

Evolución de la masa ósea de pacientes con pubertad precoz y pubertad adelantada tratados con análogos de LHRH

M. Ruiz-Echarri*, A. Ferrández Longás**, E. Mayayo Dehesa**

Resumen. Objetivo. Conocer los efectos a largo plazo del tratamiento con análogos de LHRH (aLHRH) sobre la masa ósea de pacientes con pubertad precoz o pubertad adelantada.

Pacientes. 46 (11 varones, 35 mujeres) tratados con a-LHRH durante 2 años, diagnosticados de pubertad precoz o pubertad adelantada, solas o asociadas a otras patologías.

Método. Determinación de la masa ósea por el método radiológico simple (medida de los espesores de las corticales y de los diámetros diafisarios de los metacarpios II, III y IV en la Rx frontal de la mano izquierda, con una lupa de 8 aumentos), al inicio y fin del tratamiento y un año después de finalizado. Resultados referidos a los valores del Estudio Longitudinal Aragonés del Crecimiento (Centro "Andrea Prader"), hasta los 15 años.

Resultados. El espesor de la cortical se halla a 1,3 DS al inicio; disminuye a 0,3 DS ($p < 0,002$) al final del tratamiento y prosigue la pérdida hasta 0,1 DS un año tras finalizar el mismo ($p < 0,9$). La edad ósea adelantada al iniciar el tratamiento (0,8 DS) disminuye hasta 0,7 DS ($p < 0,0002$) con el tratamiento y hasta 0,5 DS ($p < 0,5$) un año tras la supresión del mismo. El diámetro óseo se halla disminuido al principio (-0,64 DS); pasa a -0,62 tras el tratamiento ($p < 0,01$) y a -0,9 DS ($p < 0,004$) un año después de terminarlo. El estudio longitudinal de 18 casos da resultados equiparables. No existen diferencias significativas entre varones y mujeres.

Conclusión. El tratamiento con a-LHRH en la pubertad precoz y pubertad adelantada disminuye la masa ósea y frena la maduración de la misma, inicialmente incrementadas; este efecto persiste una vez finalizado el tratamiento, lo que hace necesario su seguimiento y la toma de medidas para contrarrestarlo.

An Esp Pediatr 1999; 51:499-504.

Palabras clave: Pubertad precoz. Pubertad adelantada. Análogos de LHRH. Masa ósea. Espesor de la cortical. Diámetro diafisario.

BONE MASS EVOLUTION IN PATIENTS WITH PRECOCIOUS AND ADVANCED PUBERTY TREATED WITH LHRH ANALOGS

Abstract. Objective: Our aim was to know the long-term effects of treatment with LHRH analogs on the bone mass of patients with precocious or advanced puberty.

Patients and methods: Forty-six patients (11 boys and 35 girls) received a-LHRH throughout a 2-year period. The diagnoses were

precocious or advance puberty alone or associated to other pathologies. The bone mass was indirectly estimated by measuring the cortical thickness (CT) and the metacarpal diameter (BD) of the 2nd, 3rd, and 4th metacarpals, taking as a reference values the results of the longitudinal Aragonese study of the "Andrea Prader" Center.

Results: The CT was 1.3 SD at the beginning and decreased to 0.3 SD ($p < 0.002$) by the end of therapy and continuing losing to reach 0.1 SD after withdrawal. The BA decreased from 0.8 SD to 0.7 SD ($p < 0.0002$) and continued decreasing to reach 0.5 SD after withdrawal ($p < 0.05$). The BD went from -0.64 to -0.62 and to -0.9 SD ($p < 0.04$) after withdrawal. The longitudinal study of the same 18 cases gave similar results. No significant difference was found between sexes.

Conclusions: In precocious or advance puberty, the bone age and the cortical thickness are increased. After two years of treatment with a-LHRH both decreased significantly and stabilized one year after its suppression. The BD does not change during the treatment, but continues losing value thereafter. This loss of bone mass, not well known in this pediatric situation, is probably related to estrogen deprivation and needs the attention of the physician in order to take possible preventative measures.

Key words: Precocious puberty. Advanced puberty. LHRH analogs. Bone mass. Cortical thickness. Diaphysial diameter.

