



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN MATEMÁTICAS APLICADAS Y
SISTEMAS

Menarquia y Mortalidad en Mujeres Mexicanas

TESINA

Que para obtener el título de
Especialización en estadística aplicada

P R E S E N T A

Susana Lozano Esparza

DIRECTOR DE TESINA

M en C José Salvador Zamora Muñoz

Ciudad Universitaria, Cd Mx, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE GENERAL

1	Introducción	4
2	Marco Teórico	4
2.2	Menarquia.....	4
2.3	Determinantes de la edad a la menarquia	5
2.3.1	Genética.....	5
2.3.2	Factores prenatales	5
2.3.3	Exposiciones ambientales	5
2.3.4	Estilo de vida	7
2.4	Implicaciones para la salud	8
2.5	Menarquia y mortalidad en la literatura.....	9
3	Método Estadístico: Análisis de supervivencia ⁷⁸⁻⁸¹	10
3.1	Generalidades	10
3.2	Censura	10
3.2.1	Censura por la derecha.....	10
3.2.2	Censura por la izquierda.....	12
3.2.3	Censura por intervalo.....	12
3.3	Escala de tiempo.....	12
3.4	Funciones comúnmente utilizadas.....	13
3.4.1	Función de supervivencia.....	13
3.4.2	Función de riesgo.....	13
3.5	Enfoques descriptivos del análisis de supervivencia.....	14
3.5.1	Estimador Kaplan-Meier.....	14
3.5.2	Comparación de poblaciones	15
3.6	Modelo de riesgos proporcionales (modelo de Cox)	17
3.6.1	Formulación del modelo.....	17
3.6.2	Bondad de ajuste.....	18
3.7	Modelo de riesgos competitivos	19
3.7.1	Formulación del modelo.....	19
4	Estudio Estadístico.....	20
4.1	Descripción del estudio	20
4.2	Base de datos.....	20

4.3 Kaplan-Meier	25
4.4 Modelo de Cox	26
4.5 Modelo de riesgos competitivos	32
5. Conclusión	36
Anexos	37
Bibliografía.....	40

1 INTRODUCCIÓN

Las mujeres mexicanas tienen diferentes patrones menstruales y reproductivos, así como diferentes factores de estilo de vida en comparación con las mujeres que viven en los Estados Unidos y otros países occidentales. Entender mejor los efectos de la menarquia en la población mexicana puede tener potenciales implicaciones para la salud pública. La menarquia temprana puede ser una herramienta útil para futuras estrategias de intervención dirigidas a los factores de riesgo modificables para reducir la mortalidad en México.

Los estudios existentes de poblaciones en su mayoría europeas, estadounidenses o asiáticas han demostrado que una edad más temprana en la menarquia predice el riesgo de muerte total, aunque no hay evidencia de causas específicas fuera de las cardiovasculares y si esta relación tiene un comportamiento lineal. Por esta razón se decide realizar el siguiente estudio cuyo objetivo es evaluar la asociación entre la edad a la menarquia y mortalidad en una cohorte de mujeres mexicanas. Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el programa R con su extensión Markdown.⁷⁶

2 MARCO TEÓRICO

2.2 Menarquia

De acuerdo con la organización mundial de la salud, la adolescencia es un periodo entre los 10 y 19 años.¹ La pubertad es el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta, en donde ocurre la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Los hitos de la pubertad en la mujer son: desarrollo de tejido mamario y de vello pubiano, pico máximo de velocidad de crecimiento y la menarquia.

La menarquia, o aparición de la primera menstruación, usualmente ocurre dos años después del inicio de la pubertad. Más de la mitad de las mujeres presentarán ciclos anovulatorios los primeros años después de la menarquia, caracterizados por ciclos de duración irregular.² La edad a la menarquia varía y depende de factores genéticos y ambientales.³

Se ha documentado que la edad a la menarquia ha disminuido significativamente desde el siglo XIX, derivado de las mejoras en condiciones socioeconómicas y de salud en países industrializados.⁴ Aunque la existencia de una tendencia al decremento en la edad a la menarquia sigue siendo controversial,⁵ existe una preocupación acerca de las consecuencias en la salud de las niñas que entran a la pubertad a edades cada vez menores.⁶

2.3 Determinantes de la edad a la menarquia

2.3.1 Genética

Hay estudios que demuestran que se puede aproximar la edad a la menarquia de mujeres utilizando la edad a la menarquia de sus madres. Esto es evidencia de la existencia de factores, aunque actualmente desconocidos, claramente hereditarios.⁷ Se estima que los factores genéticos son responsables en un 57-82% de la edad a la menarquia.^{8,9}

También se habla en la literatura de diferencias raciales para el desarrollo de la pubertad y la menarquia. Un estudio utilizando datos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES)¹⁰ encontró que la edad media de desarrollo de vello púbico, tejido mamario y la menarquia fue 9.5, 9.5 y 12.1 años para niñas afroamericanas; 10.3, 9.8 y 12.2 para niñas mexicoamericanas; y 10.5, 10.3 y 12.7 para niñas blancas. Las diferencias étnicas se mantuvieron después del ajuste por el índice de masa corporal (IMC) actual y otras variables sociales y económicas.¹¹ Esto muestra las diferencias raciales que existen en la maduración puberal y en la menarquia, recalando la importancia de realizar estudios de menarquia en diferentes etnias.

2.3.2 Factores prenatales

Desde hace tiempo se ha postulado que el ambiente prenatal puede estar asociado a condiciones patológicas en la adolescencia y edad adulta. Incluso se ha estipulado que la exposición a agentes dañinos durante la gestación tiene efectos más potentes para los humanos que las exposiciones fuera del útero.¹²

Bajo peso al nacimiento está asociado a un deterioro en la homeostasia del metabolismo después del nacimiento, debido a un periodo de rápido crecimiento de recuperación, resultando en obesidad y crecimiento puberal temprano.¹³ Sin embargo, ninguna de las causas conocidas para restricción del crecimiento intrauterino han mostrado una asociación con edad a la menarquia: preeclampsia^{14,15} y embarazo pretérmino.^{16,17}

El principal factor prenatal asociado a una pubertad temprana es la ganancia de peso de la madre durante el embarazo.¹⁸ Se cree que esto es resultado de una disminución en la sensibilidad a la insulina del feto por efecto del exceso de grasa en la madre. También se ha encontrado que la exposición prenatal de sustancias consumidas por la madre puede tener un efecto en la edad a la pubertad de la hija. La principal de éstas es el tabaco, donde se ha encontrado una asociación con obesidad y pubertad temprana para las hijas de madres que fuman durante el embarazo.^{18,19}

2.3.3 Exposiciones ambientales

Se ha evidenciado que el nivel socioeconómico puede influir en el desarrollo puberal y la edad a la menarquia. En varios estudios se ha comprobado que

indicadores de estatus socioeconómico tienen un efecto en la edad a la menarquia. Por ejemplo, en un estudio longitudinal con 4,851 participantes de Estados Unidos se encontró una serie de variables asociadas a una menarquia temprana: ser hija de madre soltera, bajo nivel de educación de madre, ingreso familiar bajo y tamaño de familia grande. Todas estas variables tuvieron un efecto en la edad a la menarquia incluso después de ajustar por IMC. Sorprendentemente, ser hija de madre desempleada estaba relacionado con una menarquia tardía; esto podría reflejar hogares de nivel socioeconómico alto donde las madres deciden no trabajar ya que los ingresos del padre son suficientes.²⁰ Las relaciones intrafamiliares también se han asociados a cambios en la edad a la menarquia. Se ha visto que la ausencia de padre en el hogar^{21,22}, presencia de padrastro o novio de madre²³ y una mala relación entre padre e hija²⁴ predicen una edad puberal temprana.

Existen varias teorías para explicar las asociaciones entre estas características familiares, tanto económicas como estructurales, y la edad a la menarquia. Una hipótesis mantiene que las niñas de entornos de bajo nivel socioeconómico tienen una mayor probabilidad de estar expuestas a factores de riesgo que pueden contribuir a la pubertad temprana. Entre estos factores se encuentran productos químicos que actúan como disruptores endocrinos, factores de estilo de vida que promueven la obesidad, factores estresantes de la familia y del vecindario, y otros factores de riesgo prepuberales.²⁵ Una de las principales teorías en la literatura actual recalca que todas estas variables son determinantes de estrés crónico, factor que lleva a la menarquia temprana.⁵ La herramienta “Índice de adversidad familiar” es una medida de condiciones de estrés que incluye nivel socioeconómico, estructura familiar, nivel de educación de padres y ocupación de padres. Se ha visto que altos niveles de esta herramienta predicen edades tempranas de menarquia.²⁶ Sin embargo, hay que recalcar que el estrés con el que se han visto estas asociaciones sólo es estrés crónico, dentro de la literatura no se han asociado eventos de estrés agudo con desarrollo puberal.⁷

Un último determinante ambiental que es indispensable mencionar son los disruptores endócrinos. Se definen como compuestos exógenos que alteran la homeostasia de las hormonas endógenas resultando en pubertad temprana, desórdenes de diferenciación sexual y desarrollo de neoplasias hormono-dependientes. Estos disruptores se encuentran en solventes industriales, plásticos, pesticidas, fungicidas y agentes farmacológicos. Aunque existe una gran cantidad de evidencia en modelos animales mostrando el efecto de los disruptores endócrinos en la edad puberal, hay menos evidencia en humanos. Los estudios observacionales que existen se han enfocado en sustancias similares a los estrógenos (organocloradas) y metales pesados (plomo y mercurio). Éstos han encontrado una relación entre menarquia temprana y exposición a altos niveles de: ftalatos²⁷, fitoestrogenos²⁸, bifenilos policlorados²⁹ y plomo³⁰. No obstante, también existe literatura que reporta una relación inversa (niveles de exposición

altos y menarquia tardía)³¹⁻³³; recalcando la necesidad de estudios longitudinales que evalúen esta exposición desde *in utero* hasta la adolescencia.

2.3.4 Estilo de vida

Uno de los parámetros que se correlaciona fuertemente con la edad a la menarquia es el tamaño corporal. En general, hay dos medidas asociadas con la edad a la menarquia: peso total medido con IMC y distribución de grasa. En general se ha estudiado con mayor frecuencia la asociación entre IMC e inicio de la menarquia; sin embargo, se han encontrado diferencias importantes en personas con el mismo porcentaje de grasa con diferentes distribuciones corporales.³⁴ Por ejemplo, la edad a la menarquia está asociado positivamente con la circunferencia de la cintura pero negativamente con la circunferencia de la cadera y muslo. Aunado a estos resultados, se ha visto que la grasa gluteofemoral tiene mayor efecto en la edad a la menarquia que la grasa corporal total.³⁵ Algunos autores atribuyen estos resultados al hecho que la grasa en la parte inferior del cuerpo produce mayores niveles de leptina; hormona que estimula liberaciones pulsátiles de la gonadotropina necesaria para el inicio de la menarquia.³⁶

También se ha demostrado que una rápida ganancia de peso durante la infancia (nacimiento hasta los 9 años) predice una mayor adiposidad a los 10 años y una edad temprana a la menarquia.³⁸ Aunque se ha encontrado que altos niveles de grasa e IMC durante la edad prepuberal (5-9 años) aumentan la probabilidad de tener una menarquia temprana,³⁹ también se he visto que la altura se relaciona con la edad a la menarquia. Esto ha creado una teoría biológica en donde se estipula que la maduración esquelética es más importante que la acumulación de grasa corporal para llegar a la menarquia.^{40,41}

Uno de los mayores predictores del tamaño corporal son los hábitos nutricionales y la actividad física. No sólo el aumento de la ingesta se asocia con la menarquia temprana,⁴² sino también la calidad de los alimentos ingeridos. Se han encontrado categorías de productos alimenticios que pueden influir en la edad a la menarquia: grasa/proteína animal y productos con soya. Se ha demostrado que un alto consumo de proteína animal comparado con un alto consumo de proteína vegetal se asocia con menarquia temprana.⁴³ Esta asociación es más notoria en periodos de crecimiento activo,⁴⁴ esto es de vital importancia ya que la proteína animal puede estimular el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), uno de los principales reguladores de crecimiento en los humanos.⁴⁵ Los productos con soya son importantes para la maduración sexual debido a que ciertas isoflavonas de soya actúan como disruptores endocrinos, y por ende pueden alterar el inicio de pubertad.⁴⁶

Realizar actividad física diaria durante al menos dos horas se ha asociado positivamente con la edad a la menarquia.⁴⁷ También se ha visto que los atletas de alto rendimiento tienen una menarquia tardía comparado con la población general, sugiriendo que niveles intensos de ejercicio retrasa la pubertad.⁴⁸ Gracias

a esta evidencia, ahora existe un consenso en la literatura que la actividad física excesiva retrasa la edad a la menarquia, mientras que la actividad moderada no tiene efecto alguno.

