la tendencia y se hace una correlación sociodemográfica de la edad de la menarquia de las niñas colombianas, con una muestra de 16940 niñas de 10 a 18 años de edad que participaron en la Encuesta Nacional de Colombia Nutrición del 2010, se excluyeron 1.499 niñas con falta de información sobre la menarquia o quien respondió " no hacer saber " a la pregunta sobre edad de la menarquia. El final muestra está compuesta por 15.441 niñas nacidas 1992-2000<sup>1</sup>. Se encontró que había un

disminución fue de aproximadamente 0,54 años / década ( $P < 0,001$ ) en los años de nacimiento. Este descenso sólo se observó entre las niñas de las zonas urbanas, y fue más pronunciada entre las niñas ricas vs pobres, la altura de los niños y el índice de masa corporal, índice de masa corporal materna y la educación, y riqueza de la familia son inversamente asociada con la edad de la menarquia mientras que los alimentos, la inseguridad y el número de niños en el hogar se asoció positivamente con la edad a menarquia. En conclusión, una tendencia negativa en la edad de la menarquia está en curso en Colombia, especialmente en los grupos más probables de beneficiarse del desarrollo socioeconómico <sup>11</sup>.

La pubertad no está necesariamente asociada a un desarrollo psicosocial equivalente. La falta de madurez y las características de la adolescencia podrían favorecer la aparición de conductas de riesgo, por lo que es importante promover comportamientos seguros desde edades tempranas y acompañar a las niñas en su proceso de maduración <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>.

### Enfermedad cardiovascular

Es la principal causa de mortalidad en todo el mundo. En el 2012, 17.5 millones de personas fallecieron por esta causa, representando el 31% de todas las muertes registradas en el mundo. La mayoría, tres cuartas partes, ocurren en países de ingresos bajos y medios, y son prevenibles al actuar sobre factores de riesgo creados por malos hábitos de vida como el consumo de tabaco, obesidad, inactividad física y consumo de alcohol. Otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipidemia, son fundamentales para su detección precoz y tratamiento temprano <sup>46</sup>.

La hipertensión arterial sistémica (HTA) es una enfermedad crónica, lenta y progresiva. Se presenta en todas las edades con preferencia en personas entre los 30 y 50 años y por lo general asintomática, que después de 10 o 20 años ocasiona daños significativos en órganos blancos <sup>47</sup>.

La HTA afecta alrededor de 20% de la población adulta en la mayoría de los países. Afecta a cerca de 50 millones de personas en Estados Unidos y aproximadamente un billón en el mundo. El estudio de Framingan sugirió que individuos normotensos de 55 años tienen un riesgo de 90% de desarrollar hipertensión y las personas con hipertensión tienen de 2 a 4 veces más riesgo de presentar enfermedad coronaria <sup>47</sup>.

La Encuesta Nacional de Salud 2007, mostró que en el servicio de consulta externa la enfermedad hipertensiva lidera como causa de consulta en la población mayor de 45 años, con un 17,6% del total de las consultas médicas <sup>47</sup>.

Es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados a la enfermedad cardiovascular total y es el factor de riesgo más importante su desarrollo, la cual incluye: la enfermedad cerebro vascular, enfermedad coronaria, enfermedad arterioesclerótica y enfermedad renal <sup>47</sup>.

Se asocia con otros factores de riesgo bien conocidos como la dieta, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus y sedentarismo <sup>47</sup>. Controlar la HTA significa controlar el riesgo de Enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular y enfermedad arterioesclerótica. Esto mejora la expectativa de vida en la edad adulta con énfasis en la calidad de la misma y, sobre todo, una ganancia efectiva de años de vida saludables <sup>47</sup>.

Según el JNC 8, se debe tratar los pacientes con cifras tensionales a partir de 150/90 mm Hg en los pacientes mayores de 60 años y a partir de 140/90mmHg para todos los demás <sup>48</sup>.

El Índice de masa corporal total (IMC) es la relación entre el peso del paciente en kg y la talla del paciente al cuadrado en metros <sup>47</sup>.

$IMC = \text{Peso}/\text{Talla}^2$

Clasificación <sup>47</sup>:

Bajo peso: < 18.5, Peso normal: 18.5-24.9. Sobrepeso: 25 a 29.9, Obesidad grado I: 30 a 34.9, Obesidad grado II: 35 a 39.9, Obesidad grado III: > 40

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia debida a defectos en la secreción o acción de la insulina. Existen múltiples procesos fisiopatogénicos involucrados en su aparición que varían desde la destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  del páncreas hasta alteraciones que conducen a la resistencia a la acción de la insulina <sup>49</sup>.

La DM2 supone el 85-95 % de los casos de DM, y se caracteriza por una resistencia a la insulina combinada con un déficit progresivo de producción de esta. El diagnóstico clínico se basa en el concepto de que la hiperglucemia se asocia a las complicaciones propias de la DM, en especial a la retinopatía, cuando se supera el nivel de 126 mg/dl de glucosa en ayunas o de 200 mg/dl tras dos horas de la ingesta de 75 g de glucosa <sup>49</sup>.

Cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $\geq$  6,5 % se asocian a retinopatía incluso de forma más consistente que la glucosa basal, por lo que, desde hace unos años, también se admite como prueba diagnóstica siempre que se utilice un único método estandarizado según el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), certificado y estandarizado para el Diabetes Control and Complications trial (DCCT)] (NGSP/DCCT) <sup>49</sup>.

Los criterios diagnósticos para diabetes mellitus son HbA1c  $\geq$  6,5 % o glicemia basal en ayunas ( $\geq$  126 mg/dl) o con la glicemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) con 75 g de glucosa  $\geq$  200 mg/dl <sup>49</sup>.

La dislipidemia es otro factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La dislipidemia mixta, caracterizada por un incremento en el colesterol LDL y en los triglicéridos, con una disminución en el colesterol HDL, se ha asociado a enfermedad aterosclerótica y a mayor riesgo de enfermedad

coronaria. La medición de esas fracciones en sangre tiene como objetivo detectar alteraciones que puedan modificarse para prevenir eventos cardiovasculares <sup>50</sup>.

El Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology - ACC), en conjunto con la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association - AHA) establecieron las guías para el tratamiento de la hipercolesterolemia, con el objetivo de disminuir el riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos <sup>50</sup>.

En estas guías se definen los grupos de pacientes que se benefician de recibir tratamiento para dislipidemia con estatinas, estos son <sup>50</sup>:

GRUPO 1: Pacientes con enfermedad aterosclerótica definida en pacientes > 21 años. Incluye aquellos con antecedente de enfermedad coronaria (infarto, angina estable o inestable y/o revascularización quirúrgica o percutánea), enfermedad cerebrovascular (accidente vascular encefálico o accidente isquémico transitorio de origen aterosclerótico) y enfermedad arterial periférica aterosclerótica <sup>50</sup>.

GRUPO 2: Todos los sujetos con un colesterol LDL mayor o igual a 190 mg/dl <sup>50</sup>.

GRUPO 3: Sujetos entre 40-75 años con diabetes mellitus <sup>50</sup>.

GRUPO 4: Sujetos sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sin diabetes entre 40 y 75 años, con colesterol LDL entre 70 -189 mg/dl y un riesgo cardiovascular aterosclerótico a 10 años mayor o igual a 7,5% <sup>50</sup>.

En Colombia, la enfermedad isquémica cardíaca en la última década ha sido la principal causa de muerte en personas mayores de 55 años, por encima del cáncer y la violencia <sup>49, 50</sup>.

Se estima que para el 2015 la población mayor de 45 años se triplicará, aumentando la incidencia y la prevalencia de enfermedad cardíaca aterosclerótica con el consecuente incremento en los costos de atención en salud <sup>50</sup>.

El estudio de carga de enfermedad en Colombia 2005, reportó la cardiopatía hipertensiva e isquémica entre las primeras diez causas de años de vida saludable

perdidos por muerte prematura o con discapacidad, tanto en hombres como en mujeres<sup>50</sup>.