Introducción

La masa ósea (MO) depende de factores genéticos múltiples, entre otros: gen de IGF-1⁽¹⁾, gen del colágeno I⁽²⁾, gen del receptor de estrógenos⁽³⁾, gen del receptor de la vitamina D^(4,5); ambientales como la irradiación solar y el ejercicio físico⁽⁶⁾; nutricionales especialmente la ingesta diaria de calcio^(7,8) y hormonales, como la vitamina D, la parathormona PTH, la hormona de crecimiento GH, el sistema de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y sus proteínas transportadoras IGF-BP⁽⁹⁾ y los esteroides sexuales, predominantemente el estradiol⁽¹⁰⁾; éstos incrementan la MO favoreciendo la fase de aposición cálcica en el proceso del *turnover* óseo durante la pubertad. Los andrógenos y estrógenos estimulan de manera importante el metabolismo óseo. Carrascosa y cols.⁽¹¹⁾ encuentran que el mayor incremento de la densidad mineral ósea (DMO) se produce a lo largo del desarrollo puberal. Bonjour y cols.⁽¹²⁾ demostraron un retraso en el incremento de la DMO lumbar y en el contenido mineral óseo (CMO) en varones respecto a mujeres de la misma edad cronológica, pero no observaron este retraso en relación con los estadios puberales de Tanner, esto es, la misma edad puberal. Dhuper y cols.⁽¹³⁾, estudiando a 43 niñas normales entre 13 y 20 años, encontraron correlación fuerte entre los niveles estrogénicos, los de testosterona y la DMO. Las niñas con

*Centro "Andrea Prader" D.G.A. C/ Gonzalo Calamita 2. 50009 Zaragoza

**U. Endocrinología Pediátrica Hospital Infantil "Miguel Servet".

Isabel la Católica 50009. Zaragoza.

Correspondencia: Manuel Ruiz-Echarri. Centro "Andrea Prader". Diputación General de Aragón. Gonzalo Calamita 2. 50009 Zaragoza.

Recibido: Enero 1999

Aceptado: Octubre 1999

valores estrogénicos más bajos presentaban la DMO más baja. La DMO de todo el grupo también correlacionó positivamente con los niveles de testosterona endógena. El mecanismo por el cual los andrógenos influyen en la DMO es por su aromatización periférica a estrógenos. La testosterona por sí sola no es capaz de prevenir la osteoporosis por muy elevada que sea su concentración plasmática. Así se ha visto en el paciente adulto descrito por Morishima y cols. con déficit de aromatasa y, por tanto, con la imposibilidad de producir estrógenos⁽¹⁴⁾. Por otra parte, en niñas con síndrome de Turner, con niveles bajos de estrógenos, se ha demostrado una osteopenia (masa ósea entre -1 y -2 ds de la media normal para la edad), tanto por el método radiológico indirecto⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, como por absorciometría fotónica⁽¹⁸⁾.

Hoy se conoce que existen receptores esteroideos en las células óseas^(19, 20) y que las células osteoblásticas pueden inducir formas biológicamente potentes de estrógenos y andrógenos a partir de los esteroides circulantes⁽²¹⁾.

La MO evoluciona a lo largo de la vida. Se incrementa durante la infancia y la adolescencia con dos picos de máxima ganancia, uno durante los tres primeros años y otro durante la pubertad^(22,23). Para la mayoría de los autores, al final de la segunda década se alcanza el 90% de la MO; algunos estudios demuestran discreta pérdida, a los 17⁽²³⁾ y a los 19 años⁽²⁴⁾. Se puede decir que alcanzar el pico de masa ósea es uno de los hitos de la pubertad-adolescencia. Parece que a partir de los 30 años se establece una fase de meseta que se mantendrá en las mujeres hasta la edad de la menopausia (a partir de los 45 años), en que comenzará la osteopenia fisiológica.

Hay situaciones pediátricas que cursan con un adelanto puberal y por tanto con un exceso de hormonas sexuales para la edad cronológica en la que cabe esperar un incremento de la masa ósea.

