

Inicio de la telarquia, la pubarquia y la menarquia en los niños con índice de masa corporal normal y elevado

Robert L. Rosenfield, MD^a, Rebecca B. Lipton, PhD^{a,b}, y Melinda L. Drum, PhD^b

GENERALIDADES: El inicio temprano de la pubertad puede estar relacionado con la obesidad, de forma que es necesario conocer la prevalencia de los hitos puberales tempranos en los niños sin exceso de peso.

OBJETIVOS: Comparamos la consecución del estadio 2 de la mama, el estadio 3 (sexual) del vello pubiano y la menarquia en una muestra nacional (Third National Health and Nutrition Examination Survey) de niños con IMC normal (10.^o-84.^o percentil) con la de quienes tenían un IMC excesivo ($\geq 85.$ ^o percentil).

DISEÑO/MÉTODOS: Las edades a las que el 5%, 50% y 95% de los jóvenes alcanzaron los estadios puberales claves se estimaron mediante modelos probit. Luego se aplicaron los modelos logit para comparar la consecución de estos hitos en los niños de IMC excesivo y normal.

RESULTADOS: Se produjeron signos puberales antes de los 8,0 años de edad en $< 5\%$ de la población femenina, general y de etnia blanca no latinoamericana, de IMC normal. Sin embargo, los hitos puberales solieron aparecer antes en las niñas mexicanas y de etnia negra no latinoamericana de IMC normal. Por ejemplo, la telarquia se produjo antes de los 8,0 años de edad entre el 12% y el 19% de estos grupos, y el 5.^o percentil de la menarquia de las niñas de etnia negra no latinoamericana fue 0,8 años anterior al de las niñas de etnia blanca no latinoamericana. Se encontró pubarquia en $\leq 3\%$ de las niñas de 8,0 años de edad con IMC normal de todos estos grupos étnicos, pero fue significativamente menor en las niñas mexicanas y de etnia negra no latinoamericana. La pubarquia apareció antes de los 10,0 años en $< 2\%$ de los niños con IMC normal. Los niños con un IMC $\geq 85.$ ^o percentil tuvieron una prevalencia de aparición de la mama de los 8,0 a los 9,6 años de edad y de la pubarquia de los 8,0 a los 10,2 años de edad significativamente mayor que la de las niñas con IMC normal. La

menarquia también tuvo unas probabilidades de aparición significativamente mayores en las niñas preadolescentes con un IMC elevado.

CONCLUSIONES: Se ofrece las estimaciones de la prevalencia de los hitos puberales clave en los niños con IMC normal. El desarrollo mamario y del vello púbico sexual es prematuro antes de los 8 años de edad de las niñas con IMC normal de la población general. La adiposidad y la etnia mexicana y negra no latinoamericana se asocian de forma independiente con el desarrollo puberal temprano en las niñas.

Existe un considerable debate acerca de si los cambios puberales entre los 6 y 8 años de edad deberían considerarse normales. Del 15 al 20% de las niñas no hispanoamericanas de etnia negra (NNL) visitadas en una consulta pediátrica mostró desarrollo mamario y de vello pubiano, frente a $< 5\%$ de las niñas no hispanoamericanas de etnia blanca (BNL); la edad media a la menarquia fue menos destacable¹. El significado de estas cifras se ha puesto en tela de juicio por un posible sesgo de detección en el marco de la consulta². Aunque los análisis de la base de datos de la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) apoyaron las observaciones ambulatorias^{3,4}, la inferencia obtenida de estos resultados también resulta sospechosa por los posibles errores en la valoración de la etapa puberal. La hipertrichosis pudo confundirse con el desarrollo temprano del vello púbico (etapa 2). Además, el desarrollo mamario temprano en las niñas no se determinó mediante palpación, sino por inspección, lo que difumina la distinción entre el desarrollo del tejido mamario y la deposición de grasa (adipomastia). Esta práctica en concreto dificulta la interpretación de estos datos, ya que la población estadounidense muestra una creciente prevalencia de obesidad⁵, que parece ser uno de los factores del inicio temprano de la pubertad^{6,7}, la pubarquia^{8,9} y la menarquia¹⁰⁻¹³. Además la etnia NNL constituye un factor independiente de predicción de la menarquia temprana, tanto en la base transversal de datos de NHANES III¹⁴ como en la longitudinal de Bogalusa^{11,12}. Aunque el IMC es un sustituto inexacto de la adiposidad y pueden intervenir otros factores¹⁵, estos datos indican que la obesidad y la etnia se asocian con la pubertad y la menarquia tempranas y, por ello, es necesario contar con datos poblacionales normativos¹⁶.

