

CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATO CON LOS ESTADIOS DE MADURACIÓN ESQUELÉTICA. INFORME FINAL

CORRELATION BETWEEN THE SERIC LEVELS OF DEHIDROEPIANDROSTERONE SULPHATE WITH THE SKELETAL MATURATION STAGES. FINAL PAPER*

MÓNICA GIRALDO**, DIANA BARBOSA***, ÓSCAR ZAPATA****, HILDA NORHA JARAMILLO*****

RESUMEN. Con el fin de detectar un indicador del inicio del brote puberal se correlacionaron los niveles séricos de DHEAS con la edad, el peso, la talla, el estadio de desarrollo esquelético (Hägg y Taranger) y el de la maduración sexual (Tanner y orquidiometría de Prader). Se estudiaron 33 pacientes, 18 de sexo masculino y 15 de sexo femenino, entre los 8 y los 11 años de edad; el criterio de inclusión fue el de niños sanos con un estadio de maduración sexual de Tanner I. La toma de muestras se realizó cada seis meses durante tres años (2000-2002). El comportamiento de las variables antropométricas de la población general se publicó en el artículo de IGF-1 previo. En el grupo de niños no se observó ninguna correlación significativa entre el nivel de DHEAS con ninguna variable, excepto para el peso al inicio del estudio. En el grupo de niñas, la correlación se dio con el sesamoideo, aunque no fue a largo plazo y con el peso en la mitad del estudio. Sin embargo, ninguna de estas asociaciones y correlaciones confirma nuestra hipótesis inicial, ya que todas estas asociaciones fueron aisladas.

Palabras clave: maduración sexual, dehidroepiandrosterona sulfato, antropometría, determinación de la edad por el esqueleto.

ABSTRACT. In order to detect an indicator of the onset of pubertal spurt, the DHEAS serie levels were correlated with age, weight, height, skeletal maturity stage (Hägg and Taranger) and sexual maturity (Tanner and, Prader). 33 patients; 18 males and 15 females, between 8 and 12 years old were studied. Healthy children in Tanner I sexual maturity stage was the research criteria for inclusion. The data were taken every six months during three years (2000-2002). The behavior of the anthropometric variables of the general population was published in a previous paper. In the group of males, we did not found any significant correlation between the seric levels of DHEAS with the studied variables, except for the weight at the beginning of the study. In the female group, a correlation was found with the ulnar sesamoid although not in the long term, and with the weight in the middle of the study. However, none of these associations and correlations confirmed our initial hypothesis because the correlations found were considerate such as isolated facts.

Key words: sexual maturation, dehydroepiandrosterone sulfate, anthropometry, age determination by skeleton.

-
- * Artículo derivado de la línea de investigación: hormonas y maduración esquelética financiada por el Codi.
 - ** Odontóloga, Especialista en Odontología Integral del Niño. Profesora Asistente, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.
 - *** Odontóloga, Especialista en Estomatología Pediátrica. Especialista en Odontología Integral del adolescente y Ortodoncia. Profesora Auxiliar, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.
 - **** Odontólogo, Especialista en Odontología Integral del Niño. Profesor Asistente, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.
 - ***** Doctor en Medicina, Magíster en Fisiología. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
-

Giraldo M, Barbosa D, Zapata O, Jaramillo HN. Correlación entre los niveles séricos de dehidroepiandrosterona sulfato con los estadios de maduración esquelética. Informe final. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2007; 18 (2): 45-58.

Giraldo M, Barbosa D, Zapata O, Jaramillo HN. Correlation between the seric levels of dehydroepiandrosterone sulphate with the skeletal maturation stages. Final paper. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2007; 18 (2): 45-58.

RECIBIDO: ENERO 16/2007 - ACEPTADO: MAYO 8/2007

INTRODUCCIÓN

El empleo de un indicador hormonal con miras a ubicar el inicio del brote puberal no ha sido explorado con fines ortopédico-ortodóncicos y menos aun, se ha tratado de establecer la relación entre un indicador hormonal con los estadios del desarrollo esquelético, basados en las radiografías carpales de las que disponemos hoy en día. El grupo de investigación "Crecimiento y desarrollo craneofacial" ha establecido una línea, hormonas y maduración esquelética, que pretende correlacionar diferentes sustancias hormonales con la maduración esquelética, para tratar de determinar un indicador hormonal del inicio del brote puberal. Este estudio hace parte de esta línea de investigación y presenta los resultados finales con respecto a la dehidroepiandrosterona.

Las hormonas participan activamente en la regulación de los procesos de crecimiento.^{1, 2} El grupo de hormonas androgénicas interviene de manera importante en el desarrollo del brote puberal³ entre ellas, la dehidroepiandrosterona (DHEA), producida por la glándula suprarrenal,⁵ que después de sufrir algunas modificaciones se convierte en testosterona es muy importante en este proceso. La testosterona aumenta marcadamente durante el pico puberal¹ y es una de las hormonas implicadas en el crecimiento esquelético y somático.

Dado que la DHEA es un precursor de la testosterona, en ambos sexos, es importante cuantificar los niveles de DHEA para observar si a través de esta medición, se puede determinar el inicio del brote puberal.

La dehidroepiandrosterona (DHEA) es el principal esteroide androgénico producido por la glándula suprarrenal,^{3, 4, 6, 7} donde posteriormente se sulfata para formar dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS) y, estos dos esteroides son convertidos, en los tejidos periféricos (tejido adiposo) y en la misma glándula suprarrenal, a testosterona, una hormona androgénica activa.^{8, 9} La DHEA y la DHEAS se transportan débilmente unidas a proteínas plasmáticas; generalmente cuando se miden las hormonas circulantes se cuantifica tanto la hormona libre como la unida a proteínas; por tanto, cualquier factor que afecte las

proteínas plasmáticas podrá modificar los niveles hormonales, alterando los resultados.¹⁰

Un incremento en la función adrenocortical se expresa en un aumento de la DHEA, la DHEAS y de la androstenediona, la cual ocurre progresivamente desde la niñez tardía (6-7 años) hasta la adolescencia (13-15 años)^{8, 11} en una fase que se ha denominado adrenarquia. Generalmente, el comienzo de la adrenarquia precede, en dos años al pico de crecimiento lineal, al aumento de estrógenos y de gonadotropinas en la pubertad inicial y a la menarquia en la pubertad.^{3, 12} Debido a sus relaciones temporales, la activación en la secreción de andrógenos adrenales se ha sugerido como un evento iniciador en la ontogenia de la transición puberal; sin embargo, esta relación no está aún claramente establecida ya que pacientes con adrenarquias tempranas no necesariamente desarrollarán gonadarquias aceleradas.^{13, 14} Se piensa que los andrógenos adrenales estimulan la tasa de crecimiento lineal y la maduración epifisial.¹⁵

La DHEA y la DHEAS pueden convertirse a testosterona biológicamente activa, y producir directa o indirectamente, manifestaciones androgénicas, como el crecimiento del vello púbico y axilar, olor apocrino y acné durante la pubertad temprana. Las manifestaciones estrogénicas como la aceleración en el crecimiento lineal y el aumento de la masa muscular en prepúberes^{15, 16} no derivan de ellas.

