



## Tendencia secular de la edad de la menarquia en adolescentes españolas

**Sr. Editor:** Diversos estudios epidemiológicos internacionales han mostrado un adelanto en la edad de la menarquia en las últimas 2 décadas. Este adelanto se explica por factores genéticos, geográficos, socioeconómicos, nutricionales y ambientales<sup>1,2</sup>. Que nosotros conozcamos, hay pocos datos publicados de la edad de la menarquia en España en la última década, y los resultados son dispares en relación con un posible adelanto puberal<sup>3,4</sup>. Por tanto, planteamos un estudio descriptivo de la edad actual de la menarquia y diferentes variables que pudieran influir en este parámetro. Así, nuestra hipótesis de trabajo es que pudiera haber un adelanto de la edad de la menarquia en las últimas décadas motivado por el aumento de prevalencia de obesidad.

**Diseño.** Estudio prospectivo realizado desde enero del 2006 a diciembre del 2007 en centros de salud de diferentes áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid. De un total de 11 áreas sanitarias existentes, se seleccionaron aleatoriamente 5 (Áreas 1, 2, 3, 7, 11). Por otro lado, de cada una de ellas, se seleccionaron aleatoriamente 2 centros de salud. Los médicos pertenecientes a estos centros de salud se encargaban de pasar un cuestionario a adolescentes (9-16 años) y a sus madres cuando acudían a revisiones programadas del niño y adolescente sano. Este cuestionario se ponía en práctica, previo consentimiento materno, y únicamente se cumplimentaba cuando se cumplían los criterios siguientes: a) adolescentes que habían tenido la primera menstruación en los últimos 6 meses (tras la 1.ª menstruación era obligado presentar un nuevo ciclo menstrual); b) adolescentes que no tenían enfermedad crónica, no presentaban pubertad temprana, ni pubertad retrasada, y c) madres y adolescentes de raza caucásica nacidas en España. En la encuesta se recogía la información siguiente: área sanitaria, edad actual de la adolescente, edad de la primera menstruación, país de nacimiento, raza, peso de recién nacido, horas de deporte a la semana, edad actual de su madre, edad de la menarquia de su madre, profesión de los padres. Asimismo, a las adolescentes que decidieron participar en el estudio, se les midió el peso (kg y SDS), la talla (cm y SDS) y se calculó el índice de masa corporal (IMC) (peso [kg]/talla<sup>2</sup> [cm]) en valor absoluto y SDS para la edad y sexo.

Se construyó un modelo de regresión lineal multivariante explicativo. Los datos se analiza-

ron con el programa estadístico SAS software package (SAS Institute Inc., Cary, NC).

**Resultados.** Se recogieron los datos de 227 adolescentes y sus madres, que fueron las que cumplían criterios. Al realizar el estudio, las adolescentes tenían una media de edad 12,82 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 12,69-12,95), mientras que las madres 41,87 años (IC del 95%, 41,29-42,45 años). La media de edad de la aparición de la menarquia en las adolescentes fue de 12,17 años (IC del 95%, 12,06-12,28), mientras que en sus madres fue de 12,68 años (IC del 95%, 12,48-12,88), siendo la diferencia estadísticamente significativa. No obstante, no se observaron diferencias significativas en la edad de la menarquia al comparar las diferentes áreas sanitarias, ni tampoco al analizar el nivel socioeconómico de los padres.

Tras realizar una regresión lineal simple entre las diferentes variables cuantitativas que pudieran influir en la edad de la menarquia, únicamente mostraron una mínima relación lineal el IMC de las adolescentes en el momento de realizar la encuesta ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,001$ ) y la edad de la menarquia de la madre ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ), aunque con una notable dispersión. Así, el análisis univariante mostró una posible relación entre la variable dependiente (edad de la menarquia de las adolescentes) y edad de la menarquia de la madre e IMC de las adolescentes en el momento de realizar la encuesta. Posteriormente, tras comprobar la normalidad de las variables cuantitativas incluidas en el estudio, se aplicó un modelo de regresión lineal multivariante mediante estrategia de regresión hacia adelante, es decir, añadiendo variables al modelo inicial, compuesto por IMC y edad de menarquia de la madre. Así, ninguna de las variables añadidas mejoró el modelo inicial que presentaba un coeficiente de determinación  $R^2 = 0,20$  (tabla 1). Previamente, se descartó la presencia de colinealidad entre las variables incluidas en el modelo. Además, se comprobó que los valores extremos no afectaban a los resultados.

Un 18% de las jóvenes presentaban obesidad (definida por  $IMC > 2$  SDS para edad y sexo). Las adolescentes obesas tenían la primera menstruación a la edad media de 11,79 años (IC del 95%, 11,48-12,10), mientras que las adolescentes con IMC normal, a los 12,25 años (IC del 95%, 12,14-12,39 años).