Departments of ^aPediatrics and ^bHealth Studies, Pritzker School of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois, Estados Unidos.

Correspondencia: Robert L. Rosenfield, MD, University of Chicago Comer Children's Hospital, Section of Pediatric Endocrinology, 5841 S Maryland Ave, MC-5053, Chicago, IL 60637, Estados Unidos.

Correo electrónico: robros@peds.bsd.uchicago.edu

El objetivo de este estudio fue desarrollar estimaciones de la edad de consecución de los hitos puberales clave en la población estadounidense de niñas con IMC normal. Nuestra premisa fue que el desarrollo mamario temprano (etapa 2, telarquía) puede determinarse con gran exactitud en las niñas con un IMC normal y que, al contrario que la etapa 2 del vello pubiano, el desarrollo de vello pubiano sexual (etapa 3, pubarquia) puede distinguirse con claridad de la hipertrichosis. Supusimos que los signos puberales tendrían menor prevalencia a los 8 años de edad en las niñas de IMC normal (10.^o-84.^o percentil) que en las de IMC excesivo ($\geq 85.$ ^o percentil) si la adiposidad excesiva fuera un determinante importante del desarrollo puberal temprano. Por lo tanto, determinamos la presencia de estos hitos puberales, así como la edad a la menarquia, en las niñas de la base de datos NHANES III y la comparamos por categoría del IMC. Del mismo modo, determinamos la prevalencia de la pubarquia en los niños a efectos de comparación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvieron los datos de NHANES III¹⁷⁻¹⁹. NHANES III fue una revisión de la población civil estadounidense no ingresada en instituciones, realizada entre 1988 y 1994, que incluyó a sujetos BNL con un exceso muestral intencionado de sujetos NNL y estadounidenses de origen mexicano para aumentar la fiabilidad estadística en estos grupos minoritarios. En los niños de 8 a 18 años de edad, los signos puberales se determinaron mediante inspección, mientras que la edad de la menarquia se determinó mediante un cuestionario. Se midió la talla y el peso, y se calculó el IMC. Para convertir los valores de IMC de NHANES en percentiles de IMC específicos de edad y de sexo se aplicaron las tablas de percentiles del IMC de los Centers for Disease Control and Prevention^{20,21}.

Los modelos se ajustaron para estimar la prevalencia de la consecución de las variables clave de la etapa puberal por edad en los grandes grupos étnicos, así como en la población general^{22,23}. Se aplicó el método de Fieller al resultado de estos modelos para estimar la edad, con el intervalo de confianza del 95% (IC), a la que un determinado porcentaje de niños alcanzaba cada hito²⁴. Se utilizó un *test* de Wald basado en la expansión de Taylor de la diferencia (método δ) para determinar las diferencias de la edad estimada de consecución entre los subgrupos²⁵⁻²⁷. Los modelos logit se ajustaron para comparar la consecución de estos hitos puberales tempranos para niños con IMC excesivo o normal de 8 a 14 años de edad, período en el que el 98% de los niños alcanzó estos hitos²³. Los niños en estos límites de edad constituyeron del 70 al 80% de la muestra completa. Los modelos logit se ajustaron respecto a la etnia; todos los mo-

delos incluyeron la interacción edad por valor del IMC. Con este fin se utilizaron modelos logit, no probit, porque rinden resultados más interpretables en forma de razones de posibilidades (OR). El análisis excluyó a 59 niños (32 niños y 27 niñas) con grave alteración física o intelectual que pudo influir sobre el hábito corporal o el desarrollo puberal. Todos los análisis tuvieron en cuenta el diseño de muestreo de la revisión mediante la incorporación de los estratos y agrupaciones de muestreo, así como el peso de ajuste a la probabilidad diferencial de la selección. El EE se calculó mediante el método de linealización de Taylor²⁸. Los análisis estadísticos se realizaron mediante Stata 10.0 (Stata Corp, LP, College Station, TX).