Cuando una paciente consulta por dolor precordial y angina típica, es necesario determinar el diagnóstico de SCA y clasificarlo con o sin elevación del segmento ST, mediante electrocardiograma y enzimas cardíacas (Figura 5). Los pacientes con síntomas atípicos y sospecha de SCA que se presenten al servicio de urgencias y cuyos estudios iniciales son negativos, pueden beneficiarse de otras pruebas como: angiografía tomográfica, imagen de perfusión miocárdica o ecocardiografía de estrés. De igual manera, el seguimiento clínico, electrocardiográfico y enzimático en periodos cortos (6-8 horas), aporta datos importantes para establecer el diagnóstico<sup>52</sup>.

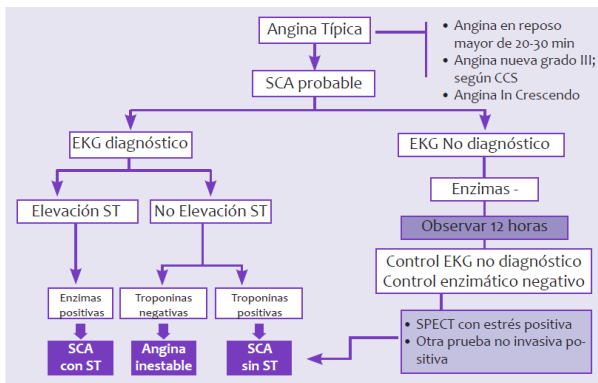


Figura 5 Diagnóstico inicial en síndrome

coronario agudo (SCA) probable<sup>51</sup>.

## Menarquia y riesgo cardiovascular

La edad promedio de la menarquia en la población mundial está disminuyendo; por el contrario, la prevalencia del síndrome metabólico ha aumentado en las dos últimas décadas<sup>35</sup>. El síndrome metabólico conlleva al desarrollo de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y mortalidad en general.

Las fluctuaciones en la edad de presentación de la menarquia ha sido asociada con aumento de algunos factores de riesgo cardiovascular cuando esta se presenta de manera temprana tal y como se muestra en diferentes estudios.

Universidad de Cambridge, muestra que las mujeres que tienen la menarquia antes de los 12 años presentan mayor riesgo a lo largo de su vida de experimentar un infarto de miocardio o evento isquémico cerebral. Además, tienen un riesgo mayor de muerte del 22 % en todas las causas, del 28 % en enfermedad cardiovascular, y 25 % de cáncer <sup>20</sup>.

La menarquia de presentación temprana se asocia con la aparición de resistencia a la insulina diabetes mellitus tipo 2 y aumento de la adiposidad sobrepeso y obesidad, factores importantes para el riesgo cardiovascular <sup>33, 34</sup>.

En Taiwán, las mujeres que presentaban la menarquia a una edad más temprana padecían mayor riesgo de síndrome metabólico en la vida adulta (odds ratio (95% CI) 1.71 (1.07-2.71) para menarquia <12 años y 1.22 (1.00-1.50) en mujeres que presentaban la menarquia entre 12-14 años; ( $p < 0.05$ )) <sup>35</sup>.

Esta asociación de la edad más temprana en la menarquía y el mayor riesgo de síndrome metabólico coinciden con un estudio previo realizado en China en el 2007 de 7349 mujeres de 50-92 años. Se demostró un odds ratio de 1,49 para síndrome metabólico en mujeres con edad en la menarquia por debajo de 12.5 años <sup>35</sup>.

En 2008, un estudio en el que participaron 9000 mujeres chinas de entre 25 y 64 años informó que la edad en la menarquia se asociaba de forma inversa con el número de componentes y la prevalencia del síndrome metabólico <sup>35</sup>.

El resultado del estudio KORA F4 en Alemania en 2011 de 1536 mujeres de 32-81 años de edad, mostró que la edad a la menarquia se asoció inversamente con el síndrome metabólico. Otro estudio en la zona rural de Bangladesh también reveló que el comienzo temprano de la menarquia (<12 años) se asoció con una mayor prevalencia del síndrome metabólico vs el inicio tardío (> 13 años) <sup>35</sup>.

Lakshman en el 2009 realizó un estudio prospectivo de 15.807 mujeres durante un período de seguimiento medio de 10.6 años, mostró que la edad menarquia predice una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y mortalidad <sup>36</sup>.

En dos grandes estudios, la edad menarquia temprana se relacionó con el riesgo de mortalidad (Jacobsen 2007, 2009), así como la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular (Jacobsen, 2009) <sup>36</sup>.

En Brasil, la menarquia temprana se presentó en el 23,4% de las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 y se asoció con el sobrepeso y la obesidad en la vida adulta <sup>34</sup>.

Los estudio de Wisconsin y Barbara Davis Center's demostraron que niveles altos de HbA1c detectados 3 años antes de la menarquia retrasan su inicio. Y en Estados Unidos y Europa, diferentes estudios probaron que las niñas con diagnóstico de diabetes tipo 1 antes de la menarquia, padecían un retraso en su presentación de 1.3 a 6 meses <sup>34</sup>.

Y presentaciones tardías la menarquia posterior (18 años) se asocian significativamente con un menor riesgo de evento cardiovascular (odds ratio 0,71, intervalo de confianza del 95%, 0,57 0,89; p <0,002). <sup>32</sup> Lo que demuestra que el momento del desarrollo puberal repercute en la salud de la mujer <sup>34</sup>.

El papel de la menarquia en el desarrollo del síndrome metabólico no es claro. Identificar y comprender los mecanismos potenciales que relacionan la menarquia temprana y el desarrollo del síndrome metabólico y riesgo cardiovascular beneficiará los esfuerzos futuros de tratamiento y prevención <sup>35</sup>.

*“Comprender las relaciones entre la edad de la menarquia y los posibles riesgos para la salud puede conducir a una prevención y gestión más efectiva de los numerosos problemas de salud que pueden desarrollar las mujeres”* <sup>34</sup>.

La edad en la menarquia no es solo un símbolo de la madurez fisiológica en las niñas, sino que también puede ayudar a identificar a las mujeres en riesgo de contraer síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedad cardiovascular y mortalidad, lo que muestra que el momento del desarrollo puberal puede tener efectos de por vida en la salud de la mujer <sup>34,35</sup>.

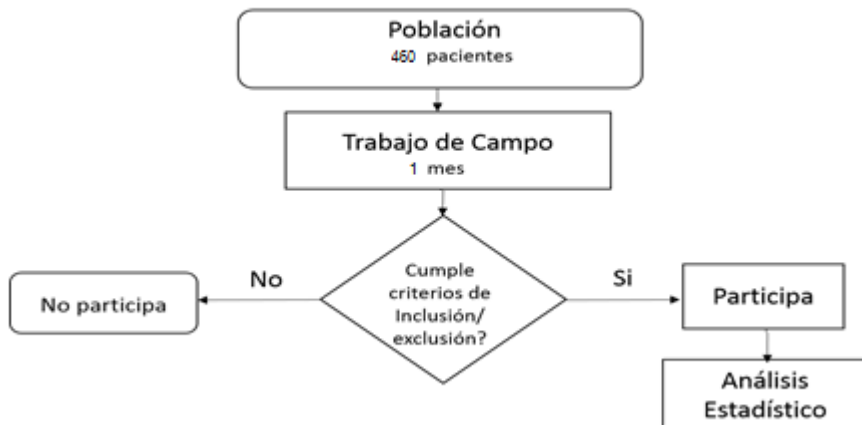
## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Diseño

Se realiza un estudio observacional, analítico, retrospectivo exploratorio, observacional de corte transversal con componente analítico

ENDOCARE centro de salud y bienestar, es una IPS especializada en problemas de metabolismo del ser humano, con programas de medicina interna, endocrinología, nutrición, deportología, imágenes diagnósticas, en pro de ofrecer servicios de salud integral.

### 6.2 Población objeto



### Unidad De Análisis

Mujeres nacidas entre la década de 1947 y 2010 que asisten instituto de Endocrinología y prevención metabólica Endocare en Bogotá entre los años 2006 al 2016 que cumplan con los criterios de selección.

### **6.3 Muestra y muestreo**

Pacientes con presencia de menarquia que asistieron a instituto de Endocrinología y prevención metabólica en (ENDOCARE) Bogotá, desde el año 2006 al 2016.

Teniendo en cuenta el artículo Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey, el 50% de la población en la década de los 90 presenta la menarquia a los 13,9 (DE=2,3) y teniendo un Límites de confianza de 5% y un intervalo de confianza de 95% se necesita un tamaño de muestra de 384 participantes. Se incrementa un 20% para disminuir la variabilidad en los resultados para un total de 460.