**Discusión.** En 28 años, la menarquia se ha adelantado 0,49 años. Al comparar nuestros resultados con los datos epidemiológicos existentes en España en los años 1993 y 1997, parece evidente que la edad de la menarquia se ha adelantado, aunque son poblaciones distintas en tiempo y espacio<sup>5-7</sup>.

La edad de la menarquia materna y el IMC de las adolescentes en el momento del estudio son las únicas variables incluidas en este trabajo que parecen influir en los cambios

de la edad de la menarquia de las adolescentes obesas. Por otro lado, las adolescentes obesas presentan un adelanto puberal con respecto al grupo con IMC normal. En este sentido, sabemos de la influencia genética en la edad de la menarquia<sup>8</sup>, aunque creemos, que esta circunstancia ha contribuido mínimamente a este adelanto. Probablemente, el aumento de prevalencia de obesidad observado en las últimas décadas en España<sup>9</sup> ha podido contribuir a esta tendencia secular. Se desconoce el mecanismo íntimo por el que el aumento del IMC puede influir en la activación temprana de la pubertad, pero se especula con que la alteración en la síntesis y la secreción de péptidos que regulan el metabolismo y tienen un papel importante en la reproducción (leptina, ghrelina, adiponectina) pueda explicar esta circunstancia. Así, el descubrimiento del péptido hipotalámico kisleptina, potente estimulador de la secreción de gonadotropinas, puede ayudar a aclarar este mecanismo fisiopatológico, ya que las neuronas hipotalámicas que secretan kisleptina tienen receptores para leptina, y se especula que, en situaciones de obesidad, el aumento en los valores de leptina pudiera favorecer el aumento de la síntesis de kisleptina y, a través de un mecanismo autocrino/paracrino, favorecer la liberación de gonadotropinas<sup>10</sup>.

Una limitación de nuestro estudio es que hay otras variables que pueden influir en el adelanto puberal que no se han incluido en este proyecto. Así, hay que reseñar la posible implicación de los disruptores endocrinológicos, fundamentalmente pesticidas con acción estrogénica, muy difíciles de evaluar<sup>1,2</sup>. En este sentido, sería interesante ampliar el estudio a otras comunidades españolas, incluidas áreas rurales.

La otra limitación principal de este trabajo es el sesgo de memoria existente. Para evitar esta circunstancia, se recogieron datos con un intervalo de 6 meses entre la aparición de la menarquia y la realización de la encuesta. Por otro lado, el sesgo de memoria de las madres puede no ser tan importante, ya que la aparición de la primera menstruación es un acontecimiento muy importante en la vida de una mujer y queda registrado en cualquier historia ginecológica.

Podemos concluir que el aumento de la prevalencia de obesidad entre nuestras adolescentes parece asociarse a un adelanto en la aparición de la edad de la menarquia, aunque serán necesarios nuevos estudios prospectivos que aclaren esta posible relación. Esta circunstancia conlleva un riesgo aumentado en la edad adulta de menopausia y osteoporosis temprana, así como más incidencia de cáncer de mama y de ovario<sup>1</sup>. Por tanto, es primordial establecer unas medidas preventivas orientadas a controlar la epidemia de obesidad y, secundariamente, estabilizar la tendencia secular de la menarquia.

TABLA 1

### Modelo de regresión lineal multivariante

	Coefficiente de regresión	Error estándar	Coefficiente de regresión estandarizado	Valor de t	Valor de p
IMC	-0,22	0,05	-0,27	-4,39	< 0,0001
Edad menarquia madre	0,18	0,04	0,27	4,37	< 0,0001
Término	9,90	0,55	9,90	17,88	< 0,0001

R = 0,45.  
R<sup>2</sup> = 0,20.  
IMC: índice de masa corporal.

Leandro Sorian\*o Guillén<sup>a</sup>,  
Miriam Blanco Rodríguez<sup>a</sup>,  
Mercedes Cortés Martín<sup>b</sup>  
y Carmela Martínez Martín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.  
<sup>b</sup>Centro de Salud Juncal. Área Sanitaria 3 de la Comunidad de Madrid. Madrid.  
<sup>c</sup>Centro de Salud San Fermín. Área Sanitaria 11 de la Comunidad de Madrid. Madrid. España.