RESULTADOS

Comparaciones étnicas en las niñas de peso normal

La etapa más temprana del desarrollo mamario (etapa 2) se observó en el 3,2% de las niñas de 8,0 años de edad con IMC normal de la población general (tabla 1). El desarrollo mamario en la etapa 2 obtuvo una prevalencia del 5% en las niñas BNL a los 8,6 años de edad. Sin embargo, el porcentaje de niñas NNL con IMC normal que alcanzó el desarrollo mamario a los 8,0 años de edad fue significativamente mayor que el de niñas BNL, 12,1% frente a 1,3%, respectivamente. El desarrollo mamario fue similarmente temprano en las niñas de ascendencia mexicana con IMC normal. La mediana de edad al inicio del desarrollo mamario (50.^o percentil) también fue significativamente más temprano en las niñas NNL con respecto a las BNL, unos 8 meses de diferencia.

La pubarquia, definida por el desarrollo de vello pubiano sexual (etapa 3), fue poco habitual antes de los 8,0 años de edad en las niñas con IMC normal de cualquiera de los grupos étnicos, al contrario que el desarrollo mamario (tabla 1). El 5.^o percentil de su consecución en la población global de IMC normal estuvo en los 9,3 años; las niñas NNL (8,3 años) y las de ascendencia mexicana (9,0 años) lo alcanzaron a una edad significativamente menor que las niñas BNL (10,0 años). La mediana de edad a la aparición de vello pubiano en la etapa 3 de las niñas con IMC normal fue, en conjunto, de 11,6 años, siendo significativamente menor en las niñas NNL con respecto a las niñas BNL y a las de ascendencia mexicana. Aunque el 5.^o percentil de las niñas con ascendencia mexicana e IMC normal se ubicó a una edad significativamente menor que la de las niñas BNL,

TABLA 1. Consecución temprana de los hitos puberales en las niñas con IMC normal y excesivo

Hito	Percentil de IMC	Grupo	% de consecución estimada a los 8,0 años de edad ^a (IC 95%)	Edad estimada (IC 95%) a la consecución del percentil (años)		
				5. ^o percentil	50. ^o percentil	95. ^o percentil
Mama etapa 2	10. ^o -84. ^o	Todos (n = 1.299)	3,2 (0,3-6,0)	8,25 (7,76-8,63)	10,18 (9,93-10,41)	12,11 (11,81-12,49)
		BNL (n = 374)	1,3 (0,0-3,4)	8,62 (7,93-9,09)	10,35 (10,02-10,63)	12,07 (11,71-12,57)
		NNL (n = 431)	12,1 ^b (4,7-19,4)	< 8,0 ^b	9,68 ^b (9,35-9,97)	12,03 (11,61-12,61)
		Mexicana (n = 425)	19,2 (0,0-38,4)	< 8,0 ^b	9,67 (8,62-10,14)	12,83 (12,12-14,58)
Vello pubiano etapa 3	10. ^o -84. ^o	Todos (n = 615)	12,3 (2,3-22,3)	< 8,0	9,79 (9,30-10,22)	12,32 (11,67-13,41)
		BNL (n = 1.283)	0,6 (0,0-1,2)	9,26 (8,87-9,56)	11,57 (11,30-11,92)	13,89 (13,33-14,68)
		BNL (n = 369)	0,01 (0,0-0,04)	10,02 (9,64-10,32)	11,66 (11,38-12,01)	13,30 ^c (12,82-13,98)
		NNL (n = 428)	3,0 ^b (0,6-5,3)	8,34 ^b (7,84-8,71)	10,65 ^{b,c} (10,37-10,99)	12,96 ^c (12,40-13,77)
	$\geq 85.$ ^o	Mexicana (n = 418)	1,3 (0,0-3,1)	8,97 ^b (8,09-9,57)	11,63 (11,26-11,96)	14,29 (13,83-14,94)
		Todos (n = 605)	2,1 (0,0-5,2)	8,65 (7,56-9,43)	11,39 (10,78-11,91)	14,13 (13,57-14,82)

BNL: niñas no hispanoamericanas de etnia blanca; IC: índice de confianza; IMC: índice de masa corporal; NNL: niñas no hispanoamericanas de etnia negra.