Se ha estudiado poco el efecto del uso de drogas recreativas y la edad de la menarquia ya que su consumo prepuberal es poco común. Debido a lo anterior, los resultados de los pocos estudios realizados son inconclusos.⁴⁹ Aunque el tabaquismo pasivo es más común en la población prepuberal, los resultados son también inconsistentes.^{50,51} Muchos autores sugieren que esto es un efecto de la falta de control en el sesgo derivado de las diferencias poblacionales entre los expuestos y no expuestos a humo de cigarro, en especial estatus socioeconómico.

2.4 Implicaciones para la salud

La edad a la menarquia es de gran importancia para la salud pública ya que la pubertad temprana tiene consecuencias en la salud de las mujeres. Niñas con una menarquia temprana presentan alteraciones en el metabolismo durante la vida adulta, incluyendo aumento en masa muscular, resistencia a la insulina y por consecuencia mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y diabetes.⁵² Una menarquia temprana también se relaciona con aumento de la presión sanguínea e intolerancia a la glucosa, independientemente de la composición corporal.⁵³ Resultados de un metaanálisis muestran que las mujeres que experimentan una menarquia temprana tienen en promedio un IMC mayor durante la vida adulta comparado con mujeres con menarquia tardía.⁵⁴ Todos los efectos antes mencionados contribuyen al aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en las mujeres con pubertad temprana. Se ha propuesto que estos efectos son un resultado de un rápido aumento de peso durante la niñez que parece resultar en una “programación” metabólica desadaptativa que persiste durante la vida.⁵

La pubertad representa el inicio de una exposición a hormonas endógenas con diferentes efectos en el cuerpo humano. Por ejemplo, los estrógenos tienen un efecto protector en la densidad y estructura ósea. Se ha reportado que la menarquia tardía se relaciona con un aumento en la incidencia de osteoporosis.⁵⁵ También se ha visto que las mujeres con pubertad tardía tienden a tener una baja densidad mineral total, cortical y aérea.⁵⁶ La menarquia también se relaciona con un aumento en niveles de insulina, IGF-1 y testosterona, hormonas que actúan como factores de crecimiento en el tejido mamario.⁵⁷ Por esta razón, se ha clasificado a la menarquia temprana como un factor de riesgo para el cáncer de mama y se ha incluido en varios modelos de predicción como el modelo de Gail.⁵⁸ También se ha postulado que la menarquia temprana es un factor de riesgo para cáncer de ovario, ya que representa un aumento en el número de ciclo ovulatorios.⁵⁹ Sin embargo, esta asociación no es tan aceptada como con el cáncer de mama ya que los efectos son menores y no son consistentes en todos los estudios.

2.5 Menarquia y mortalidad en la literatura

El efecto de la edad en la menarquia ha recibido mucha atención durante los últimos años debido a su efecto en la salud, ya sea de manera directa o indirecta. Existe evidencia de una asociación inversa consistente entre la edad a la primera menstruación y el riesgo de muerte total.^{60,61} Aunque la menarquia temprana parece ser perjudicial en términos de mortalidad, la evidencia es inconsistente sobre el efecto beneficioso de la menarquia tardía; algunos estudios reportan una relación generalmente lineal⁶²⁻⁶⁴ mientras otros muestran una asociación en forma de U,^{65,66} aunque ningún estudio ha reportado pruebas formales de no linealidad. El efecto de la edad a la menarquia sobre el riesgo de muerte por todas las causas parece ser independiente del IMC en adultos, posiblemente indicando otros mecanismos directos que vinculan la maduración puberal con la salud posterior.

También existe evidencia sobre el efecto de la edad a la menarquia y mortalidad por causas específicas. Se ha encontrado una relación inversa entre la edad a la menarquia y causas cardiometabólicas como enfermedad isquémica del corazón, accidente cerebrovascular y diabetes.^{62-64,67,68} Sin embargo, cuando se estudian como conjunto muerte por causas cardiovasculares, los estudios son inconsistentes y sólo un estudio encontró una asociación inversa estadísticamente significativa al reducir el grupo de estudio a no fumadores.⁶⁸ Esto se puede deber a que fumar modifica los niveles de hormonas reproductivas en las mujeres.⁶⁹ También, se sabe que la menarquia se asocia con varios cambios hormonales que, cuando son modificados por el hábito de fumar, pueden ejercer un efecto diferente en los resultados cardiovasculares. Fumar también se ha asociado con una reducción del peso corporal,⁷⁰ lo que sugiere que el aumento del riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares en mujeres que fuman puede ser mitigado por cambios en la adiposidad.⁶⁰

A excepción de muerte por enfermedades cardiometabólicas, pocos estudios han examinado la asociación de la edad en la menarquia con la mortalidad por causas específicas, y los resultados han sido inconsistentes. Como se ha descrito anteriormente, la menarquia temprana es un factor de riesgo para cáncer de mama, sin embargo, los pocos estudios que han investigado este tema no mostraron una asociación entre la edad menárquica y la muerte por cáncer de mama.^{67,71,72} Sólo hemos encontrado un estudio que ha demostrado una asociación con edad a la menarquia y muerte por cáncer sin especificar sitio, aunque los autores consideran que el cáncer de mama es el sitio que más contribuyó a la elevación de la mortalidad debido a que el cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres y su asociación con la menarquia.⁶²

3 MÉTODO ESTADÍSTICO: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA⁷⁸⁻⁸¹

3.1 Generalidades

El análisis de supervivencia, también llamado de sobrevida, lidia con la descripción de un evento que marca el final de un periodo o proceso (genéricamente denominado falla). Al contrario de otras herramientas estadísticas como el modelo logístico, el análisis de sobrevida toma en cuenta el tiempo transcurrido a la falla al hacer del tiempo una variable aleatoria positiva. Dada esta característica, los datos utilizados para el análisis de supervivencia también se conocen como datos de tiempo hasta el evento, que consisten en información sobre un cambio en el estado, así como sobre el tiempo transcurrido hasta la ocurrencia de tal cambio.

Una última característica esencial del análisis de supervivencia es la censura. Los datos de supervivencia generalmente se recolectan durante un intervalo de tiempo en el que se observan las ocurrencias de un evento en particular. Debido a la naturaleza de los estudios longitudinales, puede haber pérdidas en el seguimiento para algunas unidades de observación, por lo que sólo se tendrá información parcial sobre su tiempo de falla. En otras áreas de estadística estos datos se considerarían datos faltantes, sin embargo, el análisis de supervivencia lidia con este problema utilizando la censura.

Por lo anterior, la estructura de los datos de supervivencia se puede considerar como información de tres factores: tiempo de supervivencia, estado de censura y covariables. Dada una muestra aleatoria de n unidades, la estructura de datos para el análisis de supervivencia en realidad contiene n tales triplas.

3.2 Censura

Metodológicamente, la censura se define como la pérdida de información antes del evento o falla. Dependiendo de la causa y el momento de la pérdida de información, la censura se clasificará en: censura por la derecha, censura por la izquierda y censura por intervalo.

3.2.1 Censura por la derecha

Es el tipo de censura que se utiliza más, en especial en el área de epidemiología. Se utiliza censura por la derecha cuando se sabe que de haber ocurrido la falla (no observada), ésta se presentaría después del tiempo de supervivencia observado. Esta censura asume que el tiempo censurado es independiente del tiempo de supervivencia actual, haciendo de la censura no informativa. La censura por la derecha se puede dividir en tres tipos: tipo I, tipo II y aleatoria.

La censura de tipo I está relacionada con un periodo de observación predeterminado definido en el diseño de la investigación. En general, se diseña un periodo de tiempo específico con una fecha de calendario inicial y una fecha de finalización. En la mayoría de los casos, solo una parte de las observaciones experimentará el evento de interés durante este intervalo y el resto de las

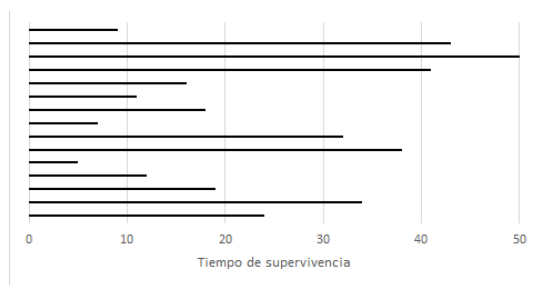
observaciones serán censuradas. Para las censuras, la única información conocida por el investigador es que el tiempo de supervivencia real se ubica a la derecha de la fecha de finalización a lo largo del eje temporal, denotado por $T > C$, donde T es el tiempo de supervivencia real y C es el tiempo censurado. Por lo tanto, la duración del tiempo censurado es igual a la duración del periodo de observación.

La censura tipo II se refiere a situaciones en donde se determina un número fijo de fallas que deben de ser observadas en el estudio. Cuando el número de fallas requeridas ocurre, el tiempo de observación automáticamente se detiene y todos los participantes cuyo tiempo de supervivencia fue mayor al tiempo de observación son censurados.

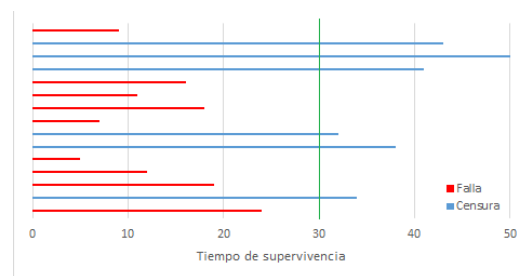
Finalmente, la censura tipo aleatoria es cuando el tiempo de censura no es fijo, sino se comporta como una variable aleatoria. Los participantes inician y terminan su tiempo de observación en diferentes puntos del estudio. En estos casos la censura puede deberse a diferentes razones, y por esto se denomina a la censura como una variable aleatoria C_i independiente de T_i .

Figura 1. Ejemplos de censuras por la derecha.

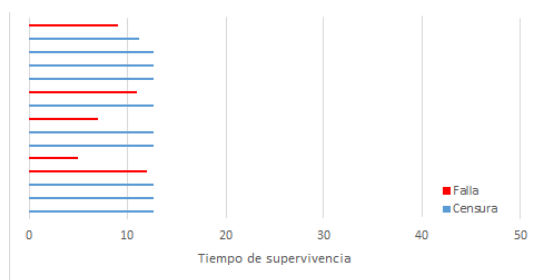
(a) Ejemplo de investigación



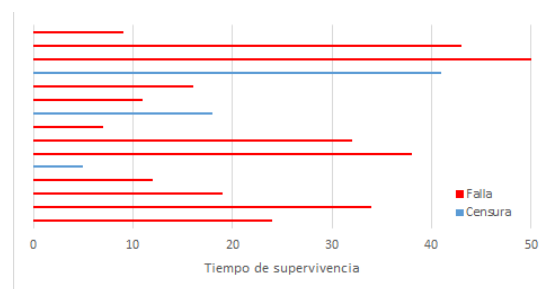
(b) Censura por la derecha tipo I



(c) Censura por la derecha tipo II



(d) Censura por la derecha tipo aleatorio



Para ejemplificar los tipos de censura por la derecha crearemos una base de 15 participantes hospitalizados y su tiempo hasta que son dados de alta en días (figura). En el primer ejemplo, debido a recortes en el financiamiento del estudio, el investigador determina que el tiempo de observación máximo será de 30 días.

Como podemos ver en la figura, 9 personas son dados de alta y por ende clasificados como falla mientras que el resto serán censurados ya que no son dados de alta en el tiempo de observación determinado (figura). En el segundo ejemplo, el investigador calcula la potencia requerida para su estudio y determina que sólo necesita 5 fallas para su estudio. Por lo tanto, todos los individuos que no fueron dados de alta al completarse estas primeras 5 fallas, representan observaciones censuradas y se dejan de seguir en el tiempo (figura). En el último ejemplo, dentro de nuestro estudio tres personas mueren antes de poder ser dados de alta. Estas personas son consideradas censuras ya que representan una pérdida al seguimiento por una causa que no está relacionada con el evento (figura).

3.2.2 Censura por la izquierda

La censura por la izquierda se utiliza cuando el investigador está seguro que un evento ocurrió antes de un punto en el tiempo, pero no sabemos la fecha exacta del evento. Este tipo de censura se utiliza comúnmente en investigaciones que involucran dos etapas de estudio separadas. El mejor ejemplo de la censura por la izquierda ocurre cuando sabemos que un participante presentó la falla antes de ingresar al estudio, por lo que su tiempo de supervivencia es menor que el tiempo de censura observado.

3.2.3 Censura por intervalo

La censura por intervalos se utiliza cuando el investigador está seguro que el evento de interés ocurrió entre dos periodos de tiempo conocidos, pero no se sabe la fecha exacta del evento. Este tipo de censura se utiliza comúnmente en estudios longitudinales donde el seguimiento de los participantes no es continuo.