Se realiza un muestreo probabilístico estratificado, por década de nacimiento.

### **6.4 Criterios de selección**

#### **6.4.1 Criterios Inclusión**

1. Presencia de menarquia.
2. Mujeres nacidas en las décadas determinadas (1947- 2010).

#### **6.4.2 Criterios Exclusión**

1. Enfermedades genéticas.
2. Población extranjera.
3. Historias clínicas con datos insuficientes para cumplir los objetivos.

## **6.5 Técnicas de recolección**

### **6.5.1 Instrumentos**

- Fuentes de información: secundaria. Historias clínicas de las pacientes que acuden a instituto de Endocrinología y prevención metabólica (ENDOCARE) Bogotá.

### **6.5.2 Trabajo de Campo**

La recolección de los datos se realiza mediante el registro de los mismos en un instrumento fabricado por los investigadores, en donde se registraron los datos necesarios relacionados con las variables que se explican a continuación.

Se archiva esta información en carpetas para verificación.

La información necesaria para diligenciar los instrumentos se toma directamente de las historias clínicas las cuáles se encuentran de forma electrónica en software hospitalario; Esta información es obtenida por los investigadores durante horario completo.

Se inicia la recolección de datos en el centro endocrinológico (ENDOCARE) Bogotá previa aprobación del comité de ética médica.

- Tiempo necesario para recolección de datos 1 mes.
  1. Se identifican las mujeres que cumplen los criterios de selección de caso.
  2. Se consolida la información de las variables descritas en un instrumento en EXCEL de acuerdo a la información obtenida de las historias clínicas.
  3. Se verifica y completa los datos de las variables de estudio, revisando los reportes directamente de las historias clínicas.
  4. Se digita la información en el módulo de entrada de datos de Excel.
  5. Se verifica y depura la información cruzándola.

## 7. VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categorización</b>
<b>Edad</b>	Años cumplidos	Cuantitativa	Razón	Años
<b>Edad de presentación de la menarquia</b>  <i>Speroff, Leon; Fritz, Marc A. Clinical Gynecologic Endocrinology &amp; Infertility, 7th Edition 2005 Lippincott Williams &amp; Wilkins endocrino ginecologica speroff.CHM, endocrino ginecologica speroff.CHM</i>	Año de presentación de la primera menstruación	Cuantitativa	Razón	Años
<b>Índice de masa corporal</b>  <i>Guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la</i>	Al momento de la última consulta utilizando los dos variables anteriores	Cualitativa	Nominal	1. 18- 25 normal 2. < 18 desnutrición 3. >25 sobrepeso 4. > 30 obesidad

<i>obesidad en adultos. /GPC 2016-52</i>				
<b>Hipertensión arterial</b> <i>Guía de práctica clínica. Hipertensión arterial primaria /GPC - 2013 - 18</i>	Aumento patológico de la tensión arterial actual	Cualitativa	Dicotómica	1. Si o 2. No
<b>Dislipidemia</b> <i>Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años / GPC-2014-27</i>	Aumento anormal de lípidos en sangre actual	Cualitativa	Dicotómica	1. Si o 2. No
<b>Enfermedad coronaria</b> <i>Guía de Síndrome Coronario Agudo/ GPC-2013-17</i>	Enfermedad de vaso coronario por ateromatosis	Cualitativa	Dicotómica	1. Si o 2. No
<b>Diabetes</b> <i>Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y</i>	Enfermedad por aumento anormal y exagerado de	Cualitativa	Dicotómica	1. Si o 2. No

<i>seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años/GPC-2015-51</i>	glucosa en sangre.			
------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------	--	--	--

## 8. PLAN DE ANALISIS

### Objetivo general

Establecer la variación en la edad de la menarquia en los últimos 60 años y explorar la posible asociación entre la menarquia y algunos factores de riesgo cardiovascular

Objetivos específicos	Ejecución estadística
Establecer la edad de la menarquia en los últimos 60 años	Al ser la menarquia una variable cuantitativa se presenta por medio de medidas de tendencia central (media y mediana) o de dispersión (Desviación estándar y rango intercuartílico) de acuerdo a los resultados de la prueba Shapiro Wilks
Establecer el cambio de la edad de la menarquia en los últimos 60 años discriminada por década	Se presenta el promedio o mediana, con sus respectiva desviación estándar o rango intercuartílico de la edad de la menarquia de acuerdo a la década de nacimiento de las participantes
Explorar la asociación entre la edad de la presentación de la menarquia versus diabetes mellitus, hipertensión arterial, sobrepeso obesidad, dislipidemia y enfermedad coronaria en pacientes	Se seleccionan las mujeres mayores de 45 años y se evalúa si existe alguna relación entre la variable dependiente (edad menarquia) y la presencia de algunos factores de riesgo

mayores de 45 años de la población a estudio	cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, sobrepeso obesidad, dislipidemia y enfermedad coronaria) por medio de la prueba T de student o U de Mann Whitney de acuerdo a la naturaleza de distribución. En el caso de IMC al ser una variable cualitativa politómica se utilizará ANOVA de una vía o prueba de Kruskall Wallis
----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Se considera asociación estadística, valores  $p < 0,05$ . El análisis estadístico es realizado en Stata V11.

## **9. CALIDAD DEL DATOS**

Se garantiza la calidad de los datos ya que las investigadoras fueron las responsables del diligenciamiento de la base de datos en Excel a partir de las historias clínicas. Se realiza una prueba piloto con 25 historias con el fin de probar el instrumento de recolección de datos.

Se efectúa una revisión con el 10% de las historias para evaluar el adecuado diligenciamiento de la base de datos. Se seleccionaron de manera aleatoria. El proceso fue realizado por las dos investigadoras.

## **10. CONTROL DE SESGOS**

El sesgo de selección es el más importante y se controló mediante la aplicación de los criterios de selección. Es posible encontrar datos faltantes debido a la naturaleza retrospectiva del estudio. Se excluyeron pacientes con más del 10% de datos faltantes y se excluyeron variables con más del 20% de datos ausentes.

El sesgo de memoria puede presentarse, sin embargo la presentación de la menarquia es un evento de suma importancia en las mujeres, dado que cultural y fisiológicamente le confiere a la mujer la capacidad de reproducción, por lo que es de fácil avocamiento por parte de las mujeres en general.

El sesgo de información fue controlado utilizando un documento de recolección establecido, ya que solo los investigadores fueron los encargados de la recolección de las historias y digitación de la base de datos.

Es claro que uno de los sesgos más importante es el centro que utilizamos para tomar la información dado el tipo de pacientes, sin embargo la menarquia no suele cambiar en las mujeres por enfermedades, salvo que no sean genéticas las cuales fueron excluidas, y en cuanto al riesgo cardiovascular no se encontró diferencia.

## **11, ASPECTOS ETICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD**

Según la Resolución 8430 de 1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, esta investigación se considera de “sin riesgo”, porque es un estudio observacional que emplea el registro de datos a través de procedimientos documentales, en este caso el uso de historias clínicas que pertenecen al centro endocrinológico ENDOCARE en Bogotá.

Se solicitó la aprobación del Comité de Ética de la Universidad del Rosario para la realización del estudio.

El conocimiento producto de esta investigación será utilizado para publicaciones a nombre de los investigadores principales y de la institución ENDOCARE, que autoriza su uso.

Los investigadores principales nos comprometemos a salvaguardar la confidencialidad de los datos y seremos los únicos responsables de su recolección. No se incluirá información que permita la identificación de los participantes, únicamente el número de la cédula para fines de posible acceso posterior durante la investigación, cuya información solo estará disponible para los investigadores principales y no se utilizaran ni serán visibles al momento de la publicación. También nos comprometemos a la utilización de los datos solo para llevar a cabo los objetivos de la investigación.

No se recopiló información sensible que pudiese generar discriminación dentro de la población a estudio ni información sobre prácticas clínicas.

La información será conservada en un computador al que solo podrán ingresar los investigadores principales.