Parece existir un consenso de opiniones respecto a que uno de los cambios hormonales que preceden los cambios físicos de la pubertad es la activación de la corteza adrenal y el aumento de los niveles plasmáticos de DHEA y DHEAS.¹⁵

De esta revisión puede concluirse que los niveles séricos de la DHEA y de la DHEAS aumentan durante la adolescencia.

Este estudio pretendió evaluar la relación existente entre los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y los diferentes estadios de maduración esquelética; con el fin de establecer, de manera más precisa, el momento indicado de la colocación de los aparatos con miras a mejorar el resultado del tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio descriptivo, longitudinal, en el que se tomaron muestras cada seis meses, durante tres años (2000-2002). El presente artículo informa los resultados consolidados de DHEAS de toda la investigación.

Se estudiaron 33 pacientes, 18 niños y 15 niñas, entre los 8 y 12 años, de las clínicas de Atención Integral del Niño, de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia). El criterio de inclusión para el estudio fue el de niños clínicamente sanos, con estadio de maduración de Tanner I —ausencia de indicadores mamarios, púbicos y testiculares del desarrollo puberal.¹⁷

A todos los niños se les realizó un examen médico general. En la historia clínica se registraron, entre otros datos, la edad, el peso, la estatura, el estadio de maduración sexual según Tanner, y en hombres el volumen testicular según Prader.¹⁸ Por medio de la radiografía carpal se evaluó el estadio de desarrollo esquelético según Hägg y Taranger.¹⁹

La edad fue registrada, en años, con el sistema decimal; la estatura, en centímetros (cm), con un tallímetro (Acusat Stadiometer, Genentech); el peso corporal, en kilogramos (kg), en una pesa mecánica (Detecto Scales, Jacobs Bros).

La madurez física de un individuo puede calcularse observando la aparición de los caracteres sexuales secundarios; la clasificación de Tanner estudia estos cambios desde la fase prepuberal hasta la pospuberal, los clasifica en cinco estadios y fue la utilizada en estos pacientes; los valores se obtuvieron de los diferentes parámetros que la integran, a saber, desarrollo genital, en niños (tamaño del pene, escroto y testículos) y desarrollo mamario en niñas. En todos se observó el desarrollo del vello púbico desde I, que es ausencia de vello, hasta V, que corresponde a la velloidad adulta. Además, se registró la presencia o no de sudoración y de vello axilar en ambos sexos; y en los niños se practicó la orquidimetría de Prader para evaluar el volumen testicular, con rangos desde 1 hasta 25 mL.¹⁸

Para determinar el estadio de maduración esquelética mediante el carpograma según Hägg y Taranger,^{19, 20} se observaron los estadios de calcificación del sesamoideo: S (si se aprecia radiográficamente), de la falange media: F (epífisis tan ancha como la metáfisis, FG (la epífisis es tan amplia como la metáfisis y algunos de los extremos de la epífisis forma ángulo recto), G (los lados de la epífisis se han adelgazado y cubre la metáfisis formando un borde delgado), H (comienza la fusión de la epífisis y la metáfisis), I (fusión de la epífisis y la metáfisis es completa) y distal del tercer dedo y del radio (I: comienzo de unión de epífisis y diáfisis), IJ (casi completa la fusión pero un queda un espacio entre ambos bordes), J (fusión de la epífisis y la metáfisis completa). Estos estadios son indicadores utilizados para evaluar el desarrollo esquelético de los individuos. Para la toma de la radiografía carpal se utilizó Orthopantograph OP100 Instrumentarium Imagen, con tiempo de exposición de 0,10 s, con 63 kW y 12 mA, a una distancia focal de 1,65 m.

Para la obtención de las muestras de sangre se tuvieron en cuenta los parámetros de Orentreich,¹⁰ reportados en un artículo previo.²¹ Los niveles séricos de DHEAS se midieron en ng/ml.²¹ y se determinaron por radioinmunoensayo de fase sólida²² en un equipo ANSR (Abbot).

El procedimiento emplea un anticuerpo monoclonal contra DHEAS inmovilizado en las paredes de un tubo de polipropileno. Un DHEAS marcado, con yodo¹²⁵, compite con el DHEAS del suero problema por los anticuerpos específicos fijados. El tubo es decantado para separar toda la hormona no unida y medir, con un contador Gamma, la cantidad de DHEAS marcada unida al anticuerpo específico y comparado con una curva de calibración. La cantidad del DHEAS del suero problema es inversamente proporcional a la cantidad de yodo medida. Esta técnica tiene sensibilidad del 98%, y una especificidad cercana al 100%.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico Statistica 98 (Statsoft, Inc. Tulsa, Ok). Los valores promedio entre niños y niñas se compararon mediante la prueba U de Mann y Whitney

para muestras independientes. Se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman para las variables en estudio y se consideró significativo un resultado cuando el nivel de significancia fue menor de 0,05.

Durante el desarrollo del protocolo investigativo se cumplieron los dictámenes de la Resolución 8430 del Ministerio de Salud, de la República de Colombia, según la cual ésta es una investigación de riesgo mínimo. El protocolo que se va a seguir fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Odontológica de Antioquia y los padres de los niños dieron el consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

El presente informe consolida los datos, de toda la población con mediciones consecutivas cada seis meses durante tres años y complementa al artículo que cuantificó los niveles de DHEAS21 en la misma población en la primera muestra.

Muestra masculina

Los individuos del género masculino iniciaron con edad promedio de 9,81 ($\pm 0,50$) años. Los promedios de edad para las muestras consecutivas se observan en la tabla 1.