- Andersson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 10 years apart. *J Pediatr*. 2005;147:753-60.
- Parent AS, Teilman G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24:668-93.
- Marrodan MD, Mesa MS, Arechiga J, Pérez-Magdaleno A. Trend in menarcheal age in Spain: rural and urban comparison during a recent period. *Ann Hum Biol*. 2000;27:313-9.
- Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Guissinyé M. Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:445-51.
- Rebato E, Rosique J, González Apraiz A. Age at menarche from a Biscayan coastal population (Basque Country). *Ann Hum Biol*. 1993;20:191-3.
- De la Puente ML, Canela J, Álvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol*. 1997;24:435-52.
- Sánchez-Andrés A. Genetic and environmental factors affecting menarcheal age in Spanish women. *Anthropol Anz*. 1997;55:69-78.
- Rothenbuhler A, Fradin D, Heath S, Lefevre H, Bouvattier C, Lathorp M, et al. Weight-adjusted genome scan analysis for mapping quantitative trait Loci for menarcheal age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3534-7.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleita J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarria A, et al. The AVENA study group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. *Ann Nutri Metabol*. 2005;49:71-6.
- Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilár E, et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:127-32.

en el muslo izquierdo. Los hallazgos analíticos principales fueron: recuento de leucocitos de  $336 \times 10^9/l$  (blastos: 88%; neutrófilos: 1%; linfocitos: 11%), hemoglobina de 119 g/l, plaquetas de  $48 \times 10^9/l$ , tiempo de protrombina del 58%, lactodeshidrogenasa de 1.695 U/l y ferritina plasmática de 736 ng/ml. Los datos del aspirado de médula ósea fueron los siguientes: hiper celularidad, presencia de un 90% de blastos con positividad intensa para las mieloperoxidasas y escasos precursores hematopoyéticos normales. El inmunofenotipo de los blastos fue: mieloperoxidasas positivas el 95%, CD33+ el 87%, CD56+ el 60%, CD71+ el 81%, CD38+ el 45% y CD45+ el 85%. El resto de anticuerpos monoclonales empleados en un amplio panel dieron resultado negativo. Los resultados del estudio citogenético fueron: cariotipo 46XX y negatividad (hibridación in situ fluorescente) para AML1-ETO, PML-RAR $\alpha$ , CBF $\beta$ -MYH11 y BCR-ABL. Se estableció el diagnóstico de leucemia aguda de células precursoras mieloides/NK Al tercer día del tratamiento de inducción con citarabina e idarubicina (esquema 3 + 7) la cifra de leucocitos en sangre era de  $68 \times 10^9/l$ , con un 39% de blastos y un 57% de linfocitos, éstos de tipo LLC y expresión CD19+/CD5+/CD23+, en el 79,5%, mientras que eran negativos para CD22, CD103, FMC7, CD25, CD11c, CD10 y cadenas ligeras de las inmunoglobulinas de membrana. El aspirado de médula ósea realizado el día 14 mostró hipocelularidad, ausencia de blastos y de precursores hematopoyéticos, y linfocitosis del 89% por células tipo LLC. Los recuentos celulares en sangre se recuperaron el día 32, tras lo cual la paciente entró en remisión completa. Después del ciclo de consolidación (similar al de inducción) y 2 ciclos de intensificación (con mitoxantrona y citarabina cada uno), la paciente siguió controles periódicos ambulatorios desde diciembre de 2006 hasta mayo de 2007, con recuentos celulares en sangre normales. En junio de 2007 presentó una recaída de la LMA y en el hemograma se observaron los siguientes datos: recuento de leucocitos de  $43 \times 10^9/l$  (blastos: 80%), hemoglobina de 120 g/l y cifra de plaquetas de  $21 \times 10^9/l$ . La morfología de los blastos era similar a la del diagnóstico, pero el análisis fenotípico sólo reveló positividad para CD45 (91%) y CD33 (52%), mientras que eran negativos CD56 y el resto de anticuerpos monoclonales previamente positivos. Al mismo tiempo, el análisis del fenotipo de los linfocitos descartó la presencia de una clona LLC (coexpresión CD19/CD5 sólo en el 0,13%). El esquema de quimioterapia de rescate elegido para la LMA en recaída fue FLAT (fludarabina, citarabina y topotecam) con dosis reducida de citarabina, pero fue mal tolerado clínicamente y la leucemia se mostró resistente. La paciente falleció pocos días después con un cuadro clínico muy indicativo de mucormicosis.

cional se ha comunicado en otros casos con LMA y LLC concomitantes<sup>1,3</sup>, aunque generalmente no hubo constatación inmunofenotípica. Por último, nos parece interesante el tipo específico de LMA, con expresión de marcadores NK (CD56) y la aparición de un fenotipo leucémico excepcionalmente infrecuente al recaer esta LMA, no visto con anterioridad en nuestra experiencia; este cambio fenotípico peculiar no se acompañó de cambios citomorfológicos sustanciales en la celularidad blástica.