## 8. PRESUPUESTO GENERAL

Fuentes	
Rubros	Total
Personal	22.000.000
Computador	3.000.000
Materiales	350.000
Otros	200.000
Traducción	700.000
Publicación en revista indexada	540.000
Total	24.790.000

### 12.1 PRESUPUESTO PERSONAL

Participante	Dedicación	Recursos		Total
	Horas			





## 14. RESULTADOS

Del total de mujeres atendidas entre los años 2006 al 2016 en el centro endocrinológico ENDOCARE, se incluyeron 464 pacientes. La mediana de edad de las participantes fue de 43 años (RIQ=29.5-56) edad mínima de 13 y máxima de 74 años (figura 6).

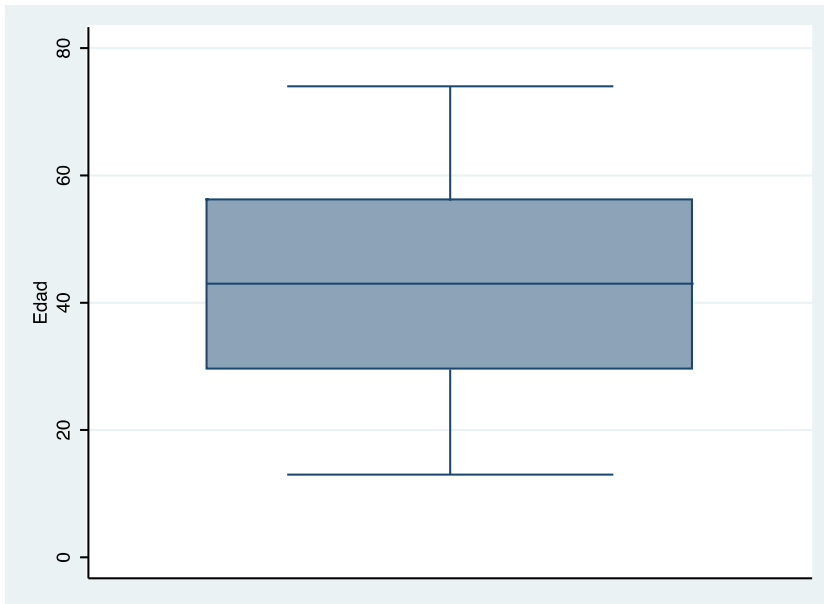


Figura 6. Boxplot distribución de edad de las participantes.

La mediana de edad de menarquia de toda la población fue de 12 (RIQ= 11-13) años, edad mínima 8 y máxima 19 (figura 7). En 94.6% (439) mujeres presentaron la menarquia en edad normal, 3.8% (18) tardía (mayor de 15 años) y 1,5% (7) temprana (menor de 10 años).

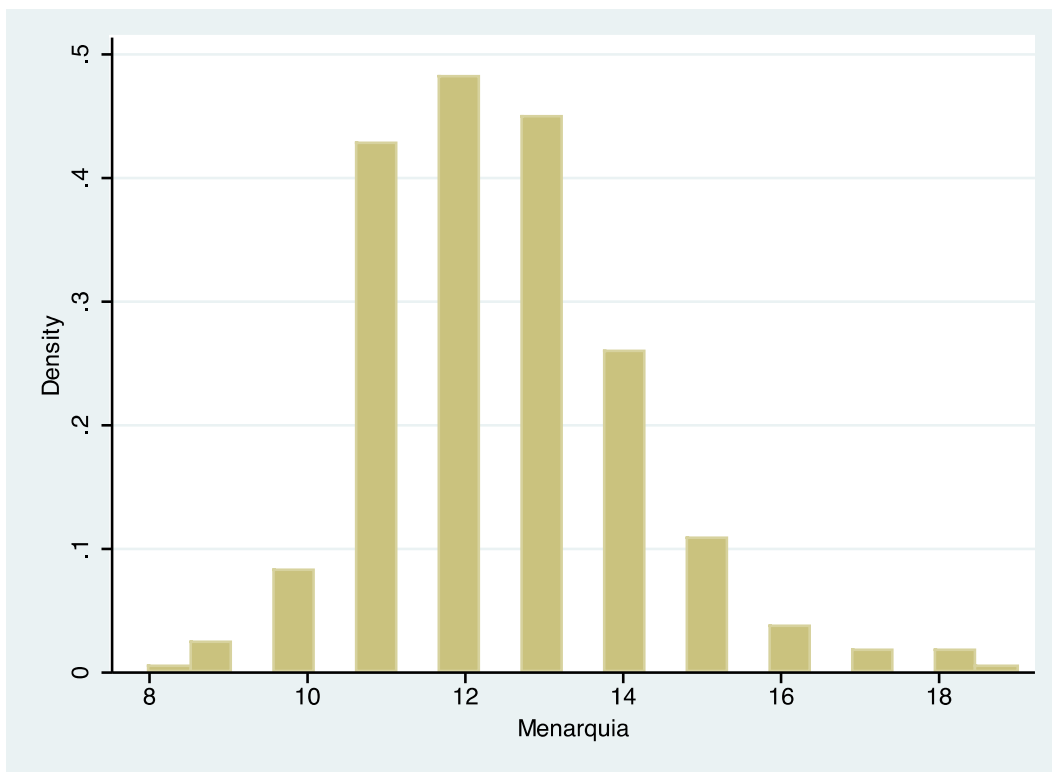


Figura 7. Presentación de edad de menarquia

Con relación al estado nutricional 13,4% y 26,7% se encontraban en sobrepeso y obesidad respectivamente, y dentro de factores de riesgo metabólico y cardiovasculares 9,9% sufrían de hipertensión, 4,1% diabetes y 39, 2% (182) de dislipidemia (tabla 2).

Tabla 2 Frecuencia de patologías endocrinológicas, factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares.

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Estado nutricional</b>		
Desnutrición	20	4,3
Peso Normal	251	54,1
Sobrepeso	62	13,4
Obesidad	124	26,7

Osteoporosis	40	8,6
<b>Hipertensión arterial</b>	46	9,9
<b>Diabetes</b>	19	4,1
<b>Enfermedad coronaria</b>	2	0,4
<b>Dislipidemia</b>	182	39,2

### Variación de la edad de la menarquia

En el grupo de pacientes estudiadas se evidencio una diferencia significativa en la edad de la menarquia de acuerdo a la década de nacimiento, evidenciando una menor edad en las décadas más recientes (tabla 3). Con el paso de la década la edad de la menarquia se ha visto reducida en 0.47 veces la edad de las mujeres (figura 8).

Además realizando una diferencia entre la edad de la presentación de la menarquia en décadas años 40 y 50 la edad media de la menarquia era 12,5 años, y en las décadas años 90 y 2000 la edad media es de 12 con una diferencia de 0,5 meses con una p estadísticamente significativa 0,0002, y dado su disposición lineal y progresiva en el tiempo y probablemente está pendiente seguirá en descenso que (Figura 8, 9).

No se evidenció ninguna tendencia entre la década de nacimiento y el tipo de menarquia de acuerdo a si esta fue temprana o tardía (tabla 4).

Tabla 3. Edad de presentación de menarquia de acuerdo a la década de nacimiento.

	N	%	mi n	p2 5	p50	p7 5	ma x	p
<b>Nacidas después del año 2000</b>	1 0	2.16	10	11	11. 5	12	13	0.0001 *
<b>Nacidas entre 1990 y 1999</b>	9 5	20.4 7	9	11	12	13	15	

<b>Nacidas entre 1980 y 1989</b>	8 1	17.4 6	8	11	12	13	19
<b>Nacidas entre 1970 y 1979</b>	8 8	18.9 7	10	12	12	13	18
<b>Nacidas entre 1960 y 1969</b>	9 6	20.6 9	9	12	13	14	17
<b>Nacidas entre 1950 y 1959</b>	6 7	14.4 4	10	12	13	14	18
<b>Nacidas entre 1940 y 1949</b>	2 7	5.82	11	11	12	13	14