La pubertad precoz (PP) es aquella que se inicia antes de los 8 años en mujeres y de 9 en varones⁽²⁵⁾, debido a la puesta en marcha precoz del gonadostato hipotalámico⁽²⁶⁾. Entendemos como pubertad adelantada (PA) la que se inicia antes de la edad normal, pero no tan fuertemente como la PP, esto es, entre 8 y 10 años en las niñas y entre 9 y 11 en los niños^(27,28). Se considera inicio de la pubertad el comienzo del estadio mamario II de Tanner en mujeres y la presencia de un volumen testicular de 4 cc, según el orquidómetro de Prader en hombres. En Aragón la edad media de inicio de la pubertad es de $10,7 \pm 1$ años en mujeres y de $12,2 \pm 0,9$ años en varones⁽²⁹⁾. Ambas situaciones, PP y PA, comprometen el pronóstico de la talla definitiva y requerirán tratamiento frenador de su pubertad, siendo el más utilizado hoy en día el de análogos o agonistas de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas hipofisarias (a-LHRH)⁽³⁰⁾.

En la PP y antes del tratamiento, la MO debería hallarse incrementada para la edad cronológica^(31,32) y el tratamiento con a-LHRH restaurarla a valores normales⁽³³⁾; lo que se desconoce es la intensidad del frenado de la masa ósea y su evolución una vez finalizado el tratamiento. Revilla y cols.⁽³⁴⁾ postulan que la pérdida ósea inducida por el tratamiento con análogos en mu-

jes con endometriosis no se recupera totalmente tras la supresión.

Respecto a la maduración ósea la evolución esperada es de un incremento pre-tratamiento, un frenado durante el mismo y una posible aceleración al suprimirlo. Por eso, aunque fisiológicamente maduración y masa óseas sean acontecimientos independientes, la maduración del cartílago de crecimiento y la aposición de sales cálcicas en la matriz proteica del hueso son dos fenómenos diferentes, ambas aumentan durante la infancia y la pubertad y existiría una correlación entre ellas.

Objetivo

Estudio longitudinal de la MO de niños/as con PP o PA, tratados con a-LHRH y un año después de finalizado el tratamiento.

Pacientes

46 pacientes (11 varones, 35 mujeres) tratados con a-LHRH (Decapeptyl®), a la dosis de 60 mcg/kg/28 días, durante 2 años, con los siguientes diagnósticos: PP (n 12); PA (n 8), PP o PA más baja talla familiar (BTF) (n 14), PP o PA más déficit de GH (GHD) (n 5), PP o PA más retraso del crecimiento intrauterino (CIR) (n 7). Los estudios clínicos incluyeron toma de datos antropométricos, la valoración de los estadios de Tanner, y los radiológicos la valoración de la edad ósea por el método de Greulich y Pyle, y el cálculo del pronóstico de la talla definitiva por el método de Bayley y Pinneau; éstos son los datos de los estudios clínicos y radiológicos al inicio, al final y un año después de suspendido el tratamiento: Edad cronológica: $10,3 \pm 1,7$; $12,9 \pm 1,1$; $13,9 \pm 1,1$. Edad ósea (expresada en SDS) $1,3 \pm 0,9$; $0,5 \pm 1$; $0,8 \pm 1,1$. Desarrollo mamario: estadio III, estadio III, estadio IV. Volumen testicular (cc con el orquidómetro de Prader) $13,7 \pm 5,1$; $10,1 \pm 5,1$; $18 \pm 3,3$. Vello pubiano: estadio III, estadio III, estadio IV.

Se realizó el test de LHRH al inicio y fin del tratamiento en todos los casos.

Método

Determinación de la MO por el método radiológico simple⁽³⁵⁾ (medida del espesor de las corticales y del diámetro de los metacarpianos II, III y IV, en el punto de menor diámetro, en la radiografía frontal de la mano izquierda, utilizando una lupa de 8 aumentos; la suma de las seis corticales es el espesor de la cortical y de los tres diámetros el diámetro diafisario). Expresión de los resultados en desviaciones estándar por el método *DS score* utilizando como referencia los estándares del Estudio Longitudinal Aragonés del Crecimiento, (Centro "Andrea Prader", Diputación General de Aragón), hasta los 15 años. Prueba t para dos medias apareadas. Nivel de significación para $p < 0,05$. Estudio de correlaciones mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Hoja de cálculo Excel.