Las estimaciones inferiores a la gama de edad de los datos se informan como < 8,0.

^aLos límites inferiores del intervalo de confianza con valor negativo se truncaron a 0.

^bp < 0,05 respecto a los sujetos BNL.

^cp < 0,05 respecto a los sujetos de ascendencia mexicana.

TABLA 2. Consecución de la menarquia en niñas con IMC normal y excesivo

Percentil de IMC	Grupo	Consecución estimada a los 9,0 años de edad ^{a,b} (IC 95%)	Edad estimada (IC 95%) a la consecución del percentil (años)		
			5.º percentil	50.º percentil	95.º percentil
10.º-84.º	Todos (n = 1.394)	0,01 (0,0-0,03)	11,01 (10,66-11,27)	12,57 (12,39-12,77)	14,13 (13,79-14,61)
	BNL (n = 410)	< 0,001 (0,0-0,004)	11,31 (10,92-11,62)	12,59 (12,30-12,90)	13,88 (13,52-14,33)
	NNL (n = 453)	0,01 (0,0-0,04)	10,52 ^c (9,94-10,85)	12,07 ^c (11,87-12,34)	13,62 (13,15-14,47)
	Mexicana (n = 455)	0,003 (0,0-0,01)	10,74 ^c (10,38-11,04)	12,31 (12,04-12,59)	13,88 (13,54-14,31)
≥ 85.º	Todos (n = 671)	0,4 (0,0-1,2)	10,18 ^d (9,47-10,65)	12,06 ^d (11,78-12,86)	13,94 (13,60-14,42)

BNL: niñas no hispanoamericanas de etnia blanca; IC: índice de confianza; IMC: índice de masa corporal; NNL: niñas no hispanoamericanas de etnia negra.
^aEn las niñas con IMC normal, la consecución a los 8,0 años de edad fue demasiado escasa para obtener los límites de confianza. En las niñas con IMC excesivo, la consecución estimada a los 8,0 años de edad fue del 0,02%.
^bLos límites inferiores del intervalo de confianza con valor negativo se truncaron a 0.
^cp < 0,05 respecto a los sujetos BNL.
^dp < 0,05 respecto a IMC del 10.º al 84.º percentil.

su distribución fue más amplia; la consecución de la pubarquia por el 95% tuvo lugar a una edad significativamente mayor, retrasándose con respecto a las niñas BNL y NNL en 1,0 y 1,3 años, respectivamente.

La menarquia se produjo antes de los 9,0 años de edad en < 1% de las niñas con IMC normal en todos los grupos étnicos (tabla 2). El 5.º percentil de la consecución de la menarquia en las niñas NNL se alcanzó 0,8 años antes, y 0,6 años antes en las de ascendencia mexicana que en las niñas BNL con IMC normal (10,5 y 10,7 frente a 11,3 años, respectivamente; P[r] < 0,05). La mediana de edad a la menarquia no varió en más de 6 meses entre los 3 grupos étnicos; la diferencia entre las niñas BNL y NNL con IMC normal alcanzó la significación estadística.

Comparaciones con los chicos de peso normal

La pubarquia de los niños con IMC normal se produjo a mayor edad que en las niñas, por ejemplo, en el 5% de la población global a los 10,7 años de edad comparado con 9,3 en las niñas, y < 2% de los niños alcanzaron este hito a los 10,0 años de edad en cualquiera de los grupos étnicos (tabla 3). La edad a la que el 5% de los niños con IMC normal alcanzó la pubarquia en los niños NNL fue significativamente menor (6 meses) que en los niños BNL, y este hito se alcanzó a una edad significativamente menor en ambos grupos que en los niños de ascendencia mexicana. La mediana de edad a la pubarquia fue similar en los niños BNL y NNL, pero los de ascendencia mexicana mostraron un significativo retraso en la consecución de este hito.