3.3 Escala de tiempo

En los estudios de supervivencia se pretende medir el tiempo supervivencia. Sin embargo, dada la característica longitudinal del estudio, no siempre es posible que todos los participantes inicien al mismo tiempo su periodo de observación. Para solucionar esto, la medición del tiempo de supervivencia debe comenzar desde un origen de tiempo bien definido y termina en el momento en que ocurre el evento de interés. El punto de inicio (o el origen del tiempo) del tiempo de supervivencia debe definirse con precisión. Sin una definición clara del inicio, el estudio puede contener resultados analíticos erróneos.

Al tiempo medido desde estos dos puntos de tiempos (ingreso y salida del estudio) se le conoce usualmente como tiempo calendario. Ya que lo que interesa realmente en un estudio de supervivencia es el tiempo de seguimiento dentro del estudio, se recorren los tiempos a un inicio común (usualmente el tiempo cero) y sólo se considera el tiempo que permanecieron en el estudio, sin importar en qué momento ingresaron, éste recibe el nombre de tiempo dentro del estudio.

3.4 Funciones comúnmente utilizadas

3.4.1 Función de supervivencia

Sea el tiempo una variable continua y $f(t)$ la función de densidad del tiempo de supervivencia T . Entonces la función de distribución acumulada sobre el intervalo de tiempo $(0,t)$ representa la probabilidad que la variable aleatoria T sea menor o igual a t , es decir que se encuentre dentro del intervalo $(0,t)$.

$$F(t) = Pr(T \leq t) = \int_0^t f(u)du$$

Si definimos a la función de supervivencia $S(t)$ como la probabilidad de que un individuo sobreviva (o no experimente la falla) en el intervalo de tiempo $(0,t)$. Entonces es claro que

$$S(t) = Pr(T > t) = 1 - F(t) = \int_t^{\infty} f(u)du$$

Por definición, si $t \rightarrow \infty$, entonces $S(0)=1$ y $S(\infty)=0$. Para conveniencia analítica, se puede definir un tiempo final finito, denotado por ω , suponiendo que nadie sobrevive más allá de este punto de tiempo. Obteniendo $S(0)=1$ y $S(\omega)=0$. Empíricamente, el valor de ω se puede determinar por el tiempo de sobrevivida máxima jamás observada, más allá de la cual sólo muy pocos se han encontrado que sobreviven, por lo que se puede ignorar el valor muy pequeño en $S(\omega)$.⁷³

Observemos que la función de densidad de T se puede expresar en término de $S(t)$.

$$f(t) = -\frac{dS(t)}{dt}$$

3.4.2 Función de riesgo

La función de riesgo en tiempo t se define como la tasa de falla instantánea en el tiempo t .

$$h(t) = -\frac{1}{S(t)} \frac{dS(t)}{dt} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

La función de riesgo también se puede expresar como la probabilidad condicional en t , es decir la probabilidad de tener un evento en tiempo t dado que $T \geq t$, sobre un cambio de tiempo pequeño. Como este cambio de tiempo tiende a ser cero, la tasa de riesgo se puede traducir como la probabilidad condicional de falla con respecto al límite de un intervalo de tiempo.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(T \in [t, t + \Delta t] | T \geq t)}{\Delta t}$$

Una característica importante de esta función, es que puede servir de guía para proponer un modelo paramétrico para el tiempo de supervivencia. Es común que se tenga alguna idea de cómo se comporta *a priori* el riesgo de falla en la población bajo estudio. Este conocimiento se puede intentar asociar con la forma de alguna función de riesgo paramétrica.

La función de riesgo acumulado es la integración de la tasa de riesgo del tiempo 0 al t .

$$H(t) = \int_0^t h(u) du$$

3.5 Enfoques descriptivos del análisis de supervivencia

En el análisis de supervivencia, los métodos y técnicas descriptivas se utilizan para resumir las características principales de los datos. En el área de bioestadística, estas técnicas se utilizan frecuentemente para obtener conclusiones de las poblaciones estudiadas. Ya que estos métodos se basan en datos empíricos y no asumen funciones de probabilidad, también se les conoce como métodos no paramétricos. A continuación se presentan las técnicas que se usarán para el estudio propuesto.

3.5.1 Estimador Kaplan-Meier

El estimador Kaplan-Meier, también conocido como método producto límite, es un método simple pero efectivo de estimar la función de supervivencia $S(t)$. Al dividir el tiempo en intervalos con base en los eventos observados o tiempos censurados, la estimación de Kaplan-Meier se calcula con el producto de una serie de probabilidades condicionales de cada intervalo. La lógica del estimador radica en que para que una persona sobreviva más allá del tiempo $t+1$ debe haber sobrevivido a t , $t-1$, ..., de modo que su probabilidad de supervivencia durante $t+1$ se componga de una serie de tasas de supervivencia por intervalos.

Asumamos una muestra de n individuos, donde sus tiempos de supervivencia pueden ser ordenados como $t_1 \leq t_2 \leq t_3 \leq \dots \leq t_n$ donde t_i representa el tiempo en donde el individuo i experimenta una falla o es censurado por la derecha. Ya que en el tiempo t_i todos los individuos con tiempos de supervivencia o censurados menores que t_i ya han salido del estudio, hay un número específico de sobrevivientes que continúan con un riesgo de experimentar la falla en el tiempo t_i , denotado por n_i donde $n_1 \geq n_2 \geq n_3 \geq \dots \geq n_n$. Ya que t_n es el tiempo de supervivencia del último sobreviviente, $n_n = 1$.

Nótese que varios individuos pueden tener el mismo valor de t , esto se llama casos empatados. Si no existen casos empatados, el número total de intervalos será igual al número de individuos y sus tiempos de supervivencia ordenados serían $t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_n$. Si existen casos empatados entonces el número de intervalos será menor al número de individuos y d_i denotará el número de eventos

en el tiempo t_i (si no hay empates entonces $d_i = 1$). Finalmente c_i representará el número de casos censurados en ese intervalo. Entonces el estimador de Kaplan-Meier ($\hat{S}(t)$) para la probabilidad de supervivencia en el tiempo t es

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i < t} \left(\frac{n_i - \tilde{d}_i}{n_i} \right)^{\delta_{ti}}$$

donde δ_{ti} representa un indicador de estatus. Cuando se calcula un intervalo con censuras entonces $\delta_{ti} = 0; \tilde{d}_i = c_i$ y si representa un intervalo con fallas entonces $\delta_{ti} = 1; \tilde{d}_i = d_i$

Cuando n es suficientemente grande, el estimador KM se aproxima al promedio de la probabilidad de supervivencia, distribuida de manera normal. Sin embargo, hay dificultades para calcular la varianza de $\hat{S}(t)$ ya que el tiempo de sobrevivencia observado más grande t^* usualmente representa una censura por lo que $\hat{S}(t^*) < 1$ y $n_{t^*+1} = 0$. Por lo tanto $\hat{S}(t)$ es indefinida para $t > t^*$ y una aproximación es necesaria.

$$\hat{V}[\hat{S}(t)] \approx [\hat{S}(t)]^2 \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{(n_i - d_i)n_i}$$

Usualmente, dada la estimación de la varianza y un nivel de significancia α , el intervalo de confianza de una estimación distribuida asintóticamente normal se puede calcular fácilmente. Sin embargo, debido a que la función de supervivencia tiene un rango (0,1) tendremos que estimar el intervalo de confianza con una transformación para asegurarnos que la estimación no se encuentre fuera de rango. Aunque existen varias transformaciones disponibles, la más común es la transformación log-log.

3.5.2 Comparación de poblaciones

El estimador de Kaplan-Meier puede ser utilizado para comparar funciones de supervivencia entre dos grupos. Al comparar las funciones de supervivencia entre dos o más grupos, una diferencia observada puede ser el resultado de una diferencia real o un reflejo de sesgo o error en el estudio. Por lo tanto, es esencial realizar pruebas de significancia para determinar si una diferencia observada es verdadera. En el área de supervivencia existen diferentes métodos para determinar si las diferencias son estadísticamente significativas. En este estudio utilizaremos la prueba de log-rank.

3.5.3 Dos poblaciones

Consideremos primero el desarrollo de esta prueba para dos poblaciones que llamaremos Grupo I y Grupo II, denotado por G_1, G_2 . Cada grupo tiene una función de supervivencia, $S_1(t)$ y $S_2(t)$. Supongamos que hay k tiempos de falla distintos

en la muestra total donde se combinan los dos grupos: $t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_k$, y que en el tiempo t_j fallan individuos del Grupo I denotado d_{1j} y del Grupo II denotado d_{2j} . Supongamos también que hay n_{1j} y n_{2j} individuos en riesgo del grupo I y II, respectivamente, justo antes del tiempo t_j . Por lo tanto, hay $d_j = d_{1j} + d_{2j}$ fallas totales, de $n_j = n_{1j} + n_{2j}$ individuos en riesgo, en t_j donde $j = 1, 2, \dots, k$. Esta información se puede resumir en una tabla de contingencia.

Grupo	Fallas	Sobrevivientes	En riesgo
G_1	d_{1j}	$n_{1j} - d_{1j}$	n_{1j}
G_2	d_{2j}	$n_{2j} - d_{2j}$	n_{2j}
Total	d_j	$n_j - d_j$	n_j

Ahora queremos probar que las funciones de supervivencia de estas dos poblaciones no son iguales. Por lo que nuestra hipótesis nula será $H_0: S_1(t) = S_2(t), \forall t > 0$ y nuestra hipótesis alterna $H_a: S_1(t) \neq S_2(t), p.a. t > 0$. Bajo el supuesto que la hipótesis nula es verdadera, entonces los números marginales totales de la tabla ($d_j, n_j - d_j$) deben de ser fijos y consecuentemente d_{1j} es una variable aleatoria con parámetros n_j, n_{1j} y d_j con una distribución hipergeométrica. En otras palabras, si la hipótesis nula es válida, d_j debería asignarse proporcionalmente entre G1 y G2. Entonces

$$Pr(D_{1j} = d_{1j}) = \frac{\binom{d_j}{d_{1j}} \binom{n_j - d_j}{n_{1j} - d_{1j}}}{\binom{n_j}{n_{1j}}}$$

$$E(d_{1j}; n_j, n_{1j}, d_j) = e_{1j} = \frac{d_j n_{1j}}{n_j}$$

$$V(d_{1j}; n_j, n_{1j}, d_j) = V_{1j} = \frac{n_{1j} n_{2j} d_j (n_{1j} - d_j)}{n_j^2 (n_j - 1)}$$

El método de log-rank consiste en sumar las diferencias entre d_{1j} y e_{1j} para todos los tiempos de supervivencia $t_j, j = 1, 2, \dots, k$, denotado por \tilde{D} ,

$$\tilde{D} = \sum_{j=1}^k (d_{1j} - e_{1j})$$

. Entonces si las supervivencias en las dos poblaciones son iguales

$$\tilde{D} = \frac{\sum_{j=1}^k (d_{1j} - e_{1j})}{\sqrt{\sum_{j=1}^k V_{1j}}} \sim N(0,1)$$

y podemos obtener un valor z para nuestra prueba de hipótesis. Cuando el número total de eventos observados es grande, una estadística más plausible para probar la diferencia en dos funciones de supervivencia es transformar la normal estándar a la distribución chi-cuadrada $\tilde{D}^2 \sim X_1^2$.

3.6 Modelo de riesgos proporcionales (modelo de Cox)

Muchas veces en los análisis de supervivencia no se utilizan modelos de regresión paramétricos debido a que es difícil determinar la distribución paramétrica subyacente en tiempos de supervivencia. Sin embargo, si nuestro principal interés es entender el efecto de las covariables sobre el riesgo de falla más que en la forma de la distribución, entonces podemos asumir que todos los individuos provienen de una distribución común de supervivencia y las diferencias en la tasa de riesgo reflejan el efecto de las covariables. De esta manera la distribución de supervivencia se convierte en una constante y, por lo tanto, puede cancelarse de una función.

3.6.1 Formulación del modelo

Sea $h(t)$ la función de riesgo, t una variable aleatoria de tiempo hasta la falla donde $t = 0, 1, \dots, \infty$ y Z , el conjunto de p covariables independientes del tiempo que definen a un participante. Entonces llamaremos función de riesgo basal $h_0(t)$, al riesgo descrito cuando un individuo tiene el valor de referencia en todas las covariables, el cual se llamará individuo de referencia. Hay que notar que esta función de riesgo no asume una forma paramétrica, es por esta razón que el modelo de Cox se considera semiparamétrico.

Entonces el modelo de Cox describe la función de riesgo de un participante con covariables Z en un instante de tiempo t en base a la función de riesgo basal multiplicada por una función no negativa que se interpreta como el riesgo relativo en el instante t .

$$h(t|Z) = h_0(t)\phi(Z)$$

Al utilizar la forma paramétrica log-lineal de ϕ , obtenemos que

$$\phi(Z) = \exp(\beta'Z)$$

Donde $\beta' = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ y ϕ no depende del tiempo, $\phi(Z) > 0$ y $\phi(0) = 1$.

Entonces el modelo de riesgos proporcionales es

$$h(t|Z) = h_0(t) \exp(\beta'Z)$$

Entonces la función de riesgo relativo en el momento t de un individuo con covariable Z respecto a un individuo de referencia nos indica la razón de riesgos entre el individuo con perfil Z que y un individuos con $Z = 0$

$$\frac{h(t|Z)}{h_0(t)} = \exp(\beta'Z)$$

Uno de los supuestos más importante del modelo es que asume que la razón entre las funciones de riesgo son constantes a lo largo del tiempo ya que $\exp(\beta'Z)$ es independiente del tiempo.

3.6.2 Bondad de ajuste

En el análisis de supervivencia es importante no sólo evaluar qué tan bien se ajusta el modelo propuesto a nuestros datos, pero también verificar que cumpla con el supuesto de riesgos proporcionales. Como en el modelo de regresión lineal, para verificar estos supuestos un elemento fundamental son los residuos del modelo, sólo que, para este modelo, contamos con varios tipos de residuos.

3.6.2.1 Residuos de Schoenfeld

El método para evaluar proporcionalidad presentado aquí se basa en los denominados residuos de Schoenfeld, los cuales se calculan para cada predictor y para cada individuo. Los residuos representan la diferencia entre la covariable observada y el promedio sobre el conjunto en riesgo en cada tiempo de falla. Los residuos de Schoenfeld se definen como

$$r_{ij}^s = Z_{ij}(t_i) - \bar{Z}_j(t_j), j = 1, \dots; pi = 1, 2, \dots, k.$$

Sin embargo, los residuos no están definidos para tiempos de supervivencia censurados. Por esta razón se crearon los residuos escalados de Schoenfeld. Se definen como

$$r^*_{ij} = k \text{Var}(\hat{\beta}) r_{ij}^s$$

donde $\text{Var}(\hat{\beta})$ es la matriz de varianza y covarianza del vector de parámetros estimados del modelo. Sea $E(r^*_{ij}) + \hat{\beta}_j \approx \beta_j(t_j)$, entonces al graficar $r^*_{ij} + \hat{\beta}_j$ vs. el tiempo podemos visualizar la no proporcionalidad de los riesgos al observar que una pendiente distinta de cero es evidencia contra riesgos proporcionales. Por lo tanto, éstos serán horizontales si se cumple la hipótesis de proporcionalidad ya que en tal caso los residuos son independientes del tiempo.

3.6.2.2 Residuos de Cox-Snell

Estos residuos se basan en el hecho que el tiempo de falla con función de supervivencia asociada $S_j(t)$ tiene una distribución uniforme $[0,1]$. Esto implica que $H_j(t_j) = -\log(S_i(T_i)) \sim \exp(1)$. Entonces, la función de riesgo acumulada estimada de cada individuo, en cada tiempo de falla o censura, debe ser una muestra censurada de una distribución exponencial con parámetro uno. Entonces,

$$rc_j = \hat{H}(t_j) = -\log[\hat{S}(t|Z_j)]$$

Una manera gráfica de verificar el ajuste del modelo es graficar los residuos contra el tiempo y observar una línea recta que pasa por el origen y tiene una pendiente menor a uno. Debido a que los residuos de Cox-Snell no consideran las observaciones censuradas, existen los residuos modificados de Cox-Snell

$$rc_j' = 1 - \delta_j + rc_j$$

3.7 Modelo de riesgos competitivos

Un modelo multi-estado tiene como función describir un proceso de tiempo continuo, en el cual los individuos transitan a través de una serie de estados. El modelo de riesgos competitivos es un tipo especial de modelo multi-estado utilizando en estudio de supervivencia en donde los individuos están en riesgo de morir por dos o más causas. En este modelo sólo existe un estado transitorio (vivo) y todas las causas de muerte serán estados absorbentes.

3.7.1 Formulación del modelo

Si disponemos de k diferentes causas de falla y cada causa de falla se puede clasificar como un elemento perteneciente al conjunto $[1, \dots, k]$. Siendo $T > 0$ el tiempo hasta la ocurrencia del evento de interés, entonces cada individuo está caracterizado por un par (T, C) . Donde T es el tiempo y C la causa de falla.

Dentro de este modelo multi-estado la intensidad de transición está dada por la función de riesgo de causa específica, es decir, el riesgo instantáneo de fallo en t por la causa j , en presencia de todos los otros tipos de fallos y condicionada a que no ha ocurrido ninguno de ellos hasta ese tiempo.

$$\lambda_{0j}(t) = \lambda_j(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, C = j)}{\Delta t}$$

La probabilidad de transición está dada por la función de incidencia acumulada o función de sub-distribución en el tiempo t por la causa j , y en presencia de todas las causas actuando simultáneamente. Debemos notar que la función de incidencia acumulada no es una distribución ya que $F_j(\infty) = P(C = j) < 1$ pero se puede definir como una distribución condicional propia.

$$P_{0j}(0, t) = P(T \leq t | C = j) = F_j(t) = \int_0^t \lambda_j(u) S(u) du$$

La función de supervivencia se puede observar como la probabilidad de no transitar o la probabilidad de no fallar por ninguna de las k fallas.

$$P_{00}(t) = S(t) = P(T > t) = \exp\left(-\int_0^t \sum_{j=1}^k \lambda_j(u) du\right)$$

4 ESTUDIO ESTADÍSTICO

4.1 Descripción del estudio

Los datos utilizados en este estudio derivan de una cohorte prospectiva. El Estudio de Salud de las Maestras (ESMaestras) es un estudio prospectivo que inició en 2006 cuando 27,979 maestras mayores de 34 años de edad, pertenecientes a un sistema de incentivos económicos del magisterio de educación pública en los estados de Jalisco y Veracruz respondieron un cuestionario. Las participantes regresaron el cuestionario a través de la estructura de comunicación interna del sistema de educación. En 2008, 87,336 mujeres de 10 estados más (Chiapas, Ciudad de México, Baja California, Durango, Estado de México, Guanajuato, Hidalgo, Nuevo León, Sonora y Yucatán) se incorporaron al estudio respondiendo un cuestionario similar. Las 115,315 participantes recibieron una carta de invitación donde se explicaba el objetivo del estudio por lo que la respuesta al cuestionario se consideró como consentimiento informado de participación. Este estudio fue aprobado por las Comisiones de Investigación, Ética de la Investigación, y Bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública.

Dentro del primer cuestionario las participantes respondieron preguntas sobre su historia reproductiva, estilos de vida y diagnósticos previos de enfermedades crónicas. Cada 3 años las maestras son recontactadas para responder un cuestionario de actualización de datos. Excluimos del estudio a mujeres que no respondieron a la pregunta “¿Cuántos años tenía cuando tuvo su primera menstruación o regla?” o que hayan respondido “Nunca he reglado”. Este estudio incluye 113,450 participantes.

4.2 Base de datos

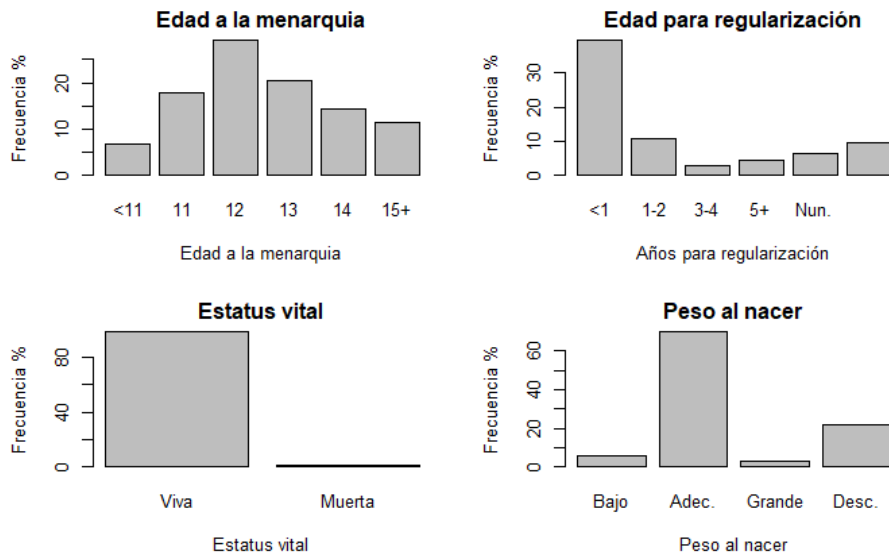
Cuadro 1. Descripción de variables

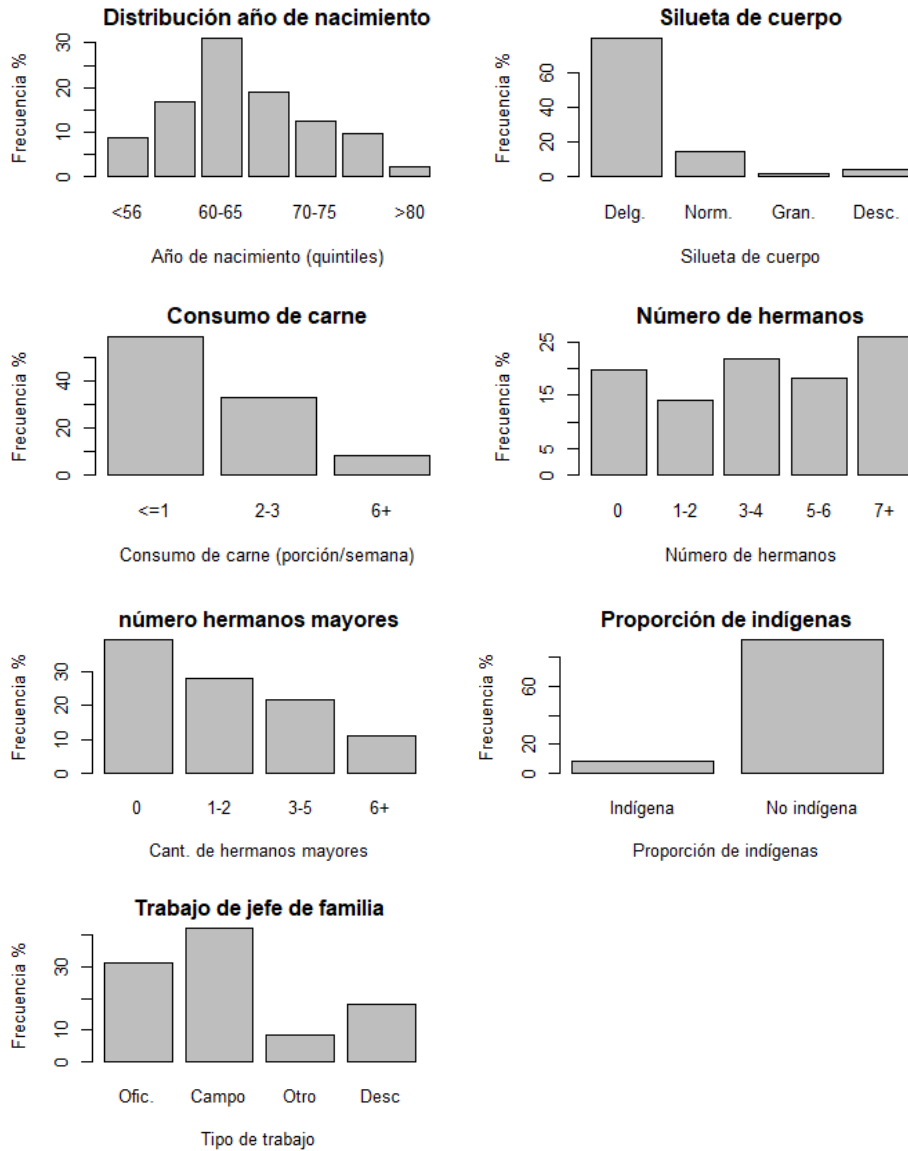
Nombre	Descripción	Valores
folio	Número identificador de cada participante	Siete dígitos, donde los primeros dos representan el estado de residencia y los demás son aleatorios
menar	Edad a la primera menstruación	<11 años 11 años 12 años