Resultados

Cortical (C). Está incrementada en 1,3 DS al inicio, disminuye 1,1 DS al final del tratamiento (0,3 DS; $p < 0,005$) y

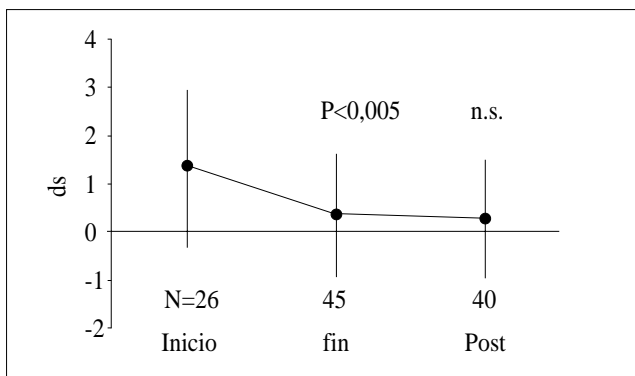


Figura 1. Evolución de la cortical desde el inicio del tratamiento hasta un año después de su supresión. Fin = fin del tratamiento; post = 1 año después de la supresión. n.s.= sin significación estadística.

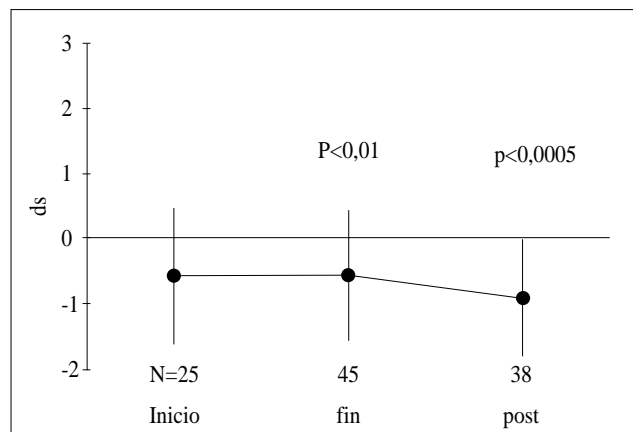


Figura 2. Evolución del diámetro desde el inicio del tratamiento hasta un año después de su supresión. Fin = fin del tratamiento; post = 1 año después de la supresión. n.s.= sin significación estadística.

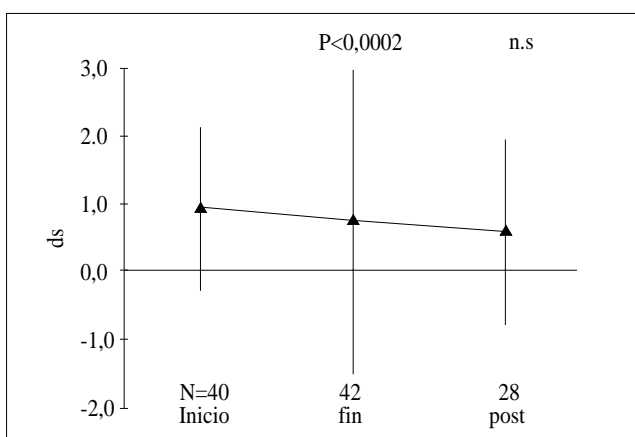


Figura 3. Evolución de la edad ósea desde el inicio del tratamiento hasta un año después de su supresión. Fin = fin del tratamiento; post = 1 año después de la supresión. N.s.= sin significación estadística.

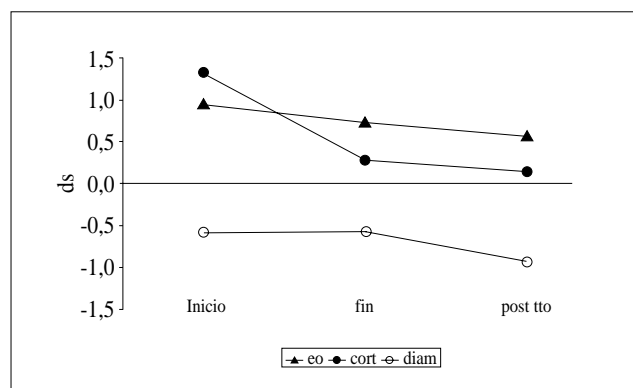


Figura 4. Evolución comparada de edad ósea (eo), espesor de la cortical (cort) y diámetro diafisario (diam), desde el inicio del tratamiento hasta un año después de su supresión. post tto.= 1 año después de la supresión.

muestra una pérdida de 0,1 DS, ($p < 0,9$) un año después de suprimida la terapia. Figura 1.