\*Prueba de Wilcoxon

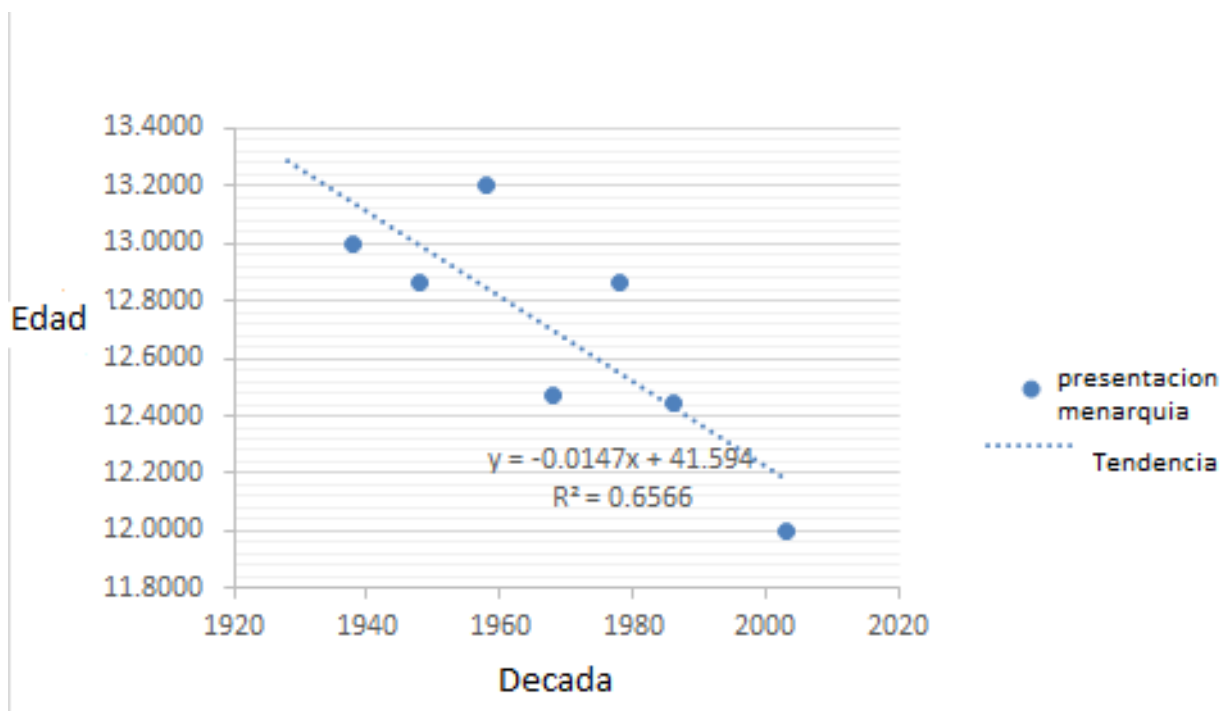


Figura 8. Variación en la edad de menarquia de acuerdo al nacimiento.

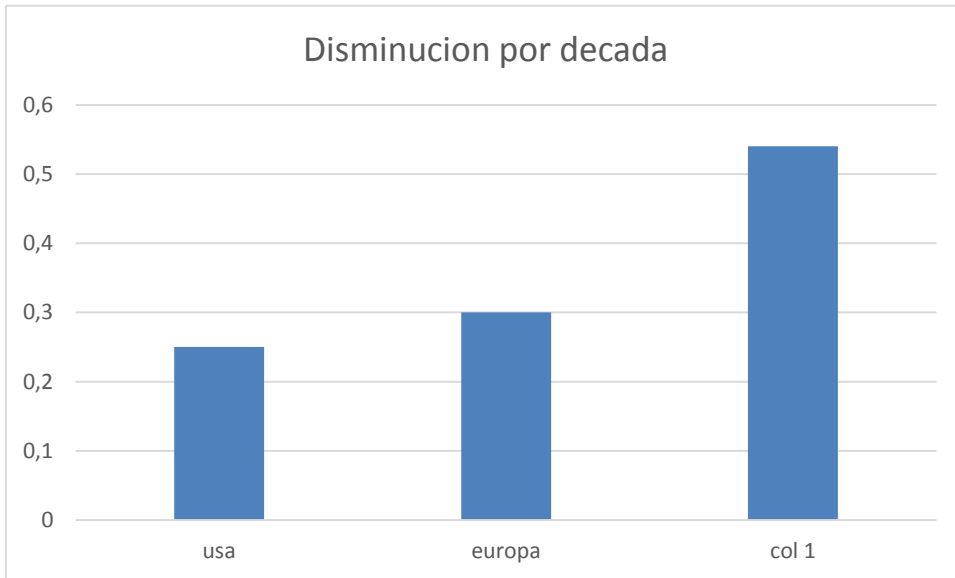
	<i>N</i>	<i>Min</i>	<i>P25</i>	<i>P50</i>	<i>P75</i>	<i>Max</i>
1	104	10	11	12,5	13,5	18
2	95	9	11	12	13	15
<i>Total</i>	199	9	11	12	13	18

Figura 9. Variación en la edad de menarquia de acuerdo a las primeras décadas evaluadas, respecto a las últimas.

Tabla 4. Distribución de menarquia de acuerdo a la década de nacimiento.

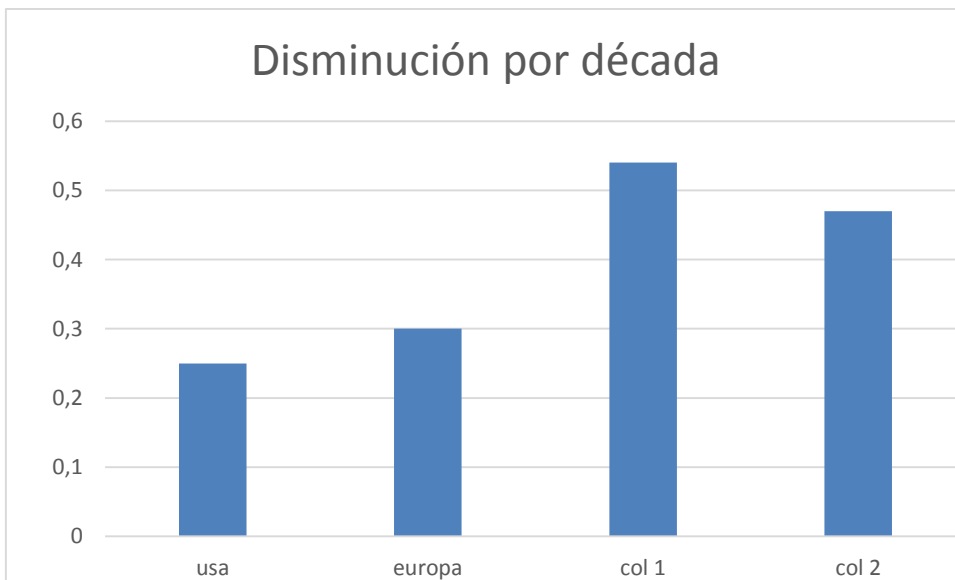
			<b>Menarquia temprana</b>		<b>Menarquia Edad normal</b>		<b>Menarquia tardía</b>	
	N		N	%	N	%	N	%
Nacidas después del año 2000	1 0	2.1	0	0	10	2.28	0	0
Nacidas entre 1990 y 1999	9 5	20. 47	1	14.29	94	21.4	0	0
Nacidas entre 1980 y 1989	8 1	17. 46	4	57.14	76	17.31	1	5.56
Nacidas entre 1970 y 1979	8 8	18. 97	0	0	82	18.68	6	33.33
Nacidas entre 1960 y 1969	9 6	20. 69	2	28.57	88	20.05	6	33.33
Nacidas entre 1950 y 1959	6 7	14. 44	0	0	62	14.12	5	27.78
Nacidas entre 1940 y 1949	2 7	5.8 2	0	0	27	6.15	0	0

En cuanto al cambio por década presentado que como se había encontrado en el estudio previo era el doble que en Estados Unidos, encontramos también un aumento menos marcado pero significativo. (USA 0,25, Europa 3,3, Col 1 0,54 y Col2 0,47 meses/ década respectivamente) figuras 10 y 11.



*Col 1. Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey*

Figura 10. Comparación cambios por década de Estados Unidos, Europa y el primer estudio reportado



*Col 1. Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey.*

*Col 2. Presente estudio.*

Figura 11. Comparación cambios por década de Estados Unidos, Europa, primer estudio reportado, y nuestros resultados.