Comparaciones entre los niños con peso excesivo y los de peso normal

Los modelos que incluyeron la adiposidad demostraron que el exceso de peso se asoció con un desarrollo mamario y una pubarquia más temprana en las niñas pequeñas y con una menarquia más temprana en los años preadolescentes (fig. 1 y tabla 1). En concreto, las niñas con IMC excesivo tuvieron una probabilidad significativamente mayor de presentar un desarrollo mamario etapa 2 de los 8,0 (OR: 3,86) a los 9,6 (OR: 2,02) años de edad que sus homólogos con IMC normal. La pubarquia también mostró una prevalencia significativamente mayor en las niñas con exceso de peso entre los 8,0 (OR 4,50) y los 10,2 (OR 1,87) años de edad. Por el contrario, no hubo pruebas de asociación entre la adiposidad y la pubarquia en los chicos. La menarquia tuvo una prevalencia significativamente mayor en las niñas de mayor peso entre los 10,6 (OR 3,93) y los 12,9 (OR 1,92) años de edad. La edad estimada a la que el 5% de las niñas con IMC excesivo alcanzó la menarquia fue 10,2 años, 10 meses antes que el 5% de las niñas con IMC normal, a los 11,0 años (tabla 2). La mediana de edad difirió en casi la mitad de esta cifra (5,4 meses), lo que siguió siendo estadísticamente significativo. Estas asociaciones de hitos puberales tempranos con la adiposidad fueron independientes de la etnia.

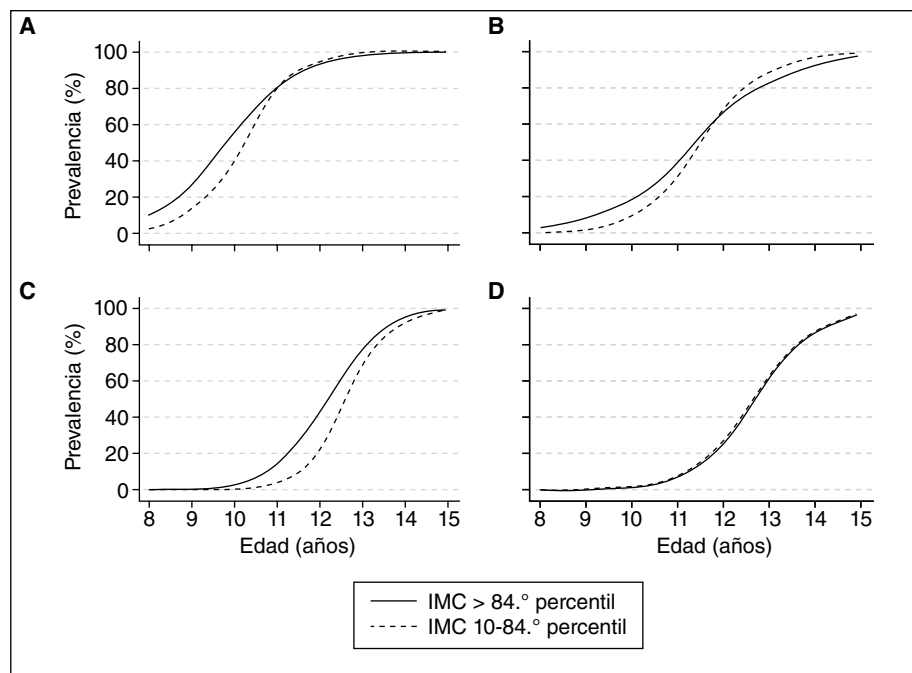
ANÁLISIS

Este informe ofrece estimaciones normativas de la edad a la que se produce la telarquia, la pubarquia y la menarquia en los niños estadounidenses con un IMC

TABLA 3. Consecución de vello pubiano etapa 3 en los chicos con IMC normal y excesivo

Percentil de IMC	Grupo	Consecución estimada a los 10,0 años de edad ^{a,b} (IC 95%)	Edad estimada (IC 95%) a la consecución del percentil (años)		
			5.º percentil	50.º percentil	95.º percentil
10.º-84.º	Todos (n = 1.313)	1,1 (0,0-2,6)	10,73 (10,20-11,13)	12,61 (12,34-12,86)	14,49 (14,15-14,92)
	BNL (n = 330)	0,9 (0,0-2,4)	10,81 ^c (10,09-11,28)	12,53 ^c (12,20-12,85)	14,25 (13,80-14,92)
	NNL (n = 497)	1,6 (0,0-3,9)	10,26 ^{c,d} (9,70-10,69)	12,33 ^c (12,03-12,61)	14,39 (14,03-14,86)
	Mexicana (n = 308)	0,2 (0,0-0,5)	11,66 (11,08-12,02)	13,19 (12,91-13,56)	14,73 (14,22-15,61)
≥ 85.º	Todos (n = 556)	2,4 (0,0-4,9)	10,45 (9,83-10,92)	12,68 (12,30-13,10)	14,91 (14,35-15,67)