		13 años 14 años ≥15 años
reg	Años para alcanzar regularidad en la menstruación. Hay que recordar que esta pregunta sólo se realizó en las participantes que entraron al estudio en el 2008.	<1 año 1-2 años 3-4 años ≥5 años Nunca Desconocido
mort	Estatus vital	Viva Muerta
bweight	Peso al nacer	Bajo para edad gestacional Apropiado para edad gestacional Grande para edad gestacional, Desconocido
byear	Año de nacimiento	<1956 1956-1960 1960-1965 1965-1970 1970-1975 1975-1980 >1980
bsize	Silueta de cuerpo utilizando una escala de 9 imágenes de figuras ⁷³	Delgado (primeras 3 figuras) Normal (figuras 4,5 y 6) Grande (últimas 3 figuras) Desconocido
meatchild	Consumo de carne cuando era niña. Se asumió moda para valores ausentes(≤1/semana).	≤1 /semana 2-3 /semana Diario
fsize	Número de hermanos.	Ninguno/desconocido 1-2 hermanos 3-4 hermanos 5-6 hermanos ≥7 hermanos
osib	Número de hermanos mayores	Ninguno/desconocido 1-2 hermanos 3-5 hermanos ≥6 hermanos
Indeg	Étnia medida con la característica si la participante o padres de participante hablan lengua indígena. Se asumió respuesta negativa para valores ausentes.	Indígena No indígena
job	Trabajo de jefe de familia en hogar cuando era niña.	Oficina Campo Otro Desconocido
UCO	Para aquellas personas con defunción, representa la causa básica de muerte	4 dígitos

	codificada usando la 10° clasificación internacional de enfermedades(CIE10).	
date_q	Fecha de inicio de seguimietno representado como el número de días entre 01/01/1960 y la fecha de llenado del cuestionario basal.	
date_d	Fecha de fin de seguimiento representado como el número de días entre 01/01/1960 y la fecha de defunción o 31 de diciembre del 2017 en el caso de las censuras	
days_qd	Tiempo medido en días entre la fecha en que se llenó el cuestionario hasta la muerte o el 31 de diciembre del 2017.	
totmetsadol	Actividad física durante la adolescencia medida en METS por semana. Hay que recordar que esta pregunta sólo se realizó en las participantes que entraron al estudio en el 2008. Se asumió mediana para valores ausentes.	

Figura 2. Distribución de variables categóricas





Cuadro 2. Distribución de variables continuas

	Media	Mediana	SD
Tiempo de seguimiento (días)	3380.45	3242	456.5
Actividad física (METS/semana)	14.85	9	12.8

Al ver la distribución de las variables, observamos que no hay mucha variabilidad para peso al nacer. Esto se puede deber a que es una característica que muchas personas no conocen. Como se esperaba, también hay poca variabilidad en indigenismo y estatus vital. Ahora veamos la distribución de estas variables de acuerdo con nuestra exposición: edad a la menarquia.

Cuadro 3. Distribución de variables de acuerdo con edad a la menarquia

	<12	12	≥13
--	-----	----	-----

	(n=27887)	(n=33153)	(n=52410)
Año de nacimiento (quintiles) (%)			
<1956	7.4	7.6	10.0
1956-1960	15.9	15.4	18.4
1960-1965	29.4	30.5	32.3
1965-1970	18.6	20.2	18.2
1970-1975	13.8	13.5	11.2
1975-1980	11.8	10.4	8.0
>1980	3.0	2.4	1.8
Indígena (%)			
	6.2	7.7	9.2
Peso al nacer (%)			
Bajo	6.0	5.4	6.0
Adec.	69.6	71.0	69.5
Grande	3.3	2.5	2.4
Desconocido	21.1	21.2	22.1
Silueta (%)			
Delgada	75.4	80.0	81.5
Normal	18.6	14.1	11.7
Grande	2.7	1.9	1.8
Desconocido	3.3	4.0	5.0
Consumo de carne niñez (porción/semana) (%)			
≤1	54.1	58.0	61.8
2-3	36.3	33.9	30.8
6+	9.6	8.1	7.4
Trabajo jefe de familia (%)			
Oficina	25.8	30.1	34.8
Campo	47.3	43.8	38.6
Otro	8.6	8.4	8.2
Desconocido	18.3	17.8	18.5
Número de hermanos mayores (%)			
0	42.3	39.6	37.7
1-2	28.2	27.9	27.9
3-5	19.6	21.7	22.7
6+	9.9	10.8	11.7
Actividad física adolescencia durante (METS/semana) (promedio (DS))			
	15.23 (13.06)	14.87 (12.78)	14.58 (12.66)

Podemos observar en el cuadro 3 que un mayor porcentaje de mujeres con edades tempranas a la menarquia nacieron después de 1970, no hablan una

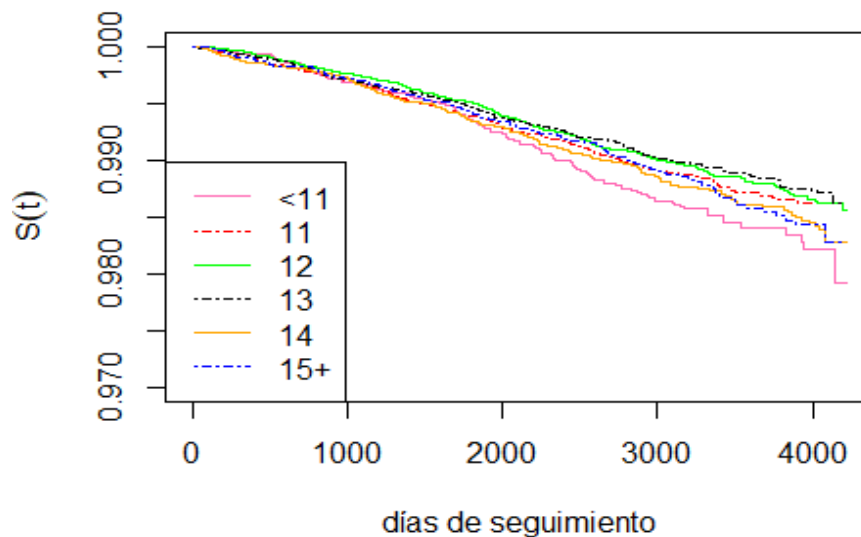
lengua indígena y fueron peso grande para edad gestacional al nacer comparado con mujeres con edades tardías. También notamos que las mujeres con edades tempranas en general tenían mejor nivel socioeconómico durante la niñez (consumo diario de carne y trabajo de oficina del jefe de familia), mientras que sus familias eran más pequeñas en promedio comparado con mujeres con edades tardías a la menarquia. Las mujeres con edades tardías a la menarquia en general realizaban menos ejercicio durante la adolescencia comparado con los otros grupos.

4.3 Kaplan-Meier

Utilizaremos el estimador Kaplan-Meier para evaluar visualmente si las curvas de sobrevida difieren por edad a la primera menstruación.

Antes de este paso hay que recordar los supuestos que existen con este método para verificar que estamos cumpliendo todos. Los supuestos de la curva de supervivencia de Kaplan-Meier son: la censura no está relacionada con el pronóstico, las probabilidades de supervivencia son las mismas para los sujetos reclutados al principio y al final del estudio, y los eventos ocurrieron en los momentos especificados.⁷⁵ Podemos asegurar que todos los supuestos se cumplen pues nuestra censura es no informativa, es decir que la censura ocurre por situaciones independientes al desenlace. También sabemos que la fecha en que fueron reclutadas las participantes solamente dependió del estado de vivienda actual, por lo que la fecha de reclutamiento no está relacionada con el desenlace ni la exposición. Finalmente, debido a que tenemos la información del certificado de defunción sabemos con exactitud el día de defunción.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier, por edad de menarquia.



Podemos ver que en la figura 3 que ninguna persona fue observada más de 12 años. También vemos que la supervivencia al final del tiempo de observación es alto, esto es esperado pues la mayoría de las personas fueron censuradas ya que nuestra población sólo fue observada por 12 años y la media de edad al inicio del estudio era de 42 años. Finalmente comparando los grupos por edad a la menarquia observamos que aquellas con tiempos extremos (menor de once años y catorce o más años) parecen tener menor sobrevida en especial aquellos con edad temprana de menarquia. Basado en la literatura, estos resultados son lo que esperábamos. Sin embargo, hay que realizar una prueba formal para comprobar nuestras observaciones visuales: prueba de log-rank.

Cuadro 4. Log Rank: curvas de sobrevida por edad a la menarquia.

	<11	11	12	13	14	≥15	Valor P
Población en riesgo	7,729	20,158	33,153	23,381	16,223	12,806	
Muertes	116	237	372	254	214	162	0.027
Proporción de muertes	1.50	1.18	1.12	1.09	1.32	1.27	

La prueba de log-rank nos muestra que al menos uno de los grupos tiene una función de supervivencia estadísticamente diferente a la de los otros. Sin embargo, esta prueba no nos informa el tamaño de la diferencia que existe entre los grupos.

4.4 Modelo de Cox

Para estimar la diferencia que existe entre los grupos ajustaremos un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Debido a que nuestro tiempo de observación es continuo, utilizaremos el método de Breslow para los empates. La edad a la menarquia ha sido convertida en una variable categórica, utilizaremos la categoría de 12 años como base pues en la literatura es la edad promedio en la que las mexicanas tienen su menarquia y también es la categoría más común en nuestra población.

Cuadro 5. Modelo de Cox para mortalidad total.

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
<11	1.34	1.09	1.65	0.006

11	1.05	0.89	1.24	0.551
12		1.00 Referencia		
13	0.96	0.82	1.13	0.636
14	1.17	0.99	1.38	0.07
15+	1.12	0.93	1.35	0.228

En el modelo podemos observar que las participantes que tuvieron su menarquia antes de los once años tienen un mayor riesgo de morir comparado con aquellas que tuvieron su menarquia a los doce años. Al comparar los demás grupos con las participantes que tuvieron su menarquia a los doce años no vemos un cociente de riesgos significativo, sin embargo hay que notar que aquellas en los grupos de edad a la menarquia extrema superior (catorce y quince años) no logran significancia estadística pero se acercan a ella. Es interesante notar que estos grupos también tienen una mayor probabilidad de morir comparado con aquellas que tuvieron su menarquia a los doce años. Esto sugiere que la asociación entre riesgo de muerte y edad a la menarquia no es lineal. En general el modelo resulta significativo, por lo que podemos decir que la edad a la menarquia permite explicar el comportamiento de la variable de tiempo de supervivencia. Sin embargo, como hemos notado anteriormente existen otras variables que pueden influir en la edad a la menarquia y también en el riesgo de mortalidad.

Empezaremos evaluando cada una de las variables por separado antes de incorporarlas a nuestro modelo de riesgos proporcionales. Siguiendo a autores como Hosmer-Lemeshow, que consideran que en un análisis exploratorio las variables con un nivel de significancia menor o igual a 0.2 se consideran en el modelo múltiple todas nuestras covariables deberán estar en nuestro modelo. Hemos tomado la decisión de no incluir peso al nacer pues es una variable difícil de recolectar por autorespuesta en mujeres adultas ya que el sesgo retrospectivo es alto. Podemos observar que existe poca variabilidad en la respuesta y más del 20% de las participantes no la respondieron.

Empecemos ajustando nuestro modelo con las variables más importantes que tuvieron significancia en el modelo univariado.

Cuadro 6. Modelo de Cox para mortalidad total con covariables.

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
<11	1.31	1.06	1.62	0.011
11	1.04	0.88	1.23	0.625
12		1.00 Referencia		
13	0.88	0.75	1.03	0.117
14	1.05	0.88	1.24	0.593
15+	0.99	0.82	1.19	0.88

Ajustado por año de nacimiento, silueta, trabajo de jefe de familiar, número de hermanos y consumo de carne en niñez.

Conjuntamente las variables de año de nacimiento y silueta mantienen su significancia, sin embargo trabajo de jefe de familia, tamaño de la familia y consumo de carne en la niñez no. Trabajo de jefe de familia es una variable proxy que representa la situación económica en la niñez al igual que consumo de carne en la niñez. Decidimos dejar la variable trabajo de familia pues creemos que es importante ajustar por situación económica durante la niñez y ésta es la mejor variable que la representa. Tamaño de familia mostraba gran significancia cuando fue introducida al modelo univariado. Esta variable representa tanto situación económica como factores estructurales importantes de la niñez. Aunque no es significativa la interacción, hemos decidido no eliminarla de nuestro modelo final pues creemos que son variables indispensables en el estudio de menarquia y mortalidad. Ahora incluiremos el resto de las variables que mostraron significancia en el modelo con una covariable.

Cuadro 7. Modelo de Cox para mortalidad total con todas las covariables.

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
<11	1.32	1.07	1.62	0.01
11	1.04	0.89	1.23	0.609
12		1.00 Referencia		
13	0.88	0.75	1.03	0.115
14	1.05	0.88	1.24	0.59
15+	0.98	0.82	1.19	0.87

Ajustado por año de nacimiento, silueta, trabajo de jefe de familiar, número de hermanos, número de hermanos mayores, consumo de carne en niñez y indígena.