Tabla 1
Edad promedio para hombres en las diferentes muestras

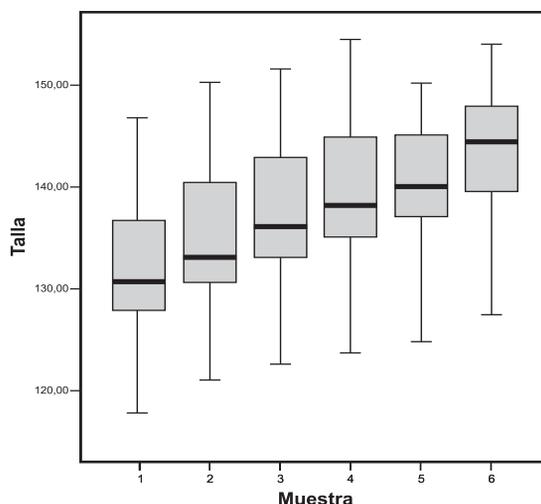
Edad promedio (D. S.: 0,70)	9,80906	10,31867	10,80383	11,33983	11,81913	12,38588
Muestra	1	2	3	4	5	6

Durante todo el periodo de observación esta población se ubicó entre el percentil 10 y el 25 (P10, P25) para la talla y en el percentil 25-50 (P25, P50) para el peso. Como era de esperarse, hubo incrementos significativos en talla y en el peso mucho mayores

al aumentar la edad de los individuos y acercarse al pico puberal.

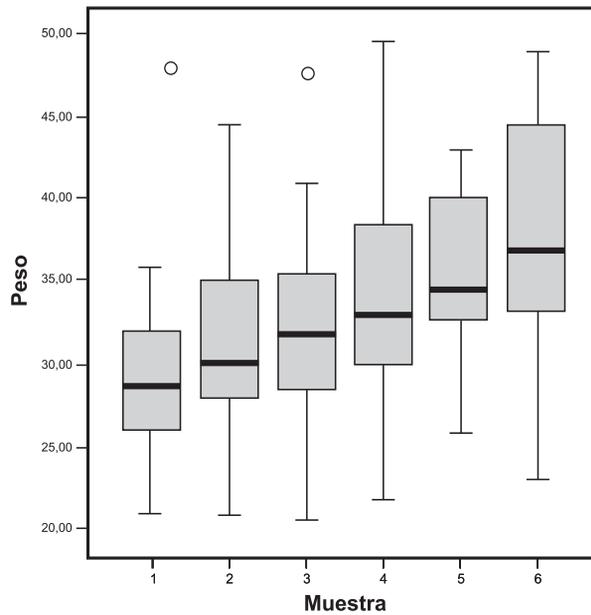
Los cambios a lo largo del estudio en el peso y la talla se observan en la figura 1.

Figura 1
Variables antropométricas en 18 niños (sexo masculino) atendidos en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia



La talla está expresada en centímetros (cm)

Véase edad promedio en tabla 1.

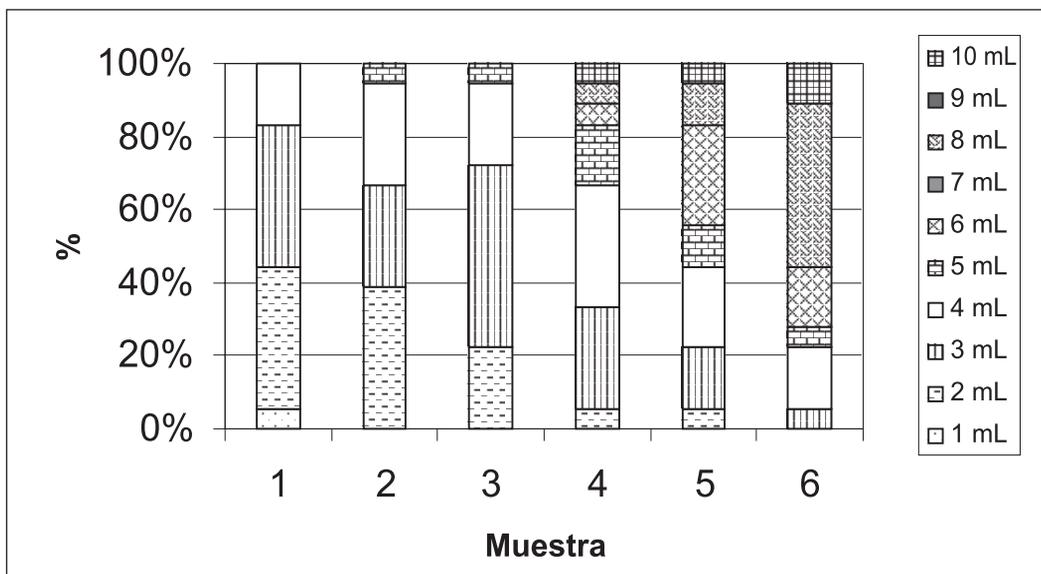


El peso esta expresado en kilogramos (kg)
Véase edad promedio en tabla 1.

Con referencia a la orquidiometría —Prader— y los signos de maduración sexual —Tanner— se tomó el volumen testicular mas alto en cada uno de los lados. En la primera muestra el volumen testicular no pasó de 4 mL en ninguno de los ca-

sos. Posteriormente el volumen fue aumentando gradualmente hasta llegar a volúmenes de 8 y 10 en las últimas muestras. El comportamiento de esta variable a lo largo del estudio se puede ver en la figura 2.

Figura 2
Comportamiento del volumen testicular en 18 niños atendidos en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia



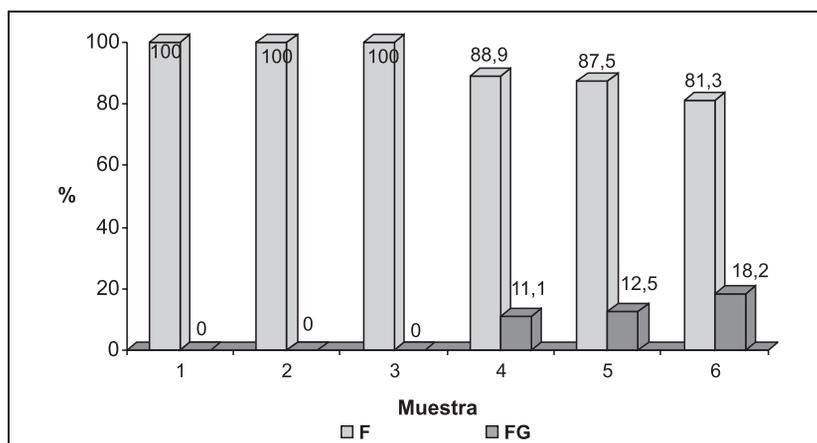
El volumen testicular, según la orquidiometría de Prader, está expresado en mililitros (mL)
Véase edad promedio en tabla 1.

Con respecto al desarrollo esquelético según Hägg y Taranger, al inicio del estudio el 100% de la población estaba en estadio F. En la última muestra sólo el 18,2% (3) progresó a FG (véase figura 3).

Con relación al sesamoideo, este no estuvo presente durante las tres primeras muestras. Al final del estudio sólo el 12% (2) de los niños lo tenía osificado.

Figura 3

Comportamiento de desarrollo esquelético, en 18 niños atendidos en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia



Véase edad promedio en tabla 1.