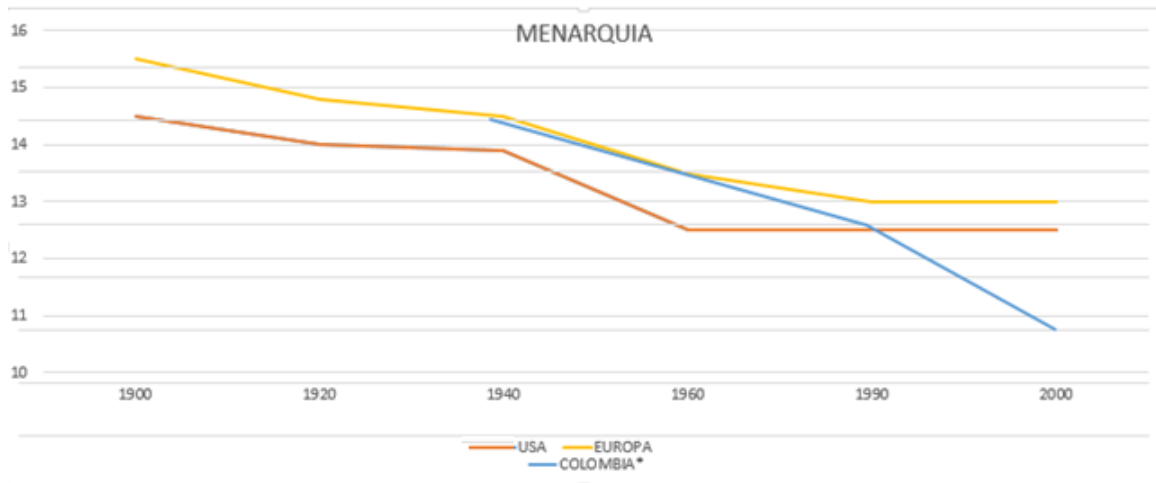


Figura 12. Comparación del comportamiento de la menarquia en el mundo respecto al presente estudio \* Resultados presente estudio.

### Factores de riesgo cardiovascular en mujeres mayores de 45 años

Al categorizar a las participantes y seleccionar aquellas mayores de 45 años, se encontró con relación al estado nutricional que 18.96% y 34.12% se encontraban en sobrepeso y obesidad respectivamente; 19.34% sufrían de hipertensión, 6.6% diabetes, 56.62% de dislipidemia y 0.47% de enfermedad coronaria. No se evidenció relación entre la edad de menarquia y la presencia de factores de riesgo metabólico en los participantes (tabla 5 y 6). Se encontró en las mujeres con menarquia temprana mayor proporción de obesidad que en aquellas con menarquia en edades normales y tardía (57.14%, 26.8%, 38.8%), con una p estadísticamente significativa ( $p=0.036$ ).

Tabla 5. Relación entre edad de menarquia y factores de riesgo metabólicos

	n	min	p25	p50	p75	max	p
<b>Estado nutricional</b>							
Desnutrición	3	13	13	14	14	14	0.043*
Peso Normal	96	10	12	13	14	18	
Sobrepeso	40	9	11	12	13	18	
Obesidad	72	9	12	13	14	18	
<b>Hipertensión</b>							
Si	41	9	11	13	14	18	0.3766†
No	171	9	12	13	14	18	
<b>Diabetes</b>							
Si	14	11	12	13	13	16	0.6398†
No	198	9	12	13	14	18	
<b>Enfermedad coronaria</b>							
Si	1	14	14	14	14	14	0.3737†
No	211	9	12	13	14	18	
<b>Dislipidemia</b>							
Si	120	9	11.5	13	14	18	0.2983†
No	92	9	12	13	14	18	

\*Prueba de Wilcoxon; †U de Mann Whitney

Tabla 6. Relación entre la categoría de menarquia y factores de riesgo metabólicos

	Menarquia temprana		Menarquia normal		Menarquia tardía		p
	N	%	N	%	N	%	
Estado nutricional							
<b>Desnutrición</b>	0	0	20	4.63	0	0	0.036

<b>Peso Normal</b>	2	28.57	240	55.5	9	50	
<b>Sobrepeso</b>	1	14.29	56	12.9	2	11.11	
<b>Obesidad</b>	4	57.14	116	26.85	7	38.8	
Hipertensión							
<b>Si</b>	2	28.57	42	9.57	2	11.11	0.24 5
<b>No</b>	5	71.43	397	90.43	16	88.9	
Diabetes							
<b>Si</b>	1	14.29	17	3.87	1	5.56	0.36 7
<b>No</b>	6	85.71	422	96.13	17	94.44	
Enfermedad coronaria							
<b>Si</b>	0	0	2	0.46	0	0	0.94 4
<b>No</b>	7	100	437	99.54	18	100	
Dislipidemia							
<b>Si</b>	2	28.57	174	39.64	6	33.33	0.73 1
<b>No</b>	5	71.43	265	60.36	12	66.67	

## 15. DISCUSION

El principal objetivo de este estudio consistió en establecer la variación en la edad de la menarquia en los últimos 60 años, así como explorar la posible asociación entre la menarquia y algunos factores de riesgo cardiovascular en mujeres mayores de 45 años. La variabilidad de la edad de menarquia podría corresponder con una evolución en los factores de riesgo, en particular los ambientales y epigenéticos asociados. Esta variable es de interés en salud pública ya que demarca la transición epidemiológica y demográfica de la niñez a la adolescencia.

Existen estudios, que han demostrado determinantes genéticos de la edad de menarquia, sin embargo existen factores ambientales y de expresividad genética que siguen siendo estudiados, haciéndola un evento multifactorial<sup>6</sup> Un estudio hecho en Europa, propone una relación con el peso al nacimiento y talla, con respecto a la edad de menarquia en una relación directamente proporcional, y un papel de programación de estos factores sobre la edad de menarquia<sup>36</sup>.

El presente estudio evidencio la variación asociada con una edad cada vez más temprana de menarquia, en el grupo de pacientes estudiadas se determinó una diferencia significativa en la edad de la menarquia de acuerdo a la década de nacimiento, evidenciando una menor edad en las décadas más recientes. Con el paso de la década la edad de la menarquia se ha visto reducida en 0.47 veces la edad de las mujeres. La edad de la presentación de la menarquia en las décadas 1940 a 1950 era 12,5 años, y en las décadas años 1990 y 2000 la edad media es de 12 años con una diferencia de 0,5 meses/año con una p estadísticamente significativa 0,0002, y fue consistente con otros estudios entre ellos el realizado por Jansen y col en Colombia, donde hubo una disminución estimada de 0.54 años/década<sup>10</sup>. Esto además demuestra que la pendiente persiste sin alcanzar ni de manera cercana una meseta como en otros países (figura 12) En Estados unidos la meseta inicio en 1960 a 12.5 años y se ha mantenido mientras que en Europa sucedió en 1994 con una media de 13.05 años <sup>22</sup>. Esta progresión en la disminución en nuestro país no es clara y se deben realizar más estudios para determinar la razón y la validez de estos datos con mayores muestras y a nivel nacional, dentro

de las cuales podría encontrarse el aumento rápido de peso en nuestros habitantes, tal y como se refleja en la última *encuesta Nacional De Situación Nutricional (ENSIN) La ENSIN 2015*, que como sabemos, el peso y grasa son fundamentales para la presentación de la menarquia <sup>1,51</sup> (Figura. 13). Su descenso cambia de manera dramática la planeación en salud, la manera como deben ser tratadas las niñas a nivel escolar, y determina a qué edad se vuelve adecuada la educación sexual y de qué manera, el riesgo del inicio de la vida sexual más temprano y de embarazos.



Figura 13. Resultados de encuesta Nacional De Situación Nutricional (ENSIN) La ENSIN 2015.

Si el comportamiento de esta variable sigue en descenso, con todas las implicaciones y consecuencias como embarazos y abortos a edad de desarrollo mental más temprana como ya se está presentado en la actualidad y con todo esto el aumento de la morbilidad en estas edades.

No estamos preparados como sociedad para estos cambios progresivos, como se hizo evidente por la discusión generada a nivel nacional de cartillas para educación sexual y de género, con inmensas diferencias en la concepción de estos cambios entre padres de familia, legisladores, experto etc... (*El tiempo 14 de agosto 2016, El Colombiano 09 de agosto de 2016*).