Diámetro (D). Inicialmente se halla a - 0,64 DS con una pérdida de 0,02 DS al final del tratamiento (- 0,62 DS; $p < 0,01$) y nueva disminución (-0,9 DS; $p < 0,04$) al cabo de 1 año sin tratamiento. Figura 2.

Edad ósea (EO). Está adelantada (0,9 DS) al inicio, disminuye al final del tratamiento (0,7 DS; $p < 0,0002$) y vuelve a disminuir después de 1 año sin tratamiento, aunque no significativamente (0,5 DS; $p < 0,5$). Figura 3.

Correlación. Existe correlación débil entre: EO inicial y C inicial ($r=0,5$; $p < 0,1$); EO y C tras 1 año sin tratamiento ($r=0,5$; $p < 0,3$); C inicial y D inicial ($r=0,4$; $p < 0,000002$). Tabla I.

El estudio longitudinal de 18 casos da resultados equiparables. Tabla II.

Discusión

La MO está afectada por igual en ambos sexos. El espesor de la C es un buen indicador y se encuentra claramente incre-

mentado antes del tratamiento. Esto sugiere que los esteroides sexuales aumentan la MO favoreciendo la resistencia ósea. Bajo tratamiento con a-LHRH disminuye el espesor de la C, que retorna a valores próximos a la media, que permanece estable 1 año tras finalizar el mismo. Si esto significa una pérdida de MO o simplemente una normalización es discutible. De hecho, tras el tratamiento, la relación entre C y EO se mantiene estable lo que habla a favor de una tendencia armónica hacia la normalización de estos dos parámetros. Figura 4.

Nuestros resultados concuerdan con los de los escasos estudios publicados. En algunos de ellos utilizando densitometría fotónica en el tercio distal del radio, se ha observado que los valores de la C disminuyen hasta valores próximos a la media al cabo de 2 años de tratamiento^(31,33). En otros estudios^(32,36), la DMO medida por DEXA en la columna lumbar no se modificó después de 2 años de tratamiento con a-LHRH. Algunos factores, como el método empleado y la zona estudiada, podrían explicar estos resultados no concordantes. Sin embargo, y en contra de lo esperado, una vez suprimido aquél, no se ob-

Tabla I Correlaciones y diferencias entre parámetros, al inicio, al fin y 1 año tras la supresión del tratamiento

			<i>Edad ósea (años)</i>			<i>Cortical (mm/10)</i>			<i>diámetro (mm/10)</i>		
			<i>inicio</i>	<i>fin</i>	<i>post</i>	<i>inicio</i>	<i>fin</i>	<i>post</i>	<i>inicio</i>	<i>fin</i>	<i>post</i>
eo	in	<i>r</i>	1								
		<i>p</i>									
	fin	<i>r</i>	0,7	1							
		<i>p</i>	0,0002								
	post	<i>r</i>	1	0,9	1						
		<i>p</i>		0,50							
cort	in	<i>r</i>	0,5	0,5	0,6	1					
		<i>p</i>	0,1								
	fin	<i>r</i>	0,4	0,5	0,5	0,9	1				
		<i>p</i>		0,1		0,00					
	post	<i>r</i>	0,3	0,4	0,5	0,7	0,8	1			
		<i>p</i>			0,3		0,9				
diam	in	<i>r</i>	0,3	0,2	-0,2	0,4	0,3	0,2	1		
		<i>p</i>	0,0001			0,000002					
	fin	<i>r</i>	0,2	0,1	0,1	0,5	0,2	0,2	0,97	1	
		<i>p</i>		0,00004			0,0002		0,01		
	post	<i>r</i>	0,1	0,003	-0,001	0,4	0,1	0,2	0,95	0,95	1
		<i>p</i>			0,0003			0,00001	0,04		

eo= edad ósea; cort= cortical; dia=diámetro; in= inicio del tratamiento; fin= fin de tratamiento; post=1 año tras la supresión del mismo.

Tabla II Valores estadísticos del estudio longitudinal de un subgrupo de 18 pacientes

		<i>Edad ósea (años)</i>			<i>Cortical (mm/10)</i>			<i>diámetro (mm/10)</i>		
		<i>inicio</i>	<i>fin</i>	<i>post</i>	<i>inicio</i>	<i>fin</i>	<i>post</i>	<i>inicio</i>	<i>fin</i>	<i>post</i>
n		15	16	10	18	18	18	17	18	18
media		0,8	0,4	0,6	1,4	0,4	0,5	-0,6	-0,7	-0,9
ds		1,4	1	1,1	1,8	1,4	1,3	1,1	1,1	1

inicio= inicio del tratamiento; fin= fin del tratamiento; post= 1 año tras la supresión del tratamiento; n= número de casos; ds= desviación estándar.

servan aumentos significativos de la C, a pesar de que se ha liberado de nuevo el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Este hecho aparentemente contradictorio podría interpretarse como una situación de pubertad normal ya que, tras dos años y con una edad cronológica de 13, se habría alcanzado el pico normal de MO para esa edad. El pico de MO en la población aragonesa se produce a los 12 años en mujeres y a los 14 en varones (Ferrández A y cols. *Estudio Longitudinal del Crecimiento y Desarrollo de los Niños Aragoneses Sanos. En preparación*). El comportamiento del D es diferente. Se halla disminuido, modificándose poco bajo tratamiento; sin embargo, empeora muy significativamente tras la supresión. Esto podría explicarse ya que C y D son dos parámetros que indican fenómenos distintos. La C, al igual que la EO, reflejan la acción de los esteroides sexuales, fundamentalmente estradiol, con aposición cálcica por un lado y maduración ósea por el otro; el diámetro probablemente refleja fenómenos más complejos, fruto de la in-

terrelación de factores nutricionales, metabólicos, mecánicos y no sólo hormonales⁽⁶⁾.

La disminución tras supresión del tratamiento podría tener una explicación puramente fisiológica ya que sabemos que en mujeres normales suizas el diámetro disminuye a los 19 años⁽²⁴⁾ y los incrementos son mínimos en años precedentes. También se ha observado disminución de la DMO lumbar a los 17 años⁽²³⁾.

Conclusiones

El espesor de la cortical de los pacientes antes del tratamiento se halla claramente incrementado.

El tratamiento con a-LHRH disminuye el espesor de la C, que retorna a valores normales, y permanece estable 1 año tras finalizar el mismo.

El diámetro diafisario se halla disminuido y esta situación no mejora con el tratamiento.

El tratamiento con a-LHRH frena la edad ósea acelerada y este efecto perdura después de retirado el tratamiento.

El tratamiento con a-LHRH en pubertad precoz y pubertad adelantada disminuye la masa ósea y frena la maduración ósea, restituyéndolas a valores normales que persisten sin apenas modificación un año después de finalizado el tratamiento.

Esta pérdida de masa ósea, probablemente relacionada con la privación estrogénica, requiere un seguimiento por el método aquí señalado u otros, y la toma de medidas adecuadas para evitarlo o contrarrestarlo.

Bibliografía

- 1 Rosen CJ, Kerland ES, Vereault D, y cols. Association between Insulin Growth Factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:2286-2290.
- 2 Garnero P, Borel O, Grant SF, Ralston SH, Delmas PD. Collagen I alpha 1 Sp1 polymorfism, bone mass and bone turnover in healthy French premenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1998; **13**:813-817.
- 3 Willing M, Soves M, Aron D, y cols. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res* 1998; **13**:695-705.
- 4 Howard G, Nguyen T, Morrison N, y cols. Genetic influences in bone density: physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**:2800-2805.
- 5 Morrison NA, Qi JC, Tokita A, y cols. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; **37**:284-287.
- 6 Schönau E, Werhahn E, Schiedermaier U y cols. Influence of muscle strength on bone strength during childhood and adolescence. *Horm Res* 1996; **45**(Suppl 1):63-66.
- 7 Matkovic V, Tomislav J, Wardlaw GM y cols. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional Model. *J Clin Invest* 1994; **93**:799-808.
- 8 Martin AD, Bayley DA, McKay HA y cols. Bone mineral and calcium accretion during puberty. *Am J Clin Nutr* 1997; **66**: 611-615.
- 9 Mohan S, Baylink D.J. Insulin-like growth factor system components and the coupling of bone formation to resorption. *Horm Res* 1996; **45**(suppl 1):59-62.
- 10 Mac Gillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach M, Smith EP. Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover. Lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm Res* 1998; **49** Suppl 1:2-8.
- 11 Carrascosa A, del Río L, Gussinye, Yeste D. Densidad mineral ósea en niños y adolescentes. Patrones de la normalidad. Relación con el crecimiento. *An Esp Pediatr* 1993; **38** S53:28.
- 12 Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**:555-563.
- 13 Dhuper S, Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox R. Effects of hormonal status on bone density in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**:1083-1088.
- 14 Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**:3689-3698.
- 15 Ruiz-Echarri M, Ferrández Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Cáncer, E. Evaluation of bone mass on X-rays of the left hand and wrist with a magnifying glass. En: Schönau E, ed. Paediatric Osteology. New Developments in Diagnostics and Therapy. Elsevier Science B.V. 1996; International Congress Series N° 1105: 181-190.
- 16 Barr DGD. Bone deficiency in Turner's Syndrome measured by metacarpals dimensions. *Arch Dis Child* 1974; **49**:821-822.
- 17 Park E: Cortical bone measurements in Turner's Syndrome. *Am J Phys Anthropol* 1997; **46**:455-462.
- 18 Rubin KR. Osteoporosis in Turner Syndrome. En: Rosenfeld RG, Grumbach M, eds. Turner Syndrome. New York: Marcel Decker 1990: 301-307.
- 19 Sagesse G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Sex steroids and the acquisition of bone mass. *Horm Res* 1997; Suppl 5:65-71.
- 20 Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, y cols. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; **241**: 84-86.
- 21 Sahito H, Yanaihara T. Steroid formation in osteoblast-like cells. *J Int Med Res* 1998; **26**:1-12.
- 22 Ferrández A, Rueda C, Ruiz-Echarri M, Mayayo E, Labena C, Puga B. Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo de los niños aragoneses sanos desde el nacimiento. Datos de 0 a 12 años. Gobierno de Aragón. Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo, ed. 1996: 1-22.
- 23 Theintz G, Buchs B, Rizzoli R y cols. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**:1060-1065.
- 24 Ruiz-Echarri M, Puyuelo P, Villanueva MC y cols. Cortical thickness and metacarpal diameter of normal swiss children from 12 to 20 years old. VIth International Congress of Auxology. Madrid 1991: 88.
- 25 Yturriaga Matarranz R, Roldán Martín B. Adelanto puberal. En: Ferrández Longás A, Pombo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matarranz R. Algoritmos diagnóstico terapéuticos en endocrinología pediátrica. Madrid: Semfar 1997: 363.
- 26 Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenic perspective. En: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML eds. Control of the onset of puberty. Baltimore; Williams and Wilkins 1990; 1-68.
- 27 Rodríguez-Hierro F. Patología de la pubertad. En: Cruz Hernández M, ed. Tratado de Pediatría, 7ª edición. Barcelona: Espaxs 1994: 441.
- 28 Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss boys. Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediat Acta* 1983; **38**:211-228 y 229-243.
- 29 Ferrández A, Rueda C, Labena C, Ruiz-Echarri M. Iatrogenia y pubertad. *An Esp Pediatr*. Libro de Actas 1996; **80**:16-17.
- 30 Kappy MS, Gannong CS. Advances in the treatment of precocious puberty. *Adv Pediatr* 1994; **41**:223-261.
- 31 Verroti A, Chiarelli F, Montanaro AF, Morgese G. Bone mineral content in girls with precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog. *Gynecol Endocrinol* 1995; **9**:277-281.
- 32 Neely EK, Bachrach LK, Hintz RL y cols. Bone mineral density during treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; **127**:819-822.
- 33 Sagesse G, Bertelloni S, Baroncelli GT, Battini R, Franchi G. Reduction

- of bone density: an effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1993; **152**:717-720.
- 34 Revilla R, Revilla M, Hernández ER, Villa LF, Varela L, Rico H. Evidence that the loss of bone mass induced by GnRH agonists is not totally recovered. *Maturitas* 1995; **22**:145-150.
- 35 Bonnard GD. Cortical thickness and diaphyseal diameter of the metacarpal bones from the age of three months to eleven years. *Helvetica Paediatrica Acta* 1968; **5**:445-463.
- 36 Boot AM, Engels MAMJ, Mul D, de Muink Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density in children with central precocious and early puberty (CPP) during treatment with GnRH agonist. *Horm Res* 1997; **48**(suppl 2):18.