La concentración promedio de DHEAS fue de 50,68 ($\pm 29,17$) ng/mL al comienzo del estudio. Todos los datos con respecto a la concentración hormonal a lo largo del tiempo se encuentran en la tabla 2.

El análisis de la correlación lineal mostró asociación estadísticamente significativa entre la edad y el peso ($p = 0,004$), como reportamos en el artículo de IGF-1. De igual manera la edad y la talla ($p < 0,001$), y la talla y el peso ($p < 0,001$) tuvieron correlación significativa. Ahora bien, también se observó asociación estadísticamente significativa entre el peso y el volumen testicular tanto derecho como izquierdo ($r = 0,60$, $p = 0,009$;

$r = 0,55$, $p = 0,017$, respectivamente) y entre los volúmenes testiculares ($r = 0,86$, $p = < 0,001$). La DHEAS sólo mostró correlación significativa con peso al inicio del estudio. El comportamiento de las correlaciones de la DHEAS con las diversas variables del estudio se muestran en la tabla 3.

Muestra femenina

En los 15 individuos del sexo femenino se encontró que iniciaron con edad promedio de 9,08 ($\pm 0,61$) años y terminaron con edad promedio de 11,7 años (véase tabla 4).

Tabla 2

Concentración sérica de DHEAS en 18 niños atendidas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia

DHEAS	1. ^a Muestra	2. ^a Muestra	3. ^a Muestra	4. ^a Muestra	5. ^a Muestra	6. ^a Muestra
Promedio	50,68	63,12	65,57	69,72	90,53	129,36
Mediana	36,15	50,05	49,35	63,15	76,48	124,45
Desviación Estándar	29,17	38,96	37,63	32,43	53,12	58,63

La concentración hormonal se expresa en nanogramos por mililitro (ng/mL).

* Véase edad promedio en tabla 1.

Tabla 3
Correlaciones entre las diferentes variables en estudio en 18 niños (sexo masculino) atendidos en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia

		DHEAS 1	DHEAS 2	DHEAS 3	DHEAS 4	DHEAS 5	DHEAS 6
Edad	Correlation Coefficient	0,130	-0,019	0,108	0,062	0,228	-0,191
	Sig. (2-tailed)	0,608	0,941	0,671	0,807	0,395	0,478
Peso	Correlation Coefficient	0,556(*)	0,439	0,394	0,291	0,369	0,179
	Sig. (2-tailed)	0,017	0,068	0,106	0,241	0,160	0,506
Talla	Correlation Coefficient	0,379	0,308	0,417	0,298	0,368	0,246
	Sig. (2-tailed)	0,121	0,214	0,085	0,231	0,161	0,359
Tanner genital	Correlation Coefficient	.	-0,234	-0,205	-0,082	0,163	-0,056
	Sig. (2-tailed)	.	0,349	0,415	0,746	0,547	0,837
Vol. tes. Der.	Correlation Coefficient	0,191	-0,156	-0,062	0,079	-0,037	0,059
	Sig. (2-tailed)	,448	,535	,808	,754	,893	,829
Vol. tes. izq	Correlation Coefficient	,123	-,117	,013	-,252	,072	,105
	Sig. (2-tailed)	,627	,643	,958	,313	,791	,699
Falange	Correlation Coefficient	.	.	.	,102	,205	,087
	Sig. (2-tailed)	.	.	.	,686	,446	,749
Sesam	Correlation Coefficient	.	.	.	-,210	-,420	-,451
	Sig. (2-tailed)	.	.	.	,402	,105	,080
Greupyl I	Correlation Coefficient	,398	,249	,362	,506(*)	,682(**)	,577(*)
	Sig. (2-tailed)	,102	,318	,140	,032	,004	,019

* Correlación estadísticamente significativa $p \leq 0,05$.

** Correlación estadísticamente significativa $p \leq 0,01$.

Tabla 4
Edad promedio para mujeres en las diferentes muestras

Edad promedio (D.S.: 0,89)	9,08440	9,59860	10,10120	10,64860	11,13500	11,73787
Muestra	1	2	3	4	5	6

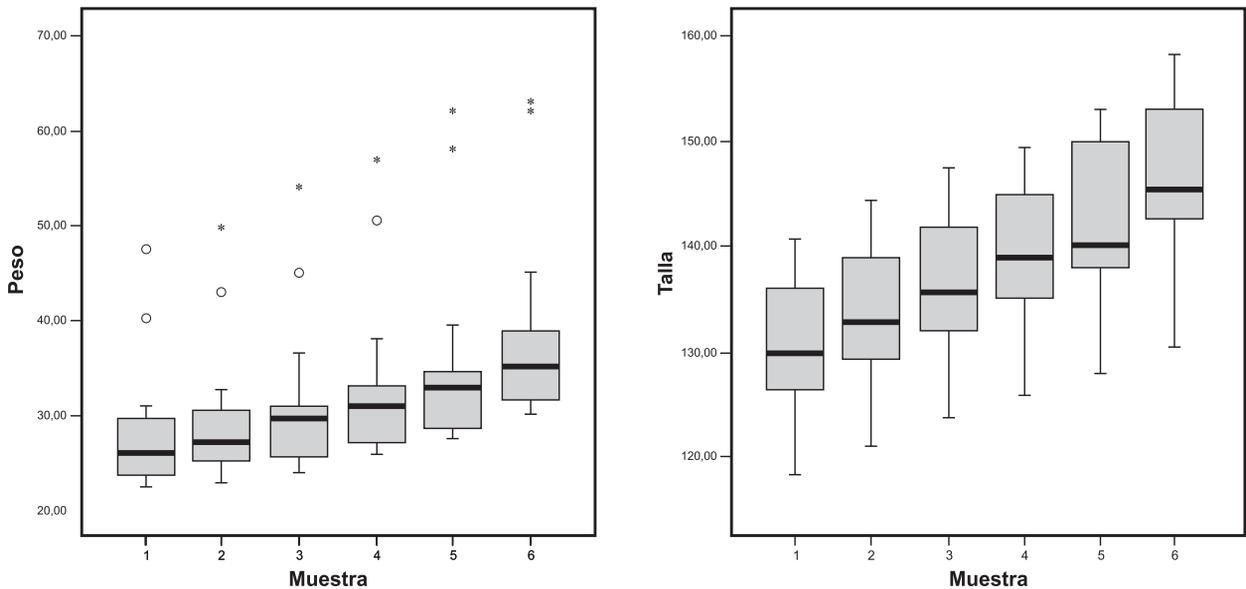
El peso mediano estuvo 26,0 (22,5-47,5) y 35,3 kg (30,0-63,0), y la talla mediana estuvo entre 130,0 (118,3-140,8) y 145,4 cm (130,3-158,2).