En un estudio en español se confirmó una tendencia hacia una edad menor en el momento de la menarquia asociado a las generaciones, y directamente proporcional un aumento en el periodo fértil y en la altura de manera estadísticamente significativa como variable adicional <sup>37</sup>. Otras variables a tener en cuenta en del impacto de la transición en una edad cada vez menor de menarquia, tomó en cuenta

factores psicológicos, encontrando menor nivel de madurez, mayor nivel de actitudes de duda en estas pacientes lo cual propone la necesidad de la edad de menarquia como indicativo de una intervención multidimensional <sup>38</sup>.

Este cambio en el estado hormonal de la población y la edad de menarquia han generado la hipótesis con relación a los factores de riesgo cardiovascular, así como la hipótesis de aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares asociadas. En el presente estudio no se evidenció una relación estadísticamente significativa entre las patologías metabólicas, sin embargo un meta análisis realizado en el 2013, mostró como cada año de incrementó en la edad de menarquia está asociada con 3% menor de riesgo asociado a toda causa de mortalidad. El estudio genero la hipótesis a desarrollar, de escasa diferencia entre la edad de menarquia y riesgo cardiovascular en el grupo de fumadores <sup>39</sup>. En el presente estudio el seguimiento corto es una gran limitación, además de la necesidad de una muestra dirigida para esta causa, el cual necesitaría mayor tiempo para determinar mortalidad asociada de factores cardiovasculares, y metabólicas.

Los factores de riesgo cardiovasculares y los desenlaces estudiados han sido variables entre los estudios, el estudio de Lakshman et Al. Encontró, por medio de Odds Ratio y Hazad Ratio, un aumento de riesgo de hipertensión en menarquia menor a doce años, [1.13 (1.02-1.24)], así como eventos cardiovasculares [1.17 (1.07-1.27)], enfermedad coronaria [1.23 (1.06-1.43)], mortalidad global [1.22 (1.07-1.39)], mortalidad por enfermedad cardiovascular [1.28 (1.02-1.62)], y mortalidad por cáncer [1.25 (1.03-1.51)] <sup>21</sup>.

Se ha encontrado así mismo en estudios de Corea, en dónde se describió una relación inversa entre la edad de menarquia en factores metabólicos. Las mujeres con menarca temprana presentaron un IMC y una circunferencia de la cintura significativamente más altos, junto con una mayor prevalencia de hipertensión, diabetes y síndrome metabólico que aquellos con menarquia posterior ( $\geq 13$  años). Además, la prevalencia de mujeres con  $\geq 10\%$  o  $\geq 20\%$  a los 10 años de riesgo de Framingham, fue mayor en aquellos con menarquia temprana que en otros grupos después de ajustar por edad, tabaquismo, nivel educativo y menstruación. Los

análisis de regresión logística revelaron odds-ratio de 2,29 (IC 95% = 1,25-4,19) y 1,78 (0,96-3,30) para  $\geq 10\%$  y  $\geq 20\%$  de resultado de riesgo Framingham a 10 años en mujeres con menarquia temprana, respectivamente, en comparación con los del último grupo de menarquia ( $\geq 17$  años). Estos hallazgos apoyan como intervención temprana tener en cuenta la menarquia dentro del abanico de factores de riesgo <sup>40</sup>.

Con respecto a hipertensión arterial específicamente, el estudio realizado por Day et Al. Demostró que la edad temprana de menarquia en Reino Unido se asociaba a mayor muerte específica por angina, así como riesgo de hipertensión, se demostró el impacto de esta variable con condiciones de riesgo en el futuro de las pacientes <sup>41</sup>. El estudio de Zheng et Al., en China apoyó los resultados asociados a riesgos por hipertensión arterial en pacientes con menarquia temprana y estos ajustados al nivel educativo, en este estudio se tomó la edad de menarquia temprana como menor o igual a 12 años <sup>42</sup>. En el presente estudio el rango de menarquia en pacientes con o sin hipertensión no fue estadísticamente significativa.

Estudios en Latinoamérica respecto a la hipótesis de relación entre la edad temprana de menarquia y diabetes, realizado en Brasil, evidenciaron un riesgo mayor de diabetes en pacientes con menarquia antes de los once años, de RR = 1.34; 95% (CI: 1.14-1.57), estos resultados fueron ajustados a factores de confusión como factores sociodemográficos, educación materna, diabetes materna y paterna, y peso al nacer. El estudio aportó adicionalmente una correlación estadísticamente significativa con otros factores paraclínicos como son mayores valores de hemoglobina glicosilada, proteína C reactiva, perímetro abdominal, y triglicéridos para la población con menarquia antes de los 11 años <sup>43</sup>. Por otro lado, esta misma hipótesis con respecto a factores de riesgos metabólicos fue desarrollado en Asia, encontrando que en la población China no estaba relacionado la edad de menarquia con diabetes, únicamente se encontró una relación inversamente proporcional y significativa entre la edad de menarquia y la mortalidad por falla cardíaca (odds ratio = 0.71, 95% intervalo de confianza, 0.57-0.89; P = .002) <sup>44</sup>. Para consolidar estos datos en el 2014, se publicó un meta-análisis describiendo la relación entre menarquia y diabetes inversamente proporcional y significativa, con una mayor

relación en estudios de cohorte que en estudios de corte transversal, lo que apoya la menarquia temprana como factor de riesgo para diabetes mellitus tipo 2, RR (95 % CI) 1.22 (1.17, 1.28)]<sup>45</sup>. Para este desenlace en nuestro estudio tampoco se evidenció diferencia significativa.

En relación a trastornos de hipercolesterolemia y trastornos de los lípidos, en el estudio español realizado por el grupo de la Mendoza et al. Se propuso una relación estadísticamente significativa entre el riesgo de hipercolesterolemia y edad temprana de menarquia, asociado a lo anterior, mayor riesgo de obesidad; sin embargo no se encontró relación con diabetes o hipertensión en este estudio de corte transversal. En nuestro estudio no se evidenció tales diferencias <sup>37</sup>.

### **Conclusiones.**

El presente estudio es consistente con otros estudios en la variación asociada con una edad cada vez más temprana de menarquia.

Llama la atención que el cambio epidemiológico descrito en otros países, como en Norteamérica donde ya se alcanzó una meseta en 1960 y en Europa en 1994, no corresponde a nuestros hallazgos. En Colombia persiste el descenso en pendiente y no se aproxima una meseta. A diferencia de Estados Unidos y Europa, en nuestro país la tendencia es el descenso, lo que justifica futuros estudios para determinar la veracidad y la causa de este comportamiento.

Este descenso en la edad de la menarquia es de gran interés en salud pública, la transición epidemiológica y demográfica de la niñez a la adolescencia condiciona una serie de cambios a nivel de salud pública, educación, y comportamiento que impacta en la sociedad y obligan a cambios en la concepción de esta y de sus consecuencias.

La edad de menarquia es una variable en la cuantificación de riesgo cardiovascular en las mujeres, deben ser estudiados factores relacionados y de confusión como es la correlación con edad de menopausia, el uso de cigarrillo y el papel hormonal

específico en el riesgo cardiovascular. A pesar de ser los estrógenos un factor protector históricamente y fisiopatológicamente de riesgo cardiovascular, la menarquia temprana parece tener condiciones genéticas, y ambientales asociadas como factor marcador y factor de riesgo para enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

A nivel de las exploraciones de riesgo cardiovascular no se encuentran asociaciones con la edad de la menarquia, únicamente las mujeres con menarquia temprana presentaban mayor proporción de obesidad.

Existen limitaciones en la consistencia de los datos porque los puntos de corte de menarquia temprana son diferentes entre los estudios, varía entre 11 y 13 años. Nuestro objetivo más importante era la determinación del cambio de la presentación de la menarquia en el tiempo, y probablemente para tener conclusiones más consistentes respecto al riesgo cardiovascular reportado en la literatura, se requiere una muestra más dirigida, mayor tiempo de seguimiento y tener en cuenta variables de confusión.

La reproducibilidad transnacional de los resultados para factores de riesgo, hace un llamado de ajuste del riesgo cardiovascular a la edad de menarquia, y la toma de este como factor marcador en el abordaje de los pacientes. Además de la importancia de reproducir estas asociaciones en estudios más grandes, incluso a nivel nacional.