BNL: niñas no hispanoamericanas de etnia blanca; IC: índice de confianza; IMC: índice de masa corporal; NNL: niñas no hispanoamericanas de etnia negra.
^aLa consecución estimada a los 9,0 años de edad fue < 0,01% para los chicos con IMC normal, tanto en conjunto como en cada subgrupo, y del 0,03% en los chicos con IMC excesivo.
^bLos límites inferiores del intervalo de confianza con valor negativo se truncaron a 0.
^cp < 0,05 respecto a los sujetos de ascendencia mexicana.
^dp < 0,05 respecto a los sujetos BNL.



normal. Estos resultados indican que, en la población general de niños con peso normal, el desarrollo mamario y el vello pubiano sexual, ambos determinados mediante inspección, son poco frecuentes antes de los 8 años de edad en las niñas, y la pubarquia lo es antes de los 10 años de edad en los chicos, observándose en < 2%. Sin embargo, la adiposidad y la etnia se asocian de forma independiente con un desarrollo puberal más temprano en las niñas. Un IMC elevado se asoció con un significativo aumento de las probabilidades de aparición de las mamas en las niñas pequeñas, aunque se desconoce hasta qué punto se trata de un hecho real (verdadero tejido mamario) o de un artefacto (adipomastia). El peso excesivo se asoció claramente con un aumento significativo de las probabilidades de pubarquia y menarquia tempranas.

Destaca que nuestro análisis demostró la asociación de un IMC elevado ($\geq 85.^{\circ}$ percentil) con el significativo aumento de la probabilidad de alcanzar la telarquía y la pubarquia a los 10 años de edad. Las diferencias de prevalencia fueron más acusadas en el desarrollo más temprano y se difuminaron a medida que aumentó la prevalencia, de forma que dejaron de ser significativas a la mediana de edad de la consecución. Esto indica que un subgrupo de la población es sensible a la aceleración del inicio de la pubertad por un aumento de la adiposidad demasiado pequeño para afectar a la mayoría. Esto podría explicar por qué las estimaciones anteriores de NHANES III, que no tuvieron en cuenta el IMC, difieren de las nuestras en 0,2 años como máximo^{3,4} (para la mediana de edad del brote mamario de las niñas NNL). Del mismo modo, las diferencias de prevalencia de la menarquia entre las niñas con IMC elevado o normal fueron más pronunciadas en las menores edades, y la probabilidad de que las niñas con IMC elevado presentaran la menarquia fue significativamente mayor en los años de la

preadolescencia, cuando la mayoría de las niñas alcanzó este hito. Nuestro análisis no excluye la posibilidad de un efecto de respuesta a la dosis de la adiposidad, de forma que la obesidad franca puede avanzar la edad media de la consecución de todos estos hitos; la base de datos NHANES III carece del número necesario de sujetos con IMC > 95.^o percentil para realizar un estudio sólido de esta posibilidad. Por otra parte, es bien conocido que un gran IMC no necesariamente indica un aumento de la adiposidad¹⁵, de forma que las niñas con un IMC elevado que presentan una pubertad más tardía pueden tener, en realidad, una mayor proporción de tejido muscular.

Nuestros resultados aumentan las pruebas de que la sostenida epidemia de obesidad infantil parece ser un determinante principal de la menor edad de consecución de los hitos puberales en Estados Unidos durante las últimas décadas. Nuestros datos concuerdan con la prueba de que el exceso de peso tiene una prevalencia ~1,5 veces mayor, y la obesidad unas dos veces mayor, en las niñas que maduran a una edad menor que la media⁷ y que la niña con exceso de peso tiene una probabilidad de conseguir la menarquia ≥ 2 veces mayor que una niña de peso medio de la misma edad¹³.