Durante todo el periodo de observación la población se ubicó en el P25 para el peso, en tanto que para la talla, se ubicó entre el percentil 25 y 50 (P25-P50). El comportamiento de estas variables se observa en la figura 3.

Durante el estudio, hubo correlación significativa estadísticamente hablando entre el peso y la talla (valores reportados en artículo anterior de IGF-1 de Zapata y col).

El desarrollo mamario fue similar en ambos lados; se detectó desarrollo I al comienzo del estudio. Sólo una de las niñas tenía botón mamario lo cual la ubicó en Tanner mamario II. Por este motivo tuvo que ser retirada del estudio. Hubo cambios a lo largo del tiempo en el tamaño de las mamas, que están descritos en la figura 5. Sin embargo, se puede decir que no hubo diferencias significativas entre el desarrollo del lado derecho e izquierdo, por lo que en este artículo publicamos los hallazgos consolidados. En la última muestra el desarrollo mamario estaba distribuido en los 4 primeros estadios de Tanner y ninguna niña llegaba al estadio V (véase figura 5).

Figura 4
Variables antropométricas en 15 niñas atendidas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia

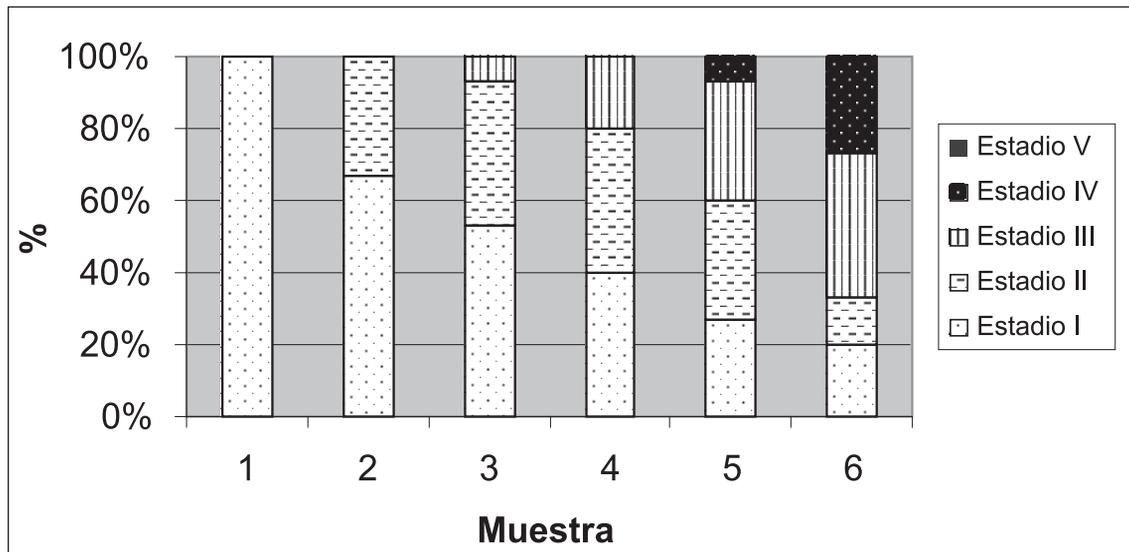


El peso está expresado en kilogramos (kg)

La talla está expresada en centímetros (cm)

Véase edad promedio en tabla 4.

Figura 5
Distribución del desarrollo mamario en 15 niñas atendidas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia



El estadio de desarrollo mamario está expresado según la elevación de la glándula que se produce al desarrollarse el tejido conectivo y glandular.

Véase edad promedio en tabla 4.

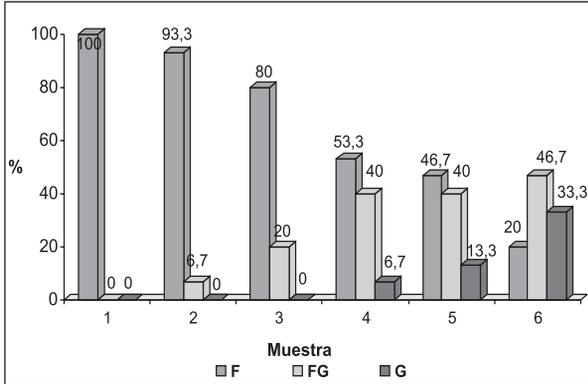
En cuanto al desarrollo esquelético, según Hägg y Taranger, el 100% de las mujeres estaba en estadio F, en la falange media como criterio de inclusión para el estudio. En una de las niñas se observó

el sesamoideo ulnar; al comienzo del estudio. Al finalizar el estudio, sólo el 20% (3) continuaba en este estadio, el 46,7% (7) se ubicó en estadio FG y el 33% (5) progreso al estadio G.

El comportamiento del desarrollo esquelético a lo largo del estudio se puede observar en la figura 6.

Figura 6

Comportamiento del desarrollo esquelético en 15 niñas atendidas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia



Véase edad promedio en tabla 4.

La concentración sérica promedio de DHEAS fue de 34,13 (\pm 12,83) ng/mL al comienzo del estudio. Solamente al finalizar el estudio, la concentración promedio incrementó sus valores de manera significativa. En todas las muestras se observó que la desviación estándar fue muy grande. Todos los datos relacionados con la concentración sérica hormonal se observan en la tabla 5 y en la figura 7.

La correlaciones para las anteriores variables a lo largo del tiempo están reportadas en el artículo de Zapata y colaboradores que describe el comportamiento en esta misma población y lo relaciona con la IGF-1.²³

Con relación a la dehidroepiandrosterona se encontró asociada con el peso en la tercera y cuarta muestra y con el sesamoido en la primera, segunda y tercera muestra. En la siguiente tabla 6 se encuen-

tran las correlaciones de la DHEAS con las demás variables a lo largo del estudio.