## 15 BIBLIOGRAFIA

1. Speroff, Leon; Fritz, Marc A. Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility, 7th Edition 2005 Lippincott Williams & Wilkins endocrino ginecologica speroff.CHM, endocrino ginecologica speroff.CHM
2. Sara A. DiVall, Sally Radovick Pubertal Development and menarche. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1135: 19–28 (2008).
3. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(10):3239–45.
4. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar M V, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics. 1997;99(4):505–12.
5. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Pediatrics. 2002;110(4):752–7.
6. He C, Murabito JM. Molecular and Cellular Endocrinology Genome-wide association studies of age at menarche and age at natural menopause. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2014;382(1):767–79.
7. Emans MD, S. Jean; Laufer MD, Marc R.; Goldstein MD, Donald P. Ginecología en la infancia y en la adolescencia (Spanish Edition). CAPÍTULO 6 - Fisiología de la pubertad. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. ArchDisChild. 1969;44(235):291–303.
9. Lyu, Y., Mirea, L., Yang, J., Warre, R., Zhang, J., Lee, S. K., & Li, Z. (2014). Secular trends in age at menarche among women born between 1955 and 1985 in Southeastern China. BMC Women's Health, 14, 155.

10. Jansen EC, Herrán OF, Villamor E. Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey. *Econ Hum Biol.* 2015;19:138–44
11. EAL F, Ingrid; STUARDO A, Valeria; MOLINA G, Temístocles y GONZALEZ A, Electra. Menarquia temprana y su asociación con conductas de riesgo en adolescentes. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2015, vol.80, n.1, pp.41-47. ISSN 0717-7526.
12. Carty CL, Spencer KL, Setiawan VW, Fernandez-Rhodes L, Malinowski J, Buyske S, et al. Replication of genetic loci for ages at menarche and menopause in the multi-ethnic Population Architecture using Genomics and Epidemiology study. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1695–706
13. Tu W, Wagner EK, Eckert GJ, Yu Z, Hannon T, Pratt JH, et al. Associations between menarche-related genetic variants and pubertal growth in male and female adolescents. *J Adolesc Heal [Internet]. Elsevier Inc.;* 2015;56(1):66–72.
14. Gluckman PD, Hanson M a. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(1):7–12.
15. Deardorff J, Abrams B, Ekwaru JP, Rehkopf DH. Socioeconomic status and age at menarche: An examination of multiple indicators in an ethnically diverse cohort. *Ann Epidemiol [Internet]. Elsevier Inc.;* 2014;24(10):727–33.
16. Onyiriuka AN, Egbagbe EE. Anthropometry and menarcheal status of adolescent nigerian urban senior secondary school girls. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(2):71–5.
17. Hossain M, Islam S, Aik S, Zaman TK, Lestrel PE. Age At Menarche of University Students in Bangladesh: Secular Trends and Association With Adult Anthropometric Measures and Socio-Demographic Factors. *J Biosoc* 2010;42(5):677–87.
18. Gluckman PD, Hanson M a. Changing times: The evolution of puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:26–31
19. Lepage Y, Tarupi W, Campbell J, Monnier C, Vercauteren M. Edad de la menarquia en Ecuador. 2014;50:1–8.

20. Gluckman PD, Hanson M a. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(1):7–12.
21. Lakshman R, Frouhi N, Sharp S, Luben R, Bingham S, Khaw KT, et al. Early Age at Menarche Associated with Cardiovascular Disease and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4953-60.
22. Valdés Gómez Wendy, Espinosa Reyes Tania, Álvarez de la Campa Graciela Leyva. Menarquia y factores asociados. *Rev Cubana Endocrinol.* 2013 Abr; 24( 1 ): 35-46.
23. Parent, A. S., Teilmann, G., Juul, A., Skakkebaek, N. E., Toppari, J., & Bourguignon, J. P. (2003). The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine reviews*, 24(5), 668-693.
24. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Dev.* 2016;29:36–49.
25. Layman LC. Clinical genetic testing for Kallmann syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1860–2.
26. Kim S-H. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. *org Endocrinol Metab.* 2015;30:456–66
27. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Smolarczyk R, Katulski K, Genazzani AR. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment. *Gynecol Endocrinol [Internet].* 2013;29(4):296–300.
28. Tembory Molina M.C.. Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria [Internet].* 2009 Oct [citado 2017 Jun 19];11( Suppl 16):127-142.
29. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology.* New York: Informa Healthcare USA; 2007. p. 273-303.
30. Etapas de Tanner del desarrollo de las mamas humanas. (Adaptada de: Grumbach MM, Styne DM. *Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders.* En: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 8th ed., Philadelphia: WB Saunders, 1992; y de: Marshall

WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291

31. Qiu C, Chen H, Wen J, Zhu P, Lin F, Huang B, Wu P, Lin Q, Lin Y, Rao H: Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98 (4): 1612-1621. 10.1210/jc.2012-2919.
32. Dreyfus J, Jacobs D, Carnethon M, et al. Age at Menarche and Cardiometabolic Risk in Adulthood: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Journal Of Pediatrics*;167(2):344-+.2017.
33. Gomes MB, Negrato CA, Calliari LEP, Diabetes T, Group S. Early age at menarche : A risk factor for overweight or obesity in patients with type 1 diabetes living in urban areas 2014;7:1–8.
34. Chang C, Lai M, Lin C. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome in Taiwan. *Obes Res Clin Pract* 2016;10:S26–34.
35. Bleil ME, Adler NE, Appelhans BM, Gregorich SE, Sternfeld B, Cedars MI. Childhood adversity and pubertal timing: Understanding the origins of adulthood cardiovascular risk. 2013;93:213–9.
36. Meulenijzer E, Vyncke K, Labayen I, Meirhaeghe A, Beghin L, Breidenassel C, et al. Associations of early life and sociodemographic factors with menarcheal age in European adolescents. *Eur J Pediatr.* 2015 Feb;174(2):271–8
37. Mendoza N, Galliano D, Salamanca A, Castro JER, Mozas J, Sanchez-Borrego R, et al. Lowering the age at menarche and risk of early menarche in a population of Spanish postmenopausal women during the past two decades. *Menopause Int.* 2010 Sep;16(3):111–4.
38. Marvan ML, Alcalá-Herrera V. Age at menarche, reactions to menarche and attitudes towards menstruation among Mexican adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Apr;27(2):61–6.
39. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014 Jul;180(1):29–40

40. Won JC, Hong JW, Noh JH, Kim D-J. Association Between Age at Menarche and Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Korean Women: The 2010 to 2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3580.
41. Day FR, Elks CE, Murray A, Ong KK, Perry JRB. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Sci Rep*. 2015 Jun;5:11208
42. Zheng Y, Zhang G, Chen Z, Zeng Q. Association between Age at Menarche and Cardiovascular Disease Risk Factors in China: A Large Population-Based Investigation. *Cardiorenal Med*. 2016 Aug;6(4):307–16.
43. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Bessel M, Aquino EML, et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jan;13:22
44. Qiu C, Chen H, Wen J, Zhu P, Lin F, Huang B, et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1612–21
45. Janghorbani M, Mansourian M, Hosseini E. Systematic review and meta-analysis of age at menarche and risk of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014 Aug;51(4):519–28.
46. Enfermedades cardiovasculares. Nota descriptiva. Enero 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317>
47. Guías y normas 412 - Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública Tomo 2.p65 – 2000. Ministerio de Salud y Protección Social
48. Dennison-himmelfarb C, Handler J, Lackland DT. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). 2014;1097(5):507–20. Of S, Care diabetes M. STANDARDS OF MEDICAL

CARE IN DIABETES — 2017 Standards of Medical Care in Diabetes d 2017.  
2017;40(January).

49. Abufhele A, Varleta P, Akel C, Medicina E De. Nuevas guías ACC / AHA 2013 en el manejo del colesterol: “Una mirada crítica del Departamento de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular”. 2014;33:136–41.
50. Cristina A, Eastman P, Molina GR . Guía para el Síndrome Coronario Agudo revista colombiana SGSS – GPC-2013-17 Práctica GDE.
51. Mora Maria F, Leal Victoria C, Beltran German. Edad promedio de menarquia y su relación con el índice de masa corporal en mujeres de Cúcuta, Departamento de Medicina – Universidad de Pamplona, 2012 -014