Las nuevas covariables que agregamos no muestran significancia en el modelo multivariado, y no son de gran importancia biológica por lo que se decide dejar fuera las variables de indígena y número de hermanos mayores. Nuestro modelo final incluirá a las covariables: año de nacimiento, silueta, trabajo de jefe de familia, número de hermanos.

Cuadro 8. Modelo de Cox final para mortalidad total.

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
<11	1.32	1.07	1.62	0.01
11	1.04	0.89	1.23	0.604
12		1.00 Referencia		
13	0.88	0.75	1.03	0.112
14	1.04	0.88	1.24	0.612
15+	0.98	0.82	1.18	0.848

Ajustado por año de nacimiento, silueta, trabajo de jefe de familiar y

número de hermanos.

Ahora que tenemos nuestro modelo final, debemos comprobar que no viole el supuesto de riesgos proporcionales.

Cuadro 9. Prueba de proporcionalidad del modelo final de Cox.

	chisq	P
Edad menarquia: 13	1.30855	0.252657
Edad menarquia: 14	0.40544	0.524295
Edad menarquia: 15+	0.02729	0.868798
Edad menarquia: <11	0.05091	0.821495
Edad menarquia: 11	4.19975	0.040430
Año nacimiento: 56-60	3.95578	0.046711
Año nacimiento: 60-65	5.15938	0.023121
Año nacimiento: 65-70	13.20808	0.000279
Año nacimiento: 70-75	9.17078	0.002459
Año nacimiento: 75-80	6.64178	0.009961
Año nacimiento: >80	0.68852	0.406669
Silueta: Normal	3.80396	0.051132
Silueta: Grande	0.96456	0.326040
Silueta: Desconocida	0.00166	0.967514
Trabajo: Campo	0.29750	0.585453
Trabajo: Otro	5.12716	0.023554
Trabajo: Desconocido	0.00248	0.960267
Hermanos: 1-2	0.25571	0.613082
Hermanos: 3-4	0.21653	0.641695
Hermanos: 5-6	0.38307	0.535966
Hermanos: 7+	0.00925	0.923378
GLOBAL	42.76490	0.003368

Nuestro modelo viola el supuesto de riesgos proporcionales, al observar cada variable podemos notar que la variable año de nacimiento parece ser dependiente del tiempo. Veamos gráficamente si existe un momento en que se pierde la linealidad del modelo.(Figura S1-S7) Parece evidente que la “no proporcionalidad” de las funciones de supervivencia se da alrededor del tiempo de 1000 a 3250 días, especialmente en las categorías de año de nacimiento. Dada esta observación, crearemos una variable indicadora de estos segmentos de tiempo para estratificar año de nacimiento en nuestro modelo e incluimos una interacción con año de nacimiento y la variable indicadora.

Cuadro 10. Modelo de Cox final con variable indicadora para mortalidad total.

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
<11	1.32	1.07	1.62	0.01
11	1.04	0.89	1.23	0.602
12		1.00 Referencia		
13	0.88	0.75	1.03	0.113
14	1.04	0.88	1.24	0.62
15+	0.98	0.82	1.18	0.844

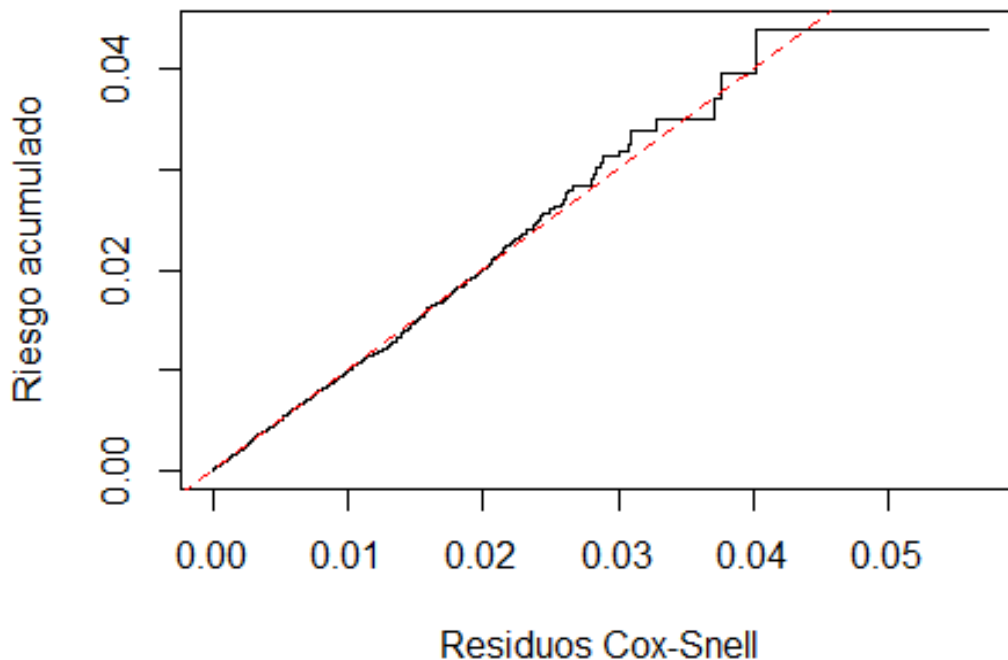
Ajustado por año de nacimiento*variable indicadora de tiempo, silueta, trabajo de jefe de familiar y número de hermanos.

Cuadro 11. Prueba de proporcionalidad del modelo final de Cox.

	chisq	P
Edad menarquia: 13	3.14e-01	0.5751
Edad menarquia: 14	4.67e-02	0.8290
Edad menarquia: 15+	4.03e-02	0.8409
Edad menarquia: <11	4.21e+00	0.0401
Edad menarquia: 11	3.81e+00	0.0508
Año nacimiento: 56-60	9.66e-01	0.3256
Año nacimiento: 60-65	7.19e-05	0.9932
Año nacimiento: 65-70	3.21e-01	0.5712
Año nacimiento: 70-75	5.26e+00	0.0218
Año nacimiento: 75-80	2.49e-04	0.9874
Año nacimiento: >80	2.40e-01	0.6239
Silueta: Normal	1.58e-01	0.6906
Silueta: Grande	3.08e-01	0.5792
Silueta: Desconocida	2.27e-02	0.8801
Trabajo: Campo	2.25e-06	0.9988
Trabajo: Otro	2.31e-06	0.9988
Trabajo: Desconocido	2.22e-06	0.9988
Hermanos: 1-2	2.28e-06	0.9988
Hermanos: 3-4	2.54e-06	0.9987
Hermanos: 5-6	2.27e-06	0.9988
Hermanos: 7+	1.40e-01	0.7082
GLOBAL	1.98e-01	0.6560

Podemos observar en nuestro cuadro 11 que nuestro modelo globalmente ya no viola el supuesto de riesgos proporcionales. Es momento de evaluar la bondad de ajuste de nuestro modelo utilizando los residuos de Cox-Snell.

Figura 4. Residuos de Cox-Snelle para evaluar bondad de ajuste del modelo final.



Vemos en la figura 4 que el modelo ajusta bien a los datos, por ende ya podemos interpretar los resultados. Como esperábamos, las mujeres que tuvieron su primera menstruación a edades más tempranas tienen un mayor riesgo de morir comparado con las mujeres que tienen su primera menstruación después. Las participantes que tuvieron su menarquia antes de los once años tienen un mayor riesgo de muerte comparado con mujeres que tuvieron su menarquia a los doce años, independientemente de su año de nacimiento, estatus socioeconómico, estructura familiar durante la niñez y silueta (HR: 1.32 IC95% 1.07, 1.62). Aunque no logramos significancia estadística, creemos que por falta de potencia, logramos observar que la relación entre menarquia y mortalidad no es lineal pues aquellas

mujeres con edades tardías de menarquia también presentan un riesgo aumentado, aunque éste es mínimo (14 años HR: 1.04).

4.5 Modelo de riesgos competitivos

Ahora que hemos demostrado que en esta población existe una asociación entre edad a la menarquia y mortalidad, es necesario evaluar mortalidad por causas específicas. Tratar otras causas de muerte como observaciones censuradas dará lugar a un sesgo en la estimación de Kaplan-Meier ya que se viola uno de los supuestos fundamentales que subyacen al estimador: el supuesto de la independencia del momento para el evento y las distribuciones de censura. Por esta razón realizaremos un modelo de riesgos competitivos clasificando las diferentes causas de muerte en: oncológicas, cardiovasculares y otras.

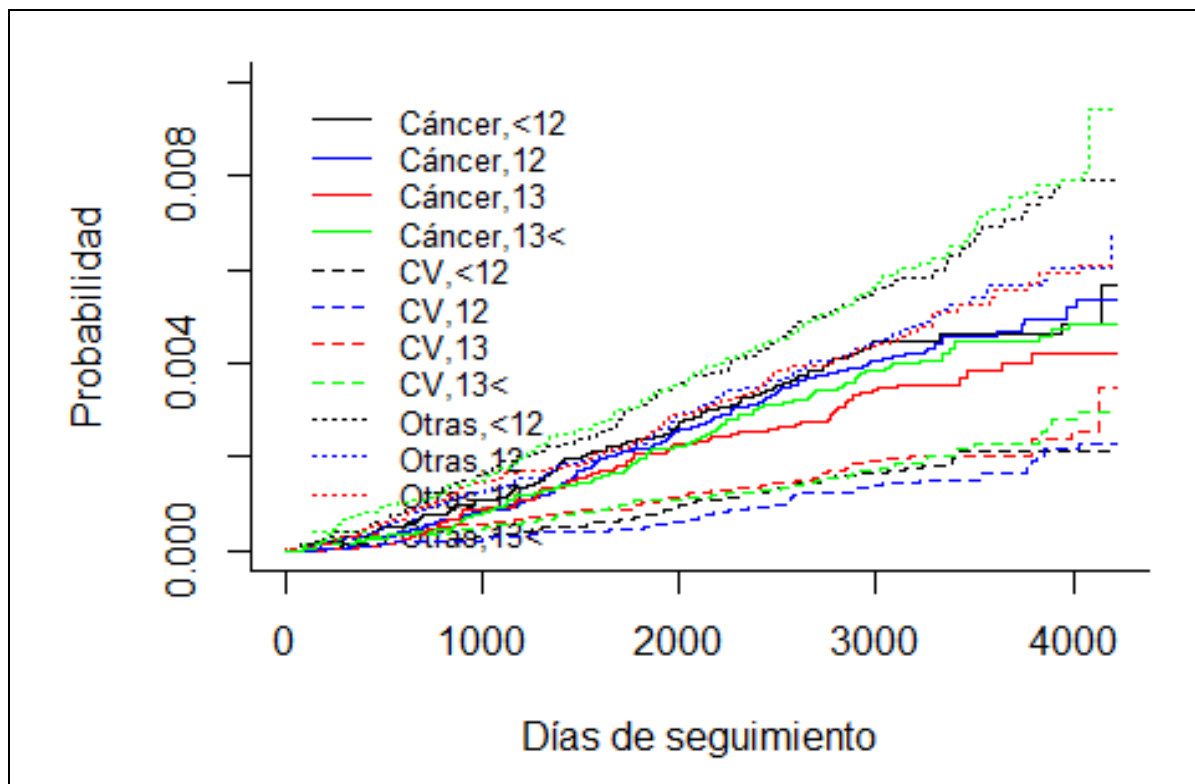
Empezaremos por crear una variable que clasifica la causa de muerte, siendo 0 censura para aquellas personas que no experimentaron defunción antes de la terminación del estudio. De igual manera, crearemos una nueva variable de edad a la menarquia con menos categorías con el propósito de aumentar nuestra potencia. Ahora veamos el tiempo medio de seguimiento en años para cada tipo de transición estratificado por edad a la menarquia.

Cuadro 12. Años promedio de seguimiento por causa de muerte y edad a la menarquia

Edad menarquia	Censuras	Muerte por cáncer	Muerte por cardiovascular	Muerte por otros
<12	9.27	4.72	5.29	4.94
12	9.28	5.08	5.90	5.04
13	9.34	4.90	5.11	4.94
>13	9.34	5.12	5.36	5.09

Parece haber una diferencia entre los grupos de edad menárquica para años promedio de seguimiento, especialmente para aquellos con muertes por causas cardiovasculares. Calculemos ahora la incidencia acumulada de cada grupo.

Figura 5. Incidencia acumulada, estratificando por causa de muerte y edad a la menarquia



Cuadro 13. Prueba de Grey

Causa de muerte	Estadístico	Valor P
Cáncer	3.230964	0.3573673
Cardiovascular	2.687166	0.4424128
Otras	9.040040	0.0287632

La prueba de Grey nos demuestra que las curvas de incidencia acumulada para cada grupo de edad no son estadísticamente diferentes para la muerte debido a cáncer o enfermedad cardiovascular. Un resultado inesperado fue que para otros tipos de muerte sí hubo diferencias significativas. Sin embargo, como mostramos anteriormente en el modelo de Cox, la asociación entre menarca y mortalidad debe de ser ajustada por un número de variables para disminuir la confusión.

Para la selección de covariables usaremos la lógica antes empleada en la selección del modelo de Cox con base en significancia estadística y evidencia en literatura. Primero crearemos una matriz con variables indicadoras para cada una de nuestras covariables categóricas. Ahora podemos correr el modelo de regresión para muertes por cáncer, enfermedad cardiovascular y otras.

Cuadro 14. Modelo de riesgos proporcionales, muerte por cáncer.

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
<12	1.0303	0.81267	1.306	8.1e-01
12		1.00 Referencia		
13	0.7359	0.81267	1.30	2.4e-02
>13	0.8257	0.81267	1.306	1.2e-01

Ajustado por año de nacimiento, silueta, trabajo de jefe de familiar y número de hermanos.

Cuadro 15. Modelo de riesgos proporcionales, muerte por enfermedad cardiovascular.

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
<12	1.09e+00	7.42e-01	1.59e+00	6.7e-01
12		1.00 Referencia		
13	1.19e+00	8.10e-01	1.74e+00	3.8e-01
>13	1.16e+00	8.12e-01	1.67e+00	4.1e-01

Ajustado por año de nacimiento, silueta, trabajo de jefe de familiar y número de hermanos.

Cuadro 16. Modelo de riesgos proporcionales, muerte por otras causas.

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
<12	1.2064	0.9760	1.491	8.3e-02
12		1.00 Referencia		
13	0.9029	0.7131	1.143	4.0e-01
>13	1.1373	0.9219	1.403	2.3e-01

Ajustado por año de nacimiento, silueta, trabajo de jefe de familiar y número de hermanos.

Como último paso, antes de evaluar los resultados de nuestro modelo, habrá que evaluar que nuestro modelo de riesgos competitivos no viole el supuesto de riesgos proporcionales. Para esto, incluiremos una variable dependiente del tiempo en cada uno de nuestros modelos.

Cuadro 17. Modelo de riesgos proporcionales con término de interacción de tiempo para cada variable, muerte por cáncer

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
Edad menarquia	0.9998	0.99961	1.000	1.9e-01
Año de nacimiento	1.0000	0.99970	1.000	7.9e-01

Silueta	1.0001	0.99986	1.000	4.4e-01
Trabajo jefe de familia	0.9999	0.99968	1.000	3.5e-01
Número de hermanos	1.0001	0.99984	1.000	5.9e-01

Cuadro 18. Modelo de riesgos proporcionales con término de interacción de tiempo para cada variable, muerte por enfermedad cardiovascular

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
Edad menarquia	1.0000	0.99987	1.000	7.5e-01
Año de nacimiento	0.9999	0.99986	1.000	3.9e-01
Silueta	1.0001	0.99988	1.000	4.7e-01
Trabajo jefe de familia	1.0000	0.99973	1.000	6.8e-01
Número de hermanos	0.9999	0.99975	1.000	4.3e-01

Cuadro 19. Modelo de riesgos proporcionales con término de interacción de tiempo para cada variable, muerte por otras causas

	Hazard Ratio	IC (lower)	IC (upper)	Pr(> z)
Edad menarquia	1.000	0.9998	1.000	8.1e-01
Año de nacimiento	1.000	0.9998	1.000	7.2e-01
Silueta	1.000	0.9999	1.000	7.5e-01
Trabajo jefe de familia	1.000	0.9999	1.000	7.3e-01
Número de hermanos	1.000	0.9998	1.000	9.4e-01

En los cuadros 17-19 observamos que en general los residuos tienen una media constante a través del tiempo por lo que concluimos que ningún modelo viola el supuesto de proporcionalidad. Ahora podemos interpretar nuestros modelos.

Aunque no llega a significancia estadística, observamos en el Cuadro 13 que el riesgo de morir por cáncer es mayor en mujeres con edades menárquicas menores de 12 años comparado con aquellas que tuvieron su menarquia a los 12 (HR 1.90); esto era de esperarse pues la menarquia temprana se considera un factor de riesgo para cáncer de mama y la mayoría de las muertes por cáncer son por cáncer de mama. Es interesante notar que este patrón se invierte para muertes por enfermedades cardiovasculares (Cuadro 14) resultado consistente con la literatura, es decir que las que tienen menor riesgo son aquellas que tuvieron su menarca antes de los 12 años. Finalmente el único estado en donde

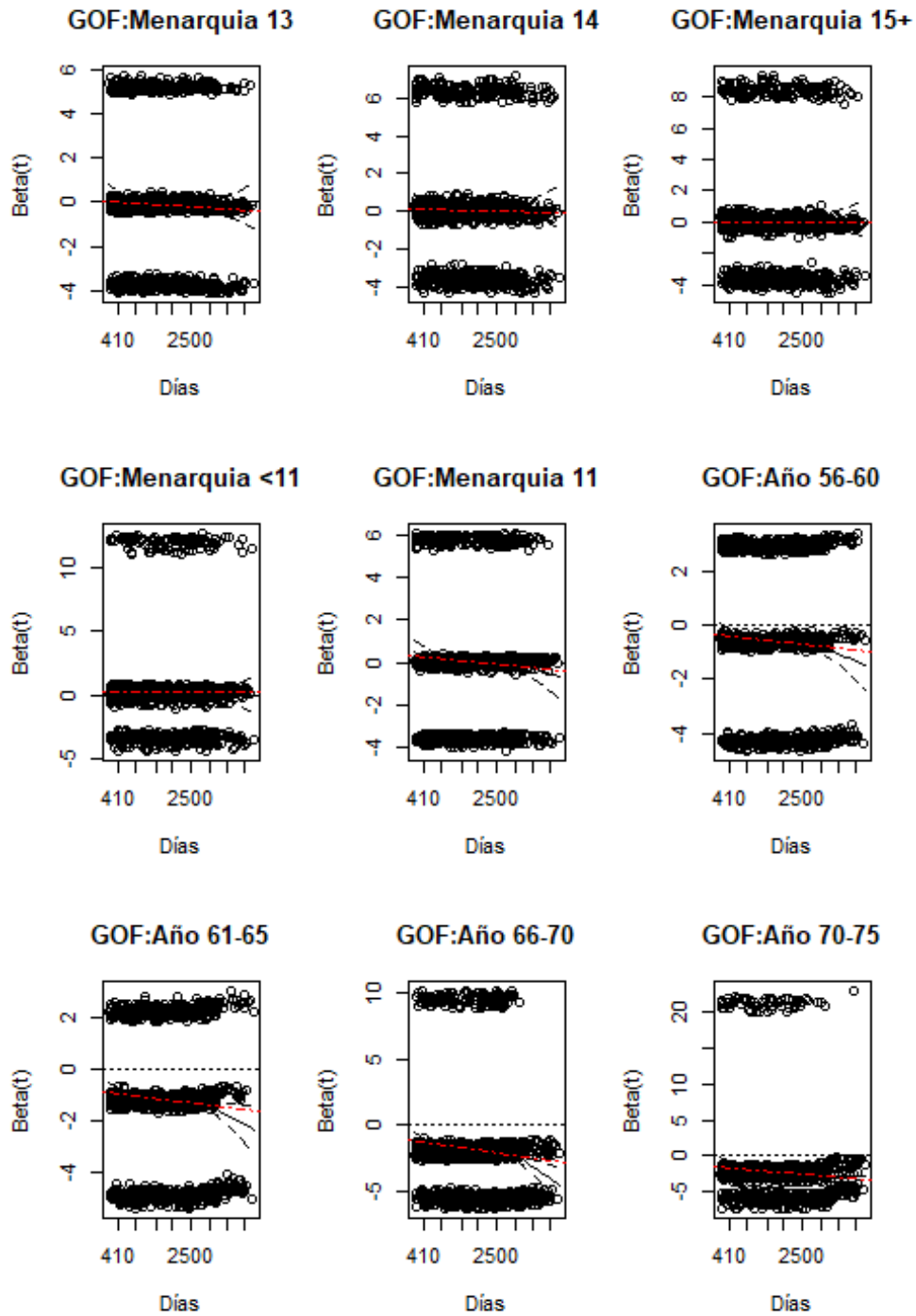
vemos diferencias estadísticamente significativas es en las muertes por otras causas (Cuadro 15); aquellas en los extremos de edad menárquica tienen mayor riesgo de morir. Será importante tomar esta información para valorar si la asociación entre menarca y mortalidad es lineal y evaluar mecanismos biológicos en donde se pueda explicar la muerte por otras causas como infecciones.

5. Conclusión

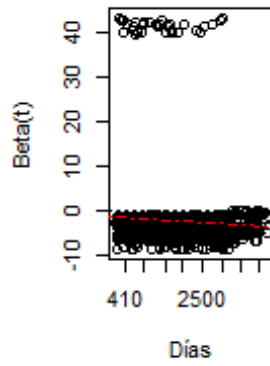
En este estudio hemos demostrado que a edad a la menarquia tiene una asociación con mortalidad y con causas específicas de mortalidad en la población mexicana. Esto es de suma importancia pues se pueden desarrollar políticas públicas dirigidas a prevenir ciertas enfermedades en poblaciones con edades extremas de menarquia. Creo que es necesario realizar este estudio de nuevo cuando la cohorte lleve más tiempo de seguimiento, y así aumentar el número de muertes para tener suficiente potencia en los modelos de riesgos competitivos. También es necesario, cuando se tenga una población de desenlaces suficientemente grande, realizar causas de muertes más específicas como cáncer de mama e infarto al miocardio.

ANEXOS

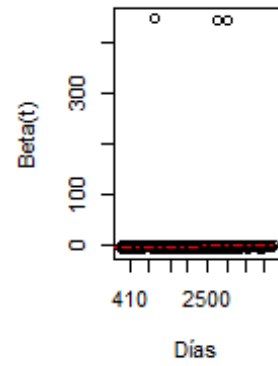
S1-S7. Residuos de Schoenfeld para las variables del modelo de Cox final.



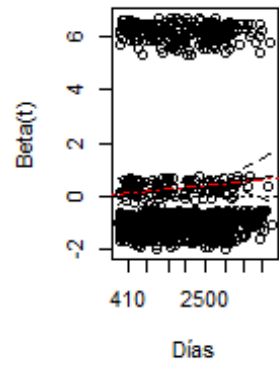
GOF:Año 76-80



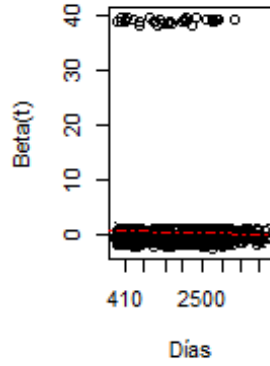
GOF:Año >80



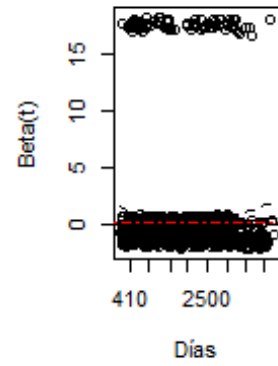
GOF:Silueta normal



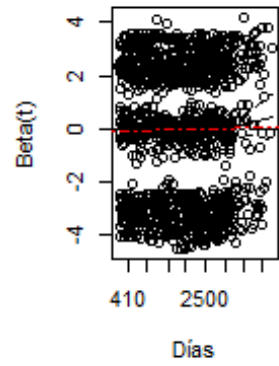
GOF:Silueta grande



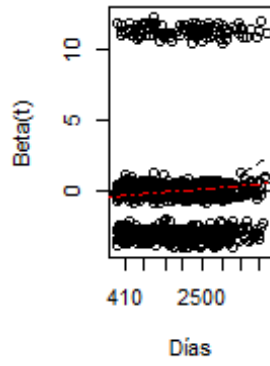
GOF:Silueta ?



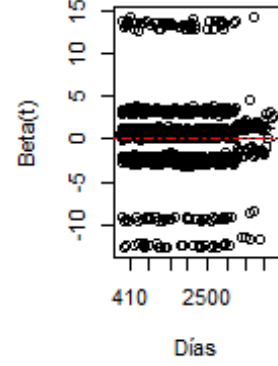
GOF:Trabajo campo



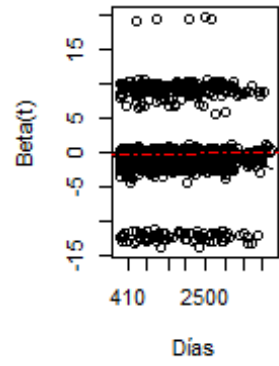
GOF:Trabajo otro



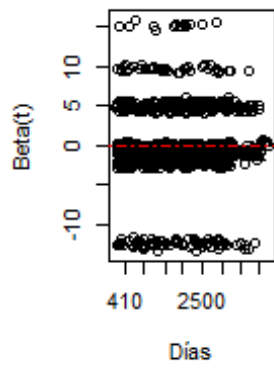
GOF:Trabajo ?