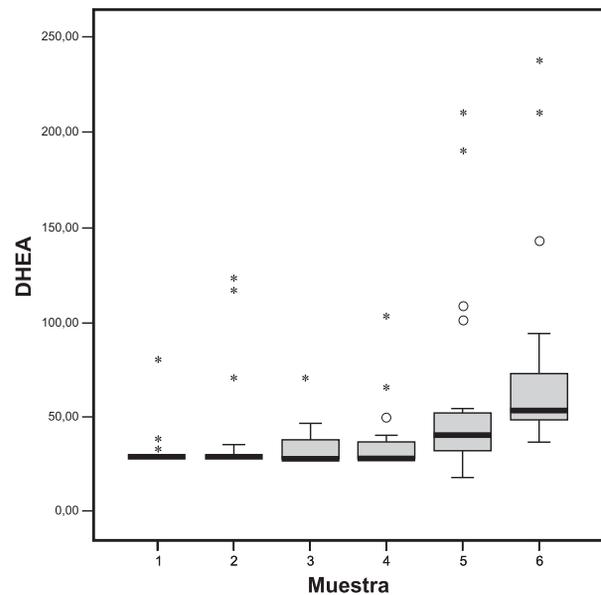
Tabla 5

Concentración sérica de DHEAS en 15 niñas atendidas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia

DHEAS	1. ^a Muestra	2. ^a Muestra	3. ^a Muestra	4. ^a Muestra	5. ^a Muestra	6. ^a Muestra
Promedio	34,13	45,10	37,79	39,81	47,44	74,78
Mediana	30,00	30,00	30,00	30,00	40,40	53,86
Desviación estándar	12,83	32,35	14,60	20,42	24,94	52,71

Figura 7

Concentración sérica de DHEAS en 15 niñas atendidas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia



La concentración hormonal se expresa en nanogramos por mililitro (ng/mL). Véase edad promedio en tabla 4.

Tabla 6

Correlaciones entre las diferentes variables en estudio en 15 niñas (sexo femenino) atendidas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia

		DHEAS 1	DHEAS 2	DHEAS 3	DHEAS 4	DHEAS 5	DHEAS 6
Edad	Correlation Coefficient	0,482	0,142	0,395	0,488	0,018	-0,221
	Sig. (2-tailed)	0,069	0,613	0,145	0,065	0,950	0,428
Peso	Correlation Coefficient	0,475	0,403	0,572(*)	0,627(*)	0,142	0,074
	Sig. (2-tailed)	0,073	0,136	0,026	0,012	0,614	0,794

		DHEAS 1	DHEAS 2	DHEAS 3	DHEAS 4	DHEAS 5	DHEAS 6
Talla	Correlation Coefficient	0,299	0,324	0,340	0,492	0,009	-0,116
	Sig. (2-tailed)	0,280	0,239	0,215	0,063	0,975	0,680
Tanner general	Correlation Coefficient	.	0,403	0,319	0,117	0,346	0,382
	Sig. (2-tailed)	.	0,136	0,247	0,677	0,206	0,160
Vol. Mam. derecho	Correlation Coefficient	-0,133	-0,233	0,166	0,253	0,244	0,320
	Sig. (2-tailed)	0,637	0,403	0,554	0,362	0,382	0,245
Vol. Mam. izquierdo	Correlation Coefficient	-0,133	0,149	0,166	0,337	0,196	0,363
	Sig. (2-tailed)	0,637	0,597	0,554	0,219	0,483	0,184
Falange	Correlation Coefficient	.	0,556(*)	0,390	0,481	0,338	0,046
	Sig. (2-tailed)	.	0,031	0,150	0,069	0,218	0,870
Sesamoideo	Correlation Coefficient	-0,619(*)	-0,757(**)	-0,602(*)	-0,384	-0,196	0,000
	Sig. (2-tailed)	0,014	0,001	0,017	0,158	0,483	1,000
Greupyl 1	Correlation Coefficient	0,455	0,354	0,483	0,413	0,330	0,168
	Sig. (2-tailed)	0,088	0,195	0,068	0,126	0,229	0,550

* Correlación estadísticamente significativa $p \leq 0,05$.

** Correlación estadísticamente $p \leq 0,01$.

DISCUSIÓN

Parece existir consenso de opiniones respecto a que uno de los cambios hormonales que preceden los cambios físicos de la pubertad es la activación de la corteza adrenal y el aumento de los niveles plasmáticos de DHEA y DHEAS.⁵ Para estudiar la relación existente entre la DHEAS con el desarrollo esquelético y la maduración sexual se realizó este estudio longitudinal en 33 niños durante 3 años. Determinar estas relaciones podría ser de gran ayuda en la ubicación del momento más adecuado para el inicio de algunos tratamientos ortopédicos u ortodóncicos.

Edad, peso y talla

El sexo y la edad son los principales determinantes de los niveles séricos de DHEAS. Son casi el doble en el hombre que en la mujer y muestran progresiva reducción desde el final de la pubertad hasta la vejez en ambos sexos.²⁴ Los sujetos del estudio (tanto niños como niñas) se encontraban en un periodo de crecimiento prepuberal al inicio del estudio y se ubicaron en los percentiles 25-50 tanto para la talla como para el peso. Aparentemente, es una población de baja estatura y poco peso para la edad; sin embargo, este hallazgo debe analizarse con cuidado ya que las tablas de comparación están elaboradas para la población anglosajona, la cual presenta características antropométricas probablemente diferentes.²⁵

Guercio G y colaboradores,²⁶ en un estudio transversal, encontraron una correlación positiva entre edad y concentración sérica de DHEAS en niñas prepuberales y puberales.

En nuestro estudio, tanto en el grupo masculino como en el femenino se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre edad y peso, entre edad y talla y entre talla y peso, correlaciones ampliamente documentadas en el artículo de Zapata y colaboradores de IGF-1.^{15, 21}

Maduración sexual

La muestra en estudio, tanto niños como niñas, fue clasificada en un estadio Tanner I; el cual constituyó un criterio de inclusión. En ambas poblaciones los diferentes parámetros del Tanner tuvieron comportamiento acorde con la edad.^{18, 27, 28} La variable volumen testicular, según la orquidiometría de Prader, se incluyó en el estudio y presentó comportamiento acorde con el estadio prepuberal.

Cabe aclarar que tanto en el tamaño testicular como en desarrollo mamario, es suficiente con que uno de los testículos sea mayor a 4 cm o haya botón mamario en alguno de los dos lados, para clasificar al paciente en Tanner II y hablar de comienzo de la pubertad. Sin embargo, en nuestro estudio quisimos evaluar cada lado de manera independiente para observar su comportamiento durante el transcurso del tiempo.

El volumen testicular derecho presentó altísima correlación ($r = 0,86$, $p = \leq 0,001$) con el izquierdo, lo que está de acuerdo con la afirmación^{18,28} de que los tamaños testiculares se corresponden en el mismo individuo, en el periodo infantil y preadolescente y son característicos del estadio Tanner I.

Igualmente, el tamaño mamario derecho también presentó altísima correlación ($r = 1,0$, $p = \leq 0,001$) con el izquierdo; este hallazgo es reportado por Grumbach y Styne,¹⁸ quienes además agregan que diferencias en el tamaño mamario al inicio de la pubertad no son infrecuentes, por lo que no pueden calificarse, de manera automática, como una condición patológica.