Destacan las diferencias étnicas independientes del exceso de adiposidad: las niñas NNL y las de ascendencia mexicana con IMC normal alcanzaron todos los hitos puberales antes que las niñas BNL con IMC normal. Nuestro análisis indica que la telarquía es normal en las niñas NNL y de ascendencia mexicana no obesas antes de los 8 años de edad, pero no la pubarquia. Aunque el 5.^o percentil de la telarquía aparece claramente antes de los 8,0 años de edad en las niñas NNL y de ascendencia mexicana de peso normal, la carencia de datos de la población normal de niñas de 6 a 8 años de edad de estos grupos étnicos impide realizar una estimación fiable del momento en que se alcanza este hito.

CONCLUSIONES

La consecuencia práctica de nuestro análisis es que el IMC debe constituir una importante consideración al evaluar el desarrollo puberal que suceda antes de los 8 años de edad. Esto se debe, en parte, a que el exceso de adiposidad dificulta la distinción entre el tejido mamario y la adipomastia. No obstante, el exceso de adiposidad también adelanta, de forma modesta, el inicio de la pubertad en un subgrupo de niñas. Aunque la aparición de las mamas antes de los 8 años de edad puede considerarse prematura en las niñas BNL con IMC normal, y se produce en < 5% de ellas, parece ser normal en las niñas NNL y de ascendencia mexicana de 7 años de edad con IMC normal. Por el contrario, el desarrollo del vello pubiano sexual antes de los 8 años de edad (10 años de edad en los chicos) es prematuro en los niños con IMC normal de todos estos grupos étnicos.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada en parte por los Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development/National Institutes of Health mediante el acuerdo conjunto U54041859 como parte del Specialized Cooperative Centers Program in Reproduction and Infertility Research (al Dr. Rosenfield), la beca USPHS RR-00055 (al Dr. Rosenfield) y ROIDK44752 (al Dr. Lipton).

BIBLIOGRAFÍA

- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, 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.
- Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernauek SD, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics*. 2000;106(3):622-3.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002;110(5):911-9.
- Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics*. 2003;111(1):110-3.
- Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(10):1085-91.
- Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001;108(2):347-53.
- Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*. 2002;110(5):903-10.
- Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):89-93.
- Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1389-93.
- Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health*. 2001;91(4):642-4.
- Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2002;110(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/4/e43
- Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(11):1398-404.
- Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr*. 2005;147(6):753-60.
- 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.
- Demerath EW, Towne B, Chumlea WC, et al. Recent decline in age at menarche: the Fels Longitudinal Study. *Am J Hum Biol*. 2004;16(4):453-7.
- Herman-Giddens ME, Kaplowitz PB, Wasserman R. Navigating the recent articles on girls' puberty in Pediatrics: what do we know and where do we go from here? *Pediatrics*. 2004;113(4):911-7.
- National Centers for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-94). Physician examiners training manual. NHANES III reference manuals and reports (CD-ROM) [consultado 11/1/2008]. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/nchs/manuals/phys.pdf
- National Centers for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-94). Analytic and reporting guidelines: NHANES III reference manuals and reports (CD-ROM) [consultado 11/1/2008]. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/nh3gui.pdf
- National Centers for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-94). NHANES III data files, documentation, and SAS code. NHANES III reference manuals and reports (CD-ROM) [consultado 11/1/2008]. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 1997. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nh3data.htm
- National Centers for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. 2000 CDC growth charts: United States [consultado 7/6/2004]. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/datafiles.htm
- National Centers for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. 2000 CDC growth charts: United States. BMIAGE [consultado 7/6/2004]. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/zscore/bmiagerev.xls
- Finney DJ. Probit Analysis. Londres, Reino Unido: Cambridge University Press; 1971
- McCullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models. Londres, Reino Unido: Chapman and Hall; 1989
- Hubert JJ, Bohidar NR, Peace KE. Assessment of pharmacological activity. En: Peace KE, editor. Biopharmaceutical Statistics for Drug Development. Nueva York, NY: Marcel Dekker; 1988.
- Gould WW. c43: Wald test of nonlinear hypotheses after model estimation. *Stata Tech Bull*. 1996;29:2-4.
- Oehlert GW. A note on the delta method. *Am Stat*. 1992;46(1):27-9.
- Philips PCB, Park JY. On the formulation of Wald tests of nonlinear restrictions. *Econometrica*. 1988;56(5):1065-83.
- Binder DA. On the variances of asymptotically normal estimators from complex surveys. *Int Stat Rev*. 1983;51(3):279-92.