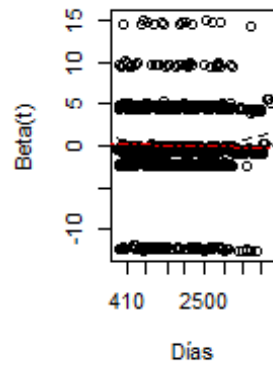
GOF:Hermanos 1-2



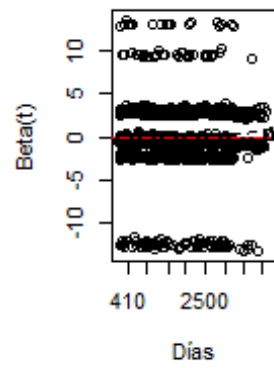
GOF:Hermanos 3-4



GOF:Hermanos 5-6



GOF:Hermanos 7+



BIBLIOGRAFÍA

1. Organization WH. Programming for adolescent health and development, who technical report series no. 886. World Health Organization; 1996.
2. Apter D, Vihko R. Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone during female puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1977;45:1039-48.
3. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2010;8:115.
4. Dollman J, Norton K, Norton L. Evidence for secular trends in children's physical activity behaviour. *British journal of sports medicine*. 2005;39:892-7; discussion 897.
5. Walvoord EC. The timing of puberty: Is it changing? Does it matter? *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2010;47:433-9.
6. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sorensen TIA, et al. Examination of us puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: Panel findings. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3:S172-91.
7. Graber JA, Brooks-Gunn J, Warren MP. The antecedents of menarcheal age: Heredity, family environment, and stressful life events. *Child development*. 1995;66:346-59.
8. Anderson CA, Duffy DL, Martin NG, Visscher PM. Estimation of variance components for age at menarche in twin families. *Behavior genetics*. 2007;37:668-77.
9. Kaprio J, Rimpelä A, Winter T, Viken RJ, Rimpelä M, Rose RJ. Common genetic influences on bmi and age at menarche. *Human biology*. 1995;67:739-53.
10. Marwick C. NHANES iii health data relevant for aging nation. *JAMA*. 1997;277:100-2.
11. 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;110:752-7.
12. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: A systemic review. *BioMed Research International*. 2014;2014:14.
13. Wehkalampi K, Hovi P, Dunkel L, Strang-Karlsson S, Järvenpää A-L, Eriksson JG, et al. Advanced pubertal growth spurt in subjects born preterm: The helsinki study of very low birth weight adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:525-33.
14. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Determinants of age at menarche in the uk: Analyses from the breakthrough generations study. *British journal of cancer*. 2010;103:1760-4.
15. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, Rosen D von, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: Implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *American journal of epidemiology*. 1999;150:747-55.
16. Weissenbruch MM van, Delemarre-van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty. *Hormone research*. 2006;65 Suppl 3:105-11.
17. Hui LL, Leung GM, Lam TH, Schooling CM. Premature birth and age at onset of puberty. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2012;23:415-22.
18. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Fredman L, Hibert EL, Michels KB, Forman MR, et al. Gestational weight gain and daughter's age at menarche. *Journal of women's health (2002)*. 2011;20:1193-200.

19. Menai M, Heude B, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Charles M-A, et al. Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The eden mother-child cohort study. *Reproductive toxicology* (Elmsford, NY). 2012;34:622–7.
20. Julianna Dearnorff JPE Barbara Abrams, Rehkopf DH. Socioeconomic status and age at menarche: An examination of multiple indicators in an ethnically diverse cohort. *Annals of Epidemiology*. 2014;24:727–33.
21. Moffitt TE, Caspi A, Belsky J, Silva PA. Childhood experience and the onset of menarche: A test of a sociobiological model. *Child development*. 1992;63:47–58.
22. Belsky J, Steinberg L, Draper P. Childhood experience, interpersonal development, and reproductive strategy: An evolutionary theory of socialization. *Child development*. 1991;62:647–70.
23. Ellis BJ, Garber J. Psychosocial antecedents of variation in girls' pubertal timing: Maternal depression, stepfather presence, and marital and family stress. *Child development*. 2000;71:485–501.
24. Ellis BJ, McFadyen-Ketchum S, Dodge KA, Pettit GS, Bates JE. Quality of early family relationships and individual differences in the timing of pubertal maturation in girls: A longitudinal test of an evolutionary model. *Journal of personality and social psychology*. 1999;77:387–401.
25. Forman MR, Mangini LD, Thelus-Jean R, Hayward MD. Life-course origins of the ages at menarche and menopause. *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2013;4:1–21.
26. Tremblay L, Frigon J-Y. Precocious puberty in adolescent girls: A biomarker of later psychosocial adjustment problems. *Child psychiatry and human development*. 2005;36:73–94.
27. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young puerto rican girls with premature breast development. *Environmental health perspectives*. 2000;108:895.
28. Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, et al. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environmental research*. 2008;107:393–400.
29. Denham M, Schell LM, Deane G, Gallo MV, Ravenscroft J, DeCaprio AP. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among akwesasne mohawk girls. *Pediatrics*. 2005;115:e127–34.
30. Naicker N, Norris SA, Mathee A, Becker P, Richter L. Lead exposure is associated with a delay in the onset of puberty in south african adolescent females: Findings from the birth to twenty cohort. *The Science of the total environment*. 2010;408:4949–54.
31. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human reproduction* (Oxford, England). 2004;19:1506–12.
32. Molenberghs G, Cuypers C, Goetghebeur EJT, Passchier WF, Pieters J. Comment on “sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and skakkebaek's hypothesis revisited”. *Environmental health perspectives*. 2003;111:A202, authorreply A202–3.
33. Yang C-Y, Yu M-L, Guo H-R, Lai T-J, Hsu C-C, Lambert G, et al. The endocrine and reproductive function of the female yucheng adolescents prenatally exposed to pcbs/pcdfs. *Chemosphere*. 2005;61:355–60.
34. Lassek WD, Gaulin SJC. Brief communication: Menarche is related to fat distribution. *American journal of physical anthropology*. 2007;133:1147–51.
35. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2010;8:115.

36. Von Schnurbein J, Moss A, Nagel SA, Muehleider H, Debatin KM, Farooqi IS, et al. Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescent with leptin deficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *Hormone research in pediatrics*. 2012;77:127–33.
37. S. B, C.S. M. Leptin in reproduction. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obestiy*. 2007;14:458–64.
38. Ong KK, Emmett P, Northstone K, Golding J, Rogers I, Ness AR, et al. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94:1527–32.
39. 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:e43.
40. Ellison PT. Prediction of age at menarche from annual height increments. *American journal of physical anthropology*. 1981;56:71–5.
41. Chang SH, Tzeng SJ, Cheng JY, Chie WC. Height and weight change across menarche of schoolgirls with early menarche. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2000;154:880–4.
42. Merzenich H, Boeing H, Wahrendorf J. Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *American journal of epidemiology*. 1993;138:217–24.
43. Berkey C, Gardner J, Frazier A, Colditz G. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *American journal of epidemiology*. 2000;152:446–52.
44. Qin L-Q, He K, Xu J-Y. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-i level: A systematic literature review. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009;60 Suppl 7:330–40.
45. Thankamony A, Ong KK, Ahmed ML, Ness AR, Holly JMP, Dunger DB. Higher levels of igf-i and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97:E786–90.
46. Kim SH, Park MJ. Effects of phytoestrogen on sexual development. *Korean journal of pediatrics*. 2012;55:265–71.
47. Chavarro J NJ Villamor E, A H. Socio-demographic predictors of age at menarche in a group of colombian university women. *Annals of human biology*. 2004;31:245–57.
48. Malina RM, Harper AB, Avent HH, Campbell DE. Age at menarche in athletes and non-athletes. *Medicine and science in sports*. 1973;5:11–3.
49. Al-Sahab B, Ardern CI, Hamadeh MJ, Tamim H. Age at menarche and current substance use among canadian adolescent girls: Results of a cross-sectional study. *BMC public health*. 2012;12:195.
50. Ferris JS, Flom JD, Tehranifar P, Mayne ST, Terry MB. Prenatal and childhood environmental tobacco smoke exposure and age at menarche. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2010;24:515–23.
51. Kolasa E, Hulanicka B, Waliszko A. Does exposure to cigarette smoke influence girls maturation?. *Przegląd epidemiologiczny*. 1998;52:339–50.
52. Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W, Jin D, et al. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008;196:590–7.
53. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: The fels longitudinal study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90:2718–24.

54. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: A systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity* (2005). 2013;37:1036–43.
55. Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, Scott JC, Plato CC, Nevitt M, et al. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. study of osteoporotic fractures research group. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1993;8:901–8.
56. Chevalley T, Bonjour J-P, Ferrari S, Rizzoli R. Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93:2594–601.
57. Stoll BA, Vatten LJ, Kvinnsland S. Does early physical maturity influence breast cancer risk? *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 1994;33:171–6.
58. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81:1879–86.
59. Moorman PG, Palmieri RT, Akushevich L, Berchuck A, Schildkraut JM. Ovarian cancer risk factors in african-american and white women. *American journal of epidemiology*. 2009;170:598–606.
60. 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. *American journal of epidemiology*. 2014;180:29–40.
61. Merritt MA, Riboli E. Reproductive factors and risk of mortality in the european prospective investigation into cancer and nutrition; a cohort study. *BMC Medicine*. 2015;13.
62. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw K-T, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94:4953–60.
63. Giles LC, Glonek GFV, Moore VM, Davies MJ, Luszcz MA. Lower age at menarche affects survival in older australian women: Results from the australian longitudinal study of ageing. *BMC public health*. 2010;10:341.
64. Jacobsen BK, Oda K, Knutsen SF, Fraser GE. Age at menarche, total mortality and mortality from ischaemic heart disease and stroke: The adventist health study, 1976-88. *International journal of epidemiology*. 2009;38:245–52.
65. Tamakoshi K, Yatsuya H, Tamakoshi A. Early age at menarche associated with increased all-cause mortality. *European journal of epidemiology*. 2011;26:771–8.
66. Jacobsen BK, Heuch I, Kvaale G. Association of low age at menarche with increased all-cause mortality: A 37-year follow-up of 61,319 norwegian women. *American journal of epidemiology*. 2007;166:1431–7.
67. Wu X, Cai H. Age at menarche and natural menopause and number of reproductive years in association with mortality: Results from a median follow-up of 11.2 years among 31,955 naturally menopausal chinese women. *PLoS ONE*. 2014;9.
68. Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan J-M, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in singaporean chinese women: The singapore chinese health study. *Annals of epidemiology*. 2012;22:717–22.
69. Brand JS, Chan M-F, Dowsett M, Folkard E, Wareham NJ, Luben RN, et al. Cigarette smoking and endogenous sex hormones in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:3184–92.

70. Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;90:164–8.
71. Alsaker MDK, Opdahl S, Asvold B, Romundstad P, Vatten LJ. The association of reproductive factors and breastfeeding with long term survival from breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130:175–82.
72. Michels-Blanck H, Byers T, Mokdad AH, Will JC, Calle EE. Menstrual patterns and breast cancer mortality in a large u.S. cohort. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1996;7:543–6.
73. Liu X, Witten M. A biologically based explanation for mortality crossover in human populations. *The Gerontologist*. 1995;35:609–15.
74. Mueller WH, Joos SK, Schull WJ. Alternative measurements of obesity: Accuracy of body silhouettes and reported weights and heights in a mexican american sample. *International journal of obesity*. 1985;9:193–200.
75. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the kaplan-meier method). *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;317:1572.
76. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>
77. Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & May, S. (2008). *Applied survival analysis: regression modeling of time-to-event data*. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience.
78. Machin, David, et al. *Survival Analysis: A Practical Approach*. Chichester, England ; Hoboken, Nj, Wiley, 2006.
79. Bakoyannis, Giorgos, and Giota Touloumi. “Practical Methods for Competing Risks Data: A Review.” *Statistical Methods in Medical Research*, vol. 21, no. 3, 7 Jan. 2011, pp. 257–272, 10.1177/0962280210394479. Accessed 29 July 2019.
80. Putter, H., et al. “Tutorial in Biostatistics: Competing Risks and Multi-State Models.” *Statistics in Medicine*, vol. 26, no. 11, 2007, pp. 2389–2430, onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.2712, 10.1002/sim.2712. Accessed 29 July 2019.