Desarrollo esquelético

En el presente estudio el 100% de la población estudiada, tanto niños como niñas, estaba en estadio F,^{19,20} el cual corresponde a individuos en un estadio prepuberal del desarrollo esquelético; esto es, que no han iniciado aún el brote de crecimiento puberal. La anterior observación confirma que la muestra cumplió los parámetros de selección. Como se pudo observar, la población sufrió cambios con respecto al desarrollo esquelético a lo largo del tiempo. Dichos cambios eran los esperados y han sido ampliamente informados y se relacionan con el desarrollo de la pubertad.¹⁹ Existe una gran variabilidad con relación al momento en que cada individuo pasó de un estadio a otro, pero invariablemente todos siguieron la misma secuencia esperada pasando del estadio F al FG y posteriormente al estadio G.

Sin embargo, con respecto al comportamiento del sesamoideo ulnar, en nuestro estudio encontramos que muchos individuos que habían alcanzado la fase FG no lo presentaban. En cambio, un caso que estaba en F ya mostraba osificación del sesamoideo. Esto hace pensar, que el sesamoideo no se comportó de acuerdo a lo esperado, reportado por Hagg y Taranger,¹⁹ sino que sugiere que no es un buen indicador del inicio de la pubertad sino de su final, lo cual está de acuerdo con lo reportado por Fishman.²⁹

Niveles hormonales

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y su éster sulfatado, la DHEAS, son los esteroides más abundantes en la circulación humana, aunque su significancia biológica no está completamente establecida. Los niveles de DHEAS son altos en la vida fetal, disminuyen después del nacimiento y muestran un aumento marcado hasta alcanzar sus niveles máximos en la adolescencia.³⁰

Sizonenko, en su estudio clásico, realizó un seguimiento de los niveles hormonales de DHEAS y los comparó con la edad esquelética de los sujetos. En su estudio encontró que existe incremento importante de los niveles de DHEAS entre los 6 y 8 años en niñas y niños. Posteriormente encontró un pico importante a los 11 años en niñas y a los 13 en niños, lo que sugiere el papel importante que cumple la DHEAS en el desarrollo puberal.³¹ La concentración promedio de la DHEAS encontrada en niños fue 50,68 ng/mL, para una edad promedio de 9,81 años al comienzo del estudio y tuvo gran variabilidad con el paso del tiempo. Sin embargo, al final del estudio se observó incremento significativo, que puede sugerir el inicio del momento clave del brote puberal, sin embargo, esto no puede concluirse directamente del estudio ya que solo se observó el aumento en la última toma y la población en general no había pasado la pubertad.

En niñas el nivel promedio fue de 34,13 ng/mL para edad promedio de 9,08 años. Estas concentraciones son diferentes a las reportadas por Jaruratanasirikul,³² para población tailandesa quien encontró una concentración en niños de $115,2 \pm 15,9$ ng/mL, para edades entre 9 y 11 años, y una concentración hormonal de $189 \pm 17,8$ ng/mL en niñas, en igual grupo de edad.^{32,33} Sin embargo, nuestros hallazgos concuerdan con los hallazgos de Garcés en 2003 quienes encontraron una diferencia significativa entre los niveles de DHEAS entre niños y niñas prepuberales.³⁴

Guercio y colaboradores encontraron correlación significativa entre concentración sérica de DHEAS y edad en niños prepuberales, pero no la encontra-

ron en niños puberales, lo que los induce a pensar que el eje hormona de crecimiento. IGF-1 puede no estar involucrado en el mecanismo de la adrenarquia en niños, mientras que si lo están en el desarrollo puberal en niñas.²⁶

Ellos además encontraron que no hay correlación existente entre DHEAS e IGF-1 lo que sugiere que la formación de esteroides adrenales en hombres prepuberales es independiente del IGF-1 periférico (para comportamiento de IGF-1 véase artículo de Zapata y colaboradores).²³

Existen estudios como el de Girgis en 2000³⁵ que reportan diferencias significativas entre los niveles de DHEAS en diversos grupos étnicos, sin embargo, en nuestra población, por ser una mezcla de razas no fue posible hallar esta diferencia.

Con relación al comportamiento hormonal, Hesse sugiere que los incrementos en las concentraciones adrenales de DHEA-S estimulan la síntesis de IGF-I, y por medio de la esteroidogénesis gonadal, incrementa la secreción de hormona de crecimiento (GH) puberal y por tanto la subsiguiente producción de IGF-1.³⁶ Este hallazgo sin embargo, no está de acuerdo con lo encontrado en el estudio de Guercio²⁶ ni con nuestro estudio, ya que no se encontró correlación estadísticamente significativa entre la DHEAS con ninguna variable, ni siquiera con IGF-1.

Existen estudios que mencionan la correlación existente entre la concentración de DHEAS con el peso. En 2000 Garault³⁷ encontró correlación entre el tamaño celular y el peso con la concentración de DHEAS, con diferencias significativas entre los dos géneros. En nuestro estudio no pudimos encontrar correlación significativa a largo plazo a este respecto, a pesar de que al comienzo del estudio así se sugería (véase artículo de primer reporte²¹). En el grupo de niños no se observó ninguna correlación significativa entre el nivel de DHEAS con ninguna variable, excepto para el peso al inicio del estudio. En el grupo de niñas, la correlación se dio con el sesamoideo, aunque no fue a largo plazo y con el peso en la mitad del estudio. Sin embargo, ninguna de estas asociaciones y correlaciones confirma nuestra hipótesis inicial, ya que todas estas asociaciones fueron aisladas.

Algunos autores asocian las adrenarcas prematuras con el bajo peso al nacer, sin embargo, en nuestro estudio no averiguamos sobre el peso de los niños y niñas al momento del nacimiento, lo cual hubiera podido suministrar información adicional que podría ser útil para estudios futuros.³⁸

CONCLUSIONES

- La muestra al inicio del estudio se encontró en un estadio prepuberal, de maduración sexual y desarrollo esquelético, y se comportó según lo esperado con relación a las variables de edad, peso y talla.
- La variable DHEAS presentó diferencia en la concentración numéricamente significativa, pero no estadísticamente significativa. Existió gran variabilidad a este respecto en los dos géneros a lo largo del estudio.
- Los resultados de la presente investigación nos permiten decir que la DHEAS no es un indicador preciso del inicio del brote puberal, aunque se sugiere un papel importante al iniciar la pubertad. Lo ideal hubiera sido seguir la muestra hasta el final de la pubertad, para analizar todo su comportamiento a lo largo del tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A Ángela Segura por su colaboración, paciencia, sus valiosos aportes y sugerencias.

A la doctora. Ángela Franco por su asesoría, apoyo y dirección.

CORRESPONDENCIA

Mónica Giraldo: monagirald@gmail.com.

Diana Barbosa: dibarbosa@hotmail.com.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reiter EO. Normal and aberrant growth. En: Williams F. Textbook of Endocrinology. 9a ed. Foster DW, Kronenberg H.M., Reed Larsen E. (eds). Philadelphia: Saunders, 1998. pp. 1427-1507.

2. Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. En: Williams F. Textbook of Endocrinology. 8.^a ed. Foster D.W, Kronenberg H.M., Reed Larsen E. Eds Philadelphia: Saunders; 1992. p. 1079-1138.
3. Uribe F. Crecimiento normal y anormal. En: Rojas W. Endocrinología. Medellín: CIB; 1991. pp. 607-626.
4. Kahn R, Smith R. Mechanism of action of hormones that act at the cell surface. En: Williams F. Textbook of Endocrinology. 9.a ed. Foster DW, Kronenberg HM, Reed Larsen E. (eds). Philadelphia: Saunders; 1998. pp. 95-143.
5. Bergersen E. The male adolescent facial growth spurt: its prediction and relation to skeletal maturation. *Angle Orthod* 1972; 42 (4): 319-337.
6. Mazzaferri E. Un análisis de endocrinología clínica. En: Mazzaferri E. Endocrinología. Santafé de Bogotá: Fondo Educativo Interamericano; 1978. pp. 214- 241.
7. Miralles JM. Endocrinología y nutrición. Salamanca. Ediciones Universidad Salamanca; 1996.
8. Drucker WD, Blumberg JM, Gandy HM, David RR, Verde AL. Biologic activity of dehydroepiandrosterone sulfate in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1972 jul; 35 (1): 48-54.
9. Attia N, Tamborlane W, Heptulla R, Maggs D, Grozman A, Sherwin RS et al. The metabolic syndrome and insulin-like growth factor I regulation in adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (5): 1467-1471.
10. Orentreich N, Brind JL, Vogelman JH, Andres R, Baldwin H. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(4): 1002-1004.
11. Sizonenko P, Paunier L. Hormonal changes in puberty III: correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41(5): 894-904.
12. Orth D, Kovacs W. The adrenal cortex. En: Wil son J.D. Textbook of Endocrinology. 9a ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p.517-664.
13. Dehydroepiandrosterone (DHEA). *Med Lett Drugs Ther.* 1996; 38 (985): 91-92.
14. Skolnick AA. Scientific verdict still out on DHEA. *JAMA* 1996; 276(17): 1365-1367.
15. Aron D. Glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. En: Greenspan F, Gardner D. Endocrinología básica y clínica. 2.^a ed. México: Manual Moderno; 1995. p.353-399.
16. Hornsby, PJ. Current challenges for DHEA research. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774(1): IX-XI.
17. Hägg U, Taranger J. Menarche and voice change as indicators of the pubertal growth spurt. *Acta Odontol Escand* 1980; 38:179-186.
18. Grumbach M, Styne D. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. En: Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. 9.^a ed. Foster D.W, Kronenberg H.M., Reed Larsen E. Eds Philadelphia: Saunders; 1998. p.1509-1625.
19. Hägg U, Taranger J. Skeletal stage of the hand and wrist as indicators of the pubertal growth spurt. *Acta Odontol Escand* 1980; 38 (3): 187-200.
20. Hägg U, Taranger J. Maturation indicators and the pubertal growth spurt. *Am J Orthod* 1982; 82 (4): 299-309.
21. Giraldo M, Jaramillo HN, Zapata O, Barbosa D, Alfaro JM, Giraldo J et al. Correlación entre los niveles séricos de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) con el estadio de maduración esquelética. Primer informe. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2000; 12 (1): 43-50.
22. Daughaday W, Mariz IK, Blethen SL. Inhibition of access of bound somatomedin to membrane receptor and immunobinding sites: a comparison of radioreceptor and radioimmunoassay of somatomedins in native and acid-ethanol-extracted serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 781-804.
23. Zapata O, Barbosa D, Giraldo M, Gómez J. Relación entre tres métodos de evaluación de maduración esquelética con la maduración sexual. *Odontol Univ Antioq* 2006; 18 (1): 17-34.
24. Mazza E, Maccario M, Ramunni J, Gauna C, Bertagna A, Barberis AM et al. Dehydroepiandrosterone sulfate levels in women. Relationships with age, body mass index and insulin levels. *J Endocrinol Invest* 1999; 22 (9): 681-734.
25. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics.percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32 (3): 607-629.
26. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1389-1393.
27. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20 (1): 1-14.
28. Cabrejos JG, Lisigursky M, Delgado D, Matos GZ, León LA, Cabello E. Determinación del volumen testicular y longitud del pene en escolares de 5 a 9 años de edad en el distrito de San Martín de Porres en Lima Metropolitana. *Rev Med Hered* 2002; 13 (3):1-9.
29. Fishman, L. Radiographic evaluation of skeletal maturation. *Angle Orthod* 1982; 52: 88-112.
30. Gordon CM, Glowacki J, LeBoff MS. DHEA and the skeleton (through the ages). *Endocrine* 1999; 11 (1): 1-11.
31. Sizonenko PC, Paunier L, Carmignac. Hormonal changes during puberty. IV. Longitudinal study of adrenal androgen secretions. *Horm Res* 1976; 7 (4-5): 288-302.
32. Jaruratanasirikul S, Pradutkanchana S, Sriplung H, Leethanaporn K. Serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3)

- in healthy Thai children and adolescents: relation to age, sex, and stage of puberty. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 (3): 275-283.
- 33 Jaruratanasirikul S, Sriplung H, Leethanaporn K. Serum insulin-like growth factor-1 (IGF-I) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy Thai children and adolescents: relation to height, weight, and body mass index. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 (10): 984-990.
- 34 Garcés C, Benavente M, Cano B, Viturro E, Ortega H, Horcajada C et al. Effects of dehydroepiandrosterone-sulfate on the Apo E genotype influence on plasma lipid levels in prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (8): 3997-4000.
- 35 Girgis R, Abrams SA, Castracane VD, Gunn SK, Ellis KJ, Copeland KC. Ethnic differences in androgens, IGF-I and body fat in healthy prepubertal girls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (5): 497-503.
- 36 Hesse V, Jahreis G, Schambach H, Vogel H, Vilser C, Seewald HJ et al. Insulin-like growth factor I correlations to changes of the hormonal status in puberty and age. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102 (4): 289-98.
- 37 Garaulet M, Perex-Llamas F, Fuente T, Zamora S, Tebar FJ. Anthropometric, computed tomography and fat cell data in an obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, sex hormone-binding globulin and sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2000; 143 (5): 657-66.
- 38 Fara G. Hiperandrogenismo: causas, diagnóstico y tratamiento. Chaco: Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica. y Reproductiva; 2005. Disponible en: www.docmedical.com/agoc/trabajos/Hiperandrogenismo.ppt.