Lucio Morabito, José María Raya Sánchez, Miguel T. Hernández García y Luis Hernández Nieto

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

- Caballero MD, González M, Cañizo MC, Orfao A, Nieto MJ, San Miguel JF. Concomitant chronic lymphocytic leukemia (CLL) and acute myeloid leukemia. Complete remission of CLL achieved with high-dose cytosine arabinoside. *Leucemia*. 1992;6:856-8.
- Tamul KR, Meyers DC, Bentley SA, Folds JD. Two color flow cytometric analysis of concomitant acute myeloid leukaemia and chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry*. 1994;18:30-4.
- Mateu R, Bellido M, Sureda A, González Y, Rubiol E, Aventin A, et al. Concomitant chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia with an uncommon immunophenotype. *Am J Hematol*. 1997;56:281-7.
- Gómez-Arbonés J, Gallart MA, Mellado A, Marco V, Panadés MJ, Maciá JM. Concomitant diagnosis of acute myeloid leukemia (AML) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Importance of flow cytometry in the diagnosis of CLL without lymphocytosis accompanying AML. *Eur J Haematol*. 1997;59:335-7.
- Lai R, Arber DA, Brynes RK, Chan O, Chang KL. Untreated chronic lymphocytic leukemia concurrent with or followed by acute myelogenous leukaemia or myelodysplastic syndrome. A report of five cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:373-8.
- Yenerel MN, Hatemi I, Keskin H. Concomitant chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia diagnosed by two color flow cytometric analysis. *Haematologica*. 1999;84:766-7.
- Xie XY, Filie AC, Jasper GA, Fukushima PI, Stetler-Stevenson M. Diagnosis of unexpected acute myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia: a case report demonstrating the perils of restricted panels in flow cytometric immunophenotyping. *Cytometry*. 2000;42:114-7.
- Lu CM, Murata-Collins JL, Wang E, Siddiqi I, Lawrence HJ. Concurrent acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22) and chronic lymphocytic leukemia: molecular evidence of two separate diseases. *Am J Hematol*. 2006;81:963-8.
- Gottardi M, Gattei V, Degan M, Bomben R, Zucchetto A, Tecchio C, et al. Concomitant chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia: evidence of simultaneous expansion of two independent clones. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:885-9.
- Muta T, Okamura T, Niho Y. Acute myelogenous leukaemia concurrent with untreated chronic lymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2002;75:187-90.

## CARTAS AL EDITOR



### Leucemia aguda de células precursoras mieloides/natural killer de presentación simultánea con leucemia linfática crónica

**Sr. Editor:** Diagnosticar al mismo tiempo una leucemia mielóide aguda (LMA) y una leucemia linfocítica crónica (LLC) en un mismo paciente constituye una situación excepcional<sup>1-10</sup>. Aunque la morfología de las células propias de la LLC es característica, una blastosis significativa puede enmascarar su presencia en el comienzo de una LMA. La citometría de flujo se demuestra especialmente útil en los casos infrecuentes en que coinciden 2 neoplasias hematológicas en un mismo paciente<sup>2,4,6,7</sup>. Presentamos un caso de diagnóstico simultáneo de LMA de células precursoras mieloides/natural killer (NK) y LLC, haciendo hincapié en algunas características clínicas y fenotípicas interesantes.

Una mujer de 73 años sin antecedentes patológicos de interés acudió a nuestro centro en agosto de 2006 refiriendo un cuadro de astenia, vómitos, fiebre, úlceras orales dolorosas y petequias en las extremidades, de 5 días de evolución. En la exploración física destacaba la presencia de múltiples aftas orales y signos de tromboflebitis

En nuestra opinión, los aspectos más destacados del caso que presentamos son el diagnóstico simultáneo de LLC y LMA, y el hecho de lograr la remisión de ambas enfermedades con quimioterapia para la LMA. Aunque es conocido que los pacientes con LLC presentan un riesgo mayor de desarrollar segundas neoplasias, existe controversia en cuanto a la aparición de LMA y síndromes mielodisplásicos. La LMA que aparece de forma concomitante a una LLC, o en pacientes con una LLC conocida pero no tratada, constituye una circunstancia excepcional. Esta situación parece más frecuente en aquellos que han recibido tratamiento para la enfermedad linfoproliferativa (sobre todo si incluye fludarabina), y se consideraría una complicación muy infrecuente asociada a dicho tratamiento. En el caso de nuestra paciente, en quien se desconocía por completo la presencia de LLC, el estado de inmunodepresión asociado a la enfermedad linfoproliferativa pudo ser responsable, al menos en parte, del desarrollo de la leucemia aguda. Con todo, no podemos descartar la mera coincidencia de 2 enfermedades, sin que mediaran mecanismos etiopatogénicos entre ambas. Por otra parte, en nuestra paciente el análisis inmunofenotípico de la población linfóide en sangre en el momento de la recaída de la LMA, cuando sólo había recibido tratamiento para esta última, demostró la desaparición de la clona LLC. Esta circunstancia excep-



### Trimetilaminuria (síndrome de olor a pescado): descripción de un caso

**Sr. Editor:** La trimetilaminuria (síndrome de olor a pescado) es una enfermedad metabólica de carácter autosómico recesivo muy infre-