

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA. INSTITUTO DE CIENCIAS
BASICAS Y PRECLINICAS VICTORIA DE GIRON DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLOGICAS. UNIDAD
DOCENTE No. 3

Efectos de la sobredosis de hormonas sexuales sobre el crecimiento del hueso fémur en ratas

Por los Dres.:

CLARA SILVIA LOYNAZ FERNANDEZ, FELIX COMPANIONI LANDIN

Loynaz Fernández, C. S.; F. Companioni Landín. *Efectos de la sobredosis de hormonas sexuales sobre el crecimiento del hueso fémur en ratas.*

Teniendo en cuenta la importancia que tiene para el crecimiento y desarrollo del esqueleto la regulación del equilibrio hormonal es que nos hemos propuesto conocer cómo se afecta el crecimiento del hueso fémur con sobredosis de estrógenos y testosterona: así como si existen diferencias en el crecimiento del fémur ante la administración de hormonas sexuales de acuerdo con el sexo. Para este trabajo se utilizaron 380 ratas albinas RN de las cuales a dos grupos de 140 animales se les suministró por vía intraperitoneal estrógenos y testosterona respectivamente los días 2, 4, 6, 8, 10. Los animales fueron sacrificados a los 10, 20, 30, 40, 50 y 60 días de edad. En nuestros resultados se observa que las ratas inyectadas con sobredosis de hormonas sexuales presentan una disminución del crecimiento del hueso fémur, diámetro transversal del tercio medio y de las epífisis. Así como se observó que el crecimiento se ve más afectado en los animales que recibieron sobredosis de la hormona sexual correspondiente a su sexo.

INTRODUCCION

El estudio de las anomalías del crecimiento humano ha sido uno de los aspectos más interesantes que ha preocupado desde pasadas décadas, tanto a los investigadores, como a la clínica médica en general. Sin embargo, en este campo se han alcanzado los logros más importantes en los últimos años, lo que ha permitido desentrañar múltiples mecanismos fundamentales que actúan retardando o favoreciendo este importante proceso orgánico.

* Especialista de I grado en anatomía humana, profesor instructor del ICBP Victoria de Girón.

** Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Facultad de estomatología.

En el control del crecimiento humano obra una gran variedad de fenómenos interactuando entre sí, destacándose quizás en primer plano un conjunto de fuerzas genéticas propias de la especie, de la raza, de la familia, o del individuo, ejerciendo junto a ellas un papel importante la acción coordinada de varias glándulas endocrinas.

Además diversos factores exógenos pueden alterar el curso normal del crecimiento, pudiéndose citar factores de diversas índoles, tales como la actividad motora,¹⁷ nutricionales,^{4,1} ambientales,⁵ geográficas¹ entre otros.

Son sin dudas dentro de los factores que influyen en el crecimiento, los factores endocrinos un pilar importante en esta regulación. Los trabajos realizados en el campo de la endocrinología han permitido tener un conocimiento más preciso de la función de estos agentes en dicho control.

Desde los primeros años de este siglo se conocen trabajos sobre esta regulación destacándose entre otros, los de *Hatai y Donaiso*⁷ donde se ponen de manifiesto los efectos de la castración sobre el crecimiento óseo.³

Posteriormente se han realizado estudios donde se analizan los efectos de la gonadectomía sobre el crecimiento corporal y el peso de los órganos en ratas albinas,¹⁻¹¹ y sobre la influencia del déficit hormonal en la reparación de la fractura ósea en ratas.¹² Los efectos generales de estas hormonas sobre la estructura ósea han sido objeto de estudio de diversos autores,^{8,3} y se aportan datos sobre robusticidad del hueso, la longitud, y peso de los animales, y la densidad y resistencia ósea producto de la osteoporosis en ratas castradas.

Por otra parte, en nuestro país,^{14,15} se han llevado a cabo importantes estudios para conocer cómo se producen las diferentes alteraciones en el crecimiento de los huesos en pacientes afectados de diversas patologías donde se detectaban déficit en algunos casos, o aumentos en otros, de las hormonas sexuales.

Respecto a las investigaciones realizadas en nuestro medio utilizando sobredosis de hormonas sexuales,^{16,17} se han detectado afectaciones en las mediciones de la longitud del fémur, así como, de la medición cóndilo incisal y de la altura de la rama mandibular respectivamente en animales de experimentación sometidos a sobredosis de estrógenos.

Basado en lo antes planteado por diversos autores, en la importancia que se le adjudican a las acciones de dichas hormonas como capaces de producir alteraciones sustanciales sobre el proceso de crecimiento, y con el fin de ampliar los conocimientos existentes sobre la materia que puedan ser utilizados en definitiva, para lograr un adecuado control del crecimiento humano, nos hemos visto estimulados a estudiar el efecto de la sobredosis de las hormonas sexuales estrógenas y testosterona sobre el hueso fémur en ratas albinas de ambos sexos, proponiéndose para nuestro trabajo los siguientes objetivos:

1. Conocer como se afecta el crecimiento el hueso fémur en relación a los parámetros longitud, diámetro transversal del tercio medio de la diáfisis y diámetro transversal de la epífisis.
2. Determinar si existen diferencias en el crecimiento del fémur ante la administración de hormonas sexuales de acuerdo con el sexo.

MATERIAL Y METODOS

Para nuestro trabajo se utilizaron 380 ratas albinas RN procedentes del vivario del ICPB Victoria de Girón. Las mismas se dividieron de la siguiente manera:

Un primer grupo de 140 animales formado por 70 hembras y 70 machos se utilizó como grupo control.

A un segundo grupo constituido por 120 ratas (60 hembras y 60 machos) se le administró propionato de testosterona al 25% diluido en glicerina a razón de $0,1\text{mg/kg}$ de peso corporal por vía intraperitoneal los días

2, 4, 6, 8, 10 de edad. Para esto se procedió previamente a pesar los animales con una balanza de plato de fabricación soviética con una precisión del gramo y realizar el cálculo de medicamentos a inyectar. Posteriormente se realizó desinfección del área y se inyectó a los animales utilizando una jeringuilla de insulina y una aguja hipodérmica 22 de 0,5 pulg de longitud en la región abdominal inferior.

Al tercer grupo constituido por 120 ratas (60 hembras y 60 machos), previo pesaje de los animales y cálculo del medicamento a inyectar, se le administró estrógenos (4mg) diluido en glicerina, a razón de 1 mg/kg de peso corporal por vía intraperitoneal los días 2, 4, 6, 8 y 10 de edad procediéndose de igual forma que en el grupo anterior.

Los animales controles y experimentales se mantuvieron bajo un mismo régimen de cuidados higiénicos y de alimentación.

El sacrificio de los animales se realizó a las edades de RN, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 días para los grupos controles y de 10, 20, 30, 40, 50 y 60 días para los experimentales en número de 10 hembras y 10 machos para cada grupo.

Cada grupo fue sacrificado en la fecha previamente para ello señalada, los animales se introdujeron en una campana con atmósfera de cloroformo.

Una vez realizado el sacrificio se procedió a extraerle la piel a los animales y posteriormente los mismos fueron fijados en formalina al 10% y una vez fijados se desarticuló el miembro posterior a nivel de la articulación coxal, separándose el tejido blando y procediéndose a la limpieza del hueso fémur.

De ese hueso tubular largo se realizaron las siguientes mediciones:

- Longitud:
Distancia tomada desde la porción más alta del trocante mayor hasta el área intercondilar.
- Diámetro transversal de la diáfisis:
Distancia tomada transversalmente en el tercio medio de la diáfisis.
- Diámetro transversal de la epífisis proximal:
Distancia tomada transversalmente en la epífisis proximal (cabeza-cara lateral del trocánter mayor).
- Diámetro transversal de la epífisis distal:
Distancia tomada transversalmente entre el epicóndilo medial y lateral.

Todas las mediciones fueron realizadas con un pie de rey con apreciación de $0,01\text{ mm}$.

Los datos obtenidos se recogerán en los modelos confeccionados al efecto. Los mismos se compararon por el test no paramétrico de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Los resultados de las mediciones realizadas sobre el sexo masculino se muestran en los cuadros del I al IV, en ellos se observa:

En relación a los parámetros estudiados, longitud, diámetro transverso del tercio medio de la diáfisis y diámetro transverso de las epífisis, se detectan en todos ellos que existen diferencias significativas entre los grupos experimentales y controles en todas las edades analizadas con un crecimiento menor en los experimentales con respecto a los controles.

CUADRO I

RESULTADOS OBTENIDOS DE LA LONGITUD DEL FEMUR EN RATAS MASCULINAS
A LAS EDADES ESTABLECIDAS EN mm

Edad	Control		Estrógenos		Testosterona		$\alpha < 0,005$
	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	
RN	6,56	0,66					
10 días	12,55	0,56	10,6	0,54	11,28	0,35	AB
20 días	15,97	0,38	15,74	0,63	15,45	0,35	AB
30 días	22,04	0,71	19,40	0,61	20,03	0,89	ABC
40 días	25,40	0,83	24,30	0,40	23,98	0,68	AB
50 días	29,40	0,32	27,20	0,58	25,99	1,98	ABC
60 días	31,78	0,85	27,33	0,41	26,91	0,48	ABC

A = Control y estrógenos.
B = Control y testosterona.
C = Testosterona y estrógeno.

CUADRO II

RESULTADOS OBTENIDOS DEL DIAMETRO TRANSVERSO DEL TERCIO MEDIO DE LA
DIÁFISIS DEL FEMUR EN RATAS MASCULINAS A LAS EDADES ESTABLECIDAS EN mm

Edad	Control		Estrógenos		Testosterona		$\alpha < 0,05$
	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	
RN	0,74	0,22					
10 días	1,70	0,26	1,48	0,16	1,43	0,15	AB
20 días	1,96	0,12	1,79	0,09	1,76	0,25	ABC
30 días	2,73	0,11	2,43	0,14	2,66	0,12	ABC
40 días	2,78	0,37	2,71	0,12	2,59	0,16	ABC
50 días	3,40	0,12	2,91	0,17	2,80	0,29	ABC
60 días	3,60	0,19	3,00	0,27	2,90	0,17	AB

A = Control y estrógenos.
B = Control y testosterona.
C = Testosterona y estrógeno.

CUADRO III

RESULTADOS OBTENIDOS DEL DIAMETRO TRANSVERSO DE LA EPIFISIS PROXIMAL DEL FEMUR EN RATAS MASCULINAS A LAS EDADES ESTABLECIDAS EN mm

Edad	Control		Estrógenos		Testosterona		$\alpha < 0.05$
	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	
RN	1,65	0,16					
10 días	3,54	0,37	3,10	0,57	3,25	0,12	AB
20 días	4,26	0,11	4,10	0,26	4,11	0,46	B
30 días	5,71	0,32	5,14	0,28	5,16	0,39	AB
40 días	6,43	0,20	6,36	0,19	5,98	0,18	ABC
50 días	7,15	0,14	6,61	0,33	6,46	0,28	AB
60 días	8,07	0,67	6,68	0,19	6,50	0,22	AB

A = Control y estrógenos.

B = Control y testosterona.

C = Testosterona y estrógeno.

CUADRO IV

RESULTADOS OBTENIDOS DEL DIAMETRO TRANSVERSO DE LA EPIFISIS DISTAL DEL FEMUR EN RATAS MASCULINAS A LAS EDADES ESTABLECIDAS EN (mm)

Edad	Control		Estrógenos		Testosterona		$\alpha < 0.05$
	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	
RN	1,75	0,27					
10 días	3,88	0,35	3,02	0,27	3,11	0,25	AB
20 días	4,69	0,30	4,66	0,09	4,41	0,27	ABC
30 días	5,11	0,18	5,36	0,25	5,30	0,27	AB
40 días	6,20	0,23	5,44	0,18	5,39	0,23	AB
50 días	6,63	0,17	6,05	0,20	5,89	0,44	ABC
60 días	6,78	0,51	6,18	0,15	6,08	0,28	ABC

A = Control y estrógenos.

B = Control y testosterona.

C = Testosterona y estrógeno.

Sin embargo, al comparar los grupos experimentales entre sí se constata que en todas las mediciones realizadas sobre el hueso fémur en este sexo fueron significativamente menores en el grupo experimental testosterona sobre el grupo estrógeno predominantemente.

La edad más crítica al comparar los grupos experimentales entre sí resultó ser la de 30 días. Los resultados obtenidos de las mediciones realizadas sobre el mismo hueso tubular largo en el sexo femenino se muestran en los cuadros del V al VIII.

CUADRO V

RESULTADOS OBTENIDOS DE LA LONGITUD DEL FEMUR EN RATAS FEMENINAS A LAS ESTABLECIDAS EN (mm)

Edad	Control		Estrógenos		Testosterona		$\alpha < 0,05$
	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	
RN	5,74	0,29					
10 días	12,03	0,44	10,98	0,33	11,13	0,39	AB
20 días	15,95	0,24	15,24	0,55	15,51	0,52	AB
30 días	21,48	0,91	19,33	0,35	21,30	0,11	ABC
40 días	24,99	0,89	23,72	0,92	23,21	0,66	AB
50 días	28,38	0,61	26,66	0,77	26,73	0,64	AB
60 días	29,26	1,08	26,77	1,15	26,77	0,71	AB

A = Control y estrógenos.
 B = Control y testosterona.
 C = Testosterona y estrógeno.

CUADRO VI

RESULTADOS OBTENIDOS DEL DIAMETRO DEL TERCIO MEDIO DE LA DIAFISIS DEL FEMUR EN LAS RATAS FEMENINAS A LAS EDADES ESTABLECIDAS EN (mm)

Edad	Control		Estrógenos		Testosterona		$\alpha < 0,05$
	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	
RN	0,84	0,05					
10 días	1,56	0,24	1,54	0,18	1,40	0,16	AB
20 días	2,17	0,13	1,96	0,18	2,14	0,24	AC
30 días	2,80	0,19	2,34	0,11	2,77	0,08	ABC
40 días	2,99	0,09	2,80	0,16	2,83	0,07	ABC
50 días	3,04	0,17	2,98	0,21	2,97	0,19	AB
60 días	3,26	0,16	3,01	0,24	3,21	0,26	AB

A = Control y estrógenos.
 B = Control y testosterona.
 C = Testosterona y estrógeno.

En este sexo se obtienen las mismas mediciones que se relizaron en el sexo masculino, es decir longitud, diámetro transverso del tercio medio de la diáfisis, y diámetro transverso de las epífisis. Los resultados de este análisis muestran que en todas las mediciones existen diferencias significativas a todas las edades estudiadas con una disminución mayor en el grupo experimental con respecto al control igual que sucedió en el sexo masculino.

Al comparar los grupos experimentales entre si en los mismos cuadros se constata que existe una disminución significativa del grupo experimental inyectado con estrógenos predominantemente en el caso de este sexo.

CUADRO VII

RESULTADOS OBTENIDOS DEL DIAMETRO TRANSVERSO DE LA EXTREMIDAD DISTAL DEL FEMUR EN RATAS FEMENINAS A LAS EDADES ESTABLECIDAS EN (mm)

Edad	Control		Estrógenos		Testosterona		$\alpha < 0,05$
	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	
RN	1,55	0,18					
10 días	3,81	0,09	3,08	0,40	3,34	0,26	AB
20 días	4,78	0,23	4,52	0,17	4,45	0,38	AB
30 días	5,64	0,19	4,90	0,25	5,60	0,11	AC
40 días	5,76	0,23	5,48	0,18	5,79	0,13	AB
50 días	6,11	0,17	5,97	0,32	5,95	0,30	AB
60 días	6,22	0,38	5,98	0,35	6,02	0,36	ABC

A = Control y estrógenos.
 B = Control y testosterona.
 C = Testosterona y estrógeno.

CUADRO VIII

RESULTADOS OBTENIDOS DEL DIAMETRO TRANSVERSO DE LA EPIFISIS PROXIMAL DEL FEMUR EN LAS RATAS FEMENINAS A LAS EDADES ESTABLECIDAS EN (mm)

Edad	Control		Estrógenos		Testosterona		$\alpha < 0,05$
	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	\bar{x}	\bar{S}	
RN	1,43	0,17					
10 días	3,64	0,20	3,12	0,32	3,20	0,19	AB
20 días	4,44	0,21	4,29	0,26	4,31	0,40	AB
30 días	5,52	0,16	4,93	0,16	5,05	0,27	ABC
40 días	6,20	0,22	6,07	0,22	6,04	0,15	AB
50 días	6,76	0,15	6,41	0,38	6,45	0,27	AB
60 días	6,86	0,37	6,45	0,42	6,50	0,25	AB

A = Control y estrógenos.
 B = Control y testosterona.
 C = Testosterona y estrógeno.

La edad más crítica para este hueso en el sexo femenino fue la edad de 30 días de edad, igualmente que en el caso anterior.

DISCUSION

En nuestro trabajo se observa que en grupos de ratas que han recibido una sobredosis de hormonas sexuales, estrógenos y testosterona de manera repetida en días alternos hasta los 10 días de edad se caracterizan por una afectación general del crecimiento del hueso fémur

Estos resultados discrepan de los obtenidos por *Penny*¹⁸ en su trabajo, el cual describe, refiriéndose a la pubertad precoz, que por acción excesiva de la testosterona se produce crecimiento longitudinal acelerado y maduración esquelética a una edad más temprana que cuando esto suele ocurrir. Sin embargo, *Lewis*¹⁹ plantea al evaluar la evolución clínica de niños con aumento de la secreción de testosterona y estrógenos señala que los mismos producen disminución de la talla corporal.

Asimismo, *Acosta*¹⁵ señala que en los niños tratados indiscriminadamente con andrógenos se produce, aceleración de la maduración ósea y cierre de las epífisis.

Nuestros resultados nos inducen a aceptar el señalamiento de *Lullman y Kuschinsky*²⁰ de que el aumento de las hormonas sexuales en el organismo produce una inhibición de la secreción de la somatotrofinas y de la hormona tirotrópica elaborada por el lóbulo anterior de la hipófisis. *Dexeus*,²¹ lo cual se manifiesta en una disminución de la velocidad de crecimiento del esqueleto. Se ha demostrado por *Shansoni y Companioni*,¹⁷ disminución del crecimiento mandibular en ratas con sobredosis de hormonas sexuales, resultados éstos que apoyan los de nuestro trabajo.

El resultado obtenido en el hueso fémur al comparar los grupos experimentales entre sí, se observa que cada una de estas hormonas testosterona y estrógenos, actúan con una mayor intensidad sobre el sexo en el cual normalmente ejercen su acción.

Es decir, los estrógenos producen una mayor afectación sobre las mediciones en el sexo femenino mientras que la testosterona lo hace sobre el sexo masculino.

Este hecho de que cada hormona actúe más intensamente, de forma selectiva, sobre el sexo donde ella habitualmente lo hace en parte es explicable al hecho de que, además de la inhibición señalada anteriormente existe el mecanismo de acción de las hormonas señalado por *Williams*,²² donde plantea "el mecanismo de acción de una hormona es la forma en que se produce la acción recíproca entre la hormona y su receptor".

Como es de suponer, cada hormona actuará más intensamente sobre su sexo por la existencia en los mismos de una cantidad más abundante de receptores específicos, efecto que se suma al inhibitorio del lóbulo anterior de la hipófisis.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo nos permite arribar a las siguientes conclusiones:

- 1— Se produce una disminución del crecimiento del hueso fémur.
- 2 El crecimiento del hueso fémur se encuentra afectado en mayor grado

en los animales que recibieron la sobredosis de hormona sexual correspondiente a su sexo.

Es decir, testosterona en el sexo masculino y estrógenos en el sexo femenino.

R.C.M.
MARZO, 1985

SUMMARY

Loynaz Fernández, C. S.; F. Companioni Landin. *Effects of sex hormones overdosage on growth of femoral bone in rats.*

According to importance of regulation of hormonal equilibrium for growth and development of skeleton, our proposal is to learn about growing affectation of femoral bone by estrogens and testosterone overdosage, as well as whether or not differences in femoral growth exist if sex hormones are administered according to sex. A total of 380 RN albino rats were used to carry on this work. Intraperitoneal estrogens and testosterone were administered to two groups, 140 rats each one, during days 2, 4, 6, 8 and 10. The animals were killed when they were 10, 20, 30, 40, 50 and 60 day-old. In our results was observed that those rats injected with sex hormone overdosage show decrement of femoral growth, médium third transverse diameter and epiphysis. It was also observed that growth is most affected in animals with overdosage of sex hormone corresponding to their own sex.

RÉSUMÉ

Loynaz Fernández. C. S.; F. Companioni Landin. *Effets du surdosage d'hormones sexuelles sur la croissance de l'os fémur chez des rats.*

Etant donné l'importance de la régulation de l'équilibre hormonal pour la croissance et le développement du squelette, nous sommes proposés de connaître les effets du surdosage d'oestrogènes et de testostérone sur la croissance de l'os fémur, et s'il existe des différences dans la croissance du fémur suivant le sexe après l'administration d'hormones sexuelles. L'étude a porté sur 380 rats albinos RN; deux groupes de 140 animaux chacun ont reçu, par voie intrapéritonéale, des oestrogènes et de la testostérone, respectivement, au 2e, 4e, 6e, 8e, et 10e jour. Les animaux ont été sacrifiés à l'âge de 10, 20, 30, 40, 50 et 60 jours. Les résultats montrent que les rats injectés avec surdosage d'hormones sexuelles, présentent une diminution de la croissance de l'os fémur, du diamètre transverse du tiers médian et des épiphyses. Il a été observé que l'atteinte de la croissance est plus marquée chez les animaux qui avaient reçu un surdosage de l'hormone sexuelle correspondant à leur sexe.

BIBLIOGRAFIA

1. Roberts. D. F.: Genetics of growth. Br Med Bull 37: 239, 1981.
2. Scheck, C. C. et al.: The effects of immobility on long bone remodelling in the rhesus monkey. Hosp Med J 23: 116, 1975.
3. Francis, C. G.: Factors influencing appearance of centers of ossification during early childhood. Am J Dis Child 57: 817, 1939.
4. Lavelle, C. L.: The ramus of the mandible between Anglo-Saxon and nineteenth century period. Acta Anat 89: 80, 1974.
5. Leist. N. N.: Odontologische befunde bei geraden von inragridetotum met roemthlen stomatol. 24: 448, 1926.
6. Miklashevshaya. N. N.: The effect of climatic factor in growth processes in man cell. Anthropol 3: 174, 1979.
7. Hatai y Donalson: En Martínez: Efectos de la castración sobre el crecimiento del hueso fémur y húmero de la rata albina. Tesis de especialización, 1981.
8. Reisenfeld, A. A.: Endocrino control of skeletal robusticity. Acta Anat 91, 1974.
9. Freudenberger, C. B. et al.: The effect of spaying on body growth and organ weights of the albino rat. Endocrinology 19, 1935.
10. Freudenberger. C. B. et al.: Summary of data for the effect of ovariectomy on body growth and organ weights of the young albino rat. Amer J Anat 62: 1, 1937.
11. Holt, H. et al.: The effect of gonadectomy on body structure and body weight in albino rats. Amer J Physiol 114: 3, 1937.
12. Beresford, W. A.: The influence of castration on fracture repair in the femoral bone of the rat. J Anat 112: 1, 1972.

13. *fiisenfeld. A.*: Endocrine and biochemical control of cranlofacial growht An experimental study. Hum Biol 46: 3, 1975.
14. *Cabrera, E et al.*: Antropometría en el hipogonadismo femenino orepuberal. Actúa- lidades en Endocrinología 4: 4, 1980.
15. *Acosta, M. et al.*: Normas de tratamiento y diagnóstico en Endocrinología y metabo- lismo. Actualidad en Endocrinología 5: 8, 1981.
16. *Companioni, F. A. y C. S. Loynaz*: Efectos de la sobredosis de hormona sexual es- trogena sobre el hueso fémur en ratas de 50 días de edad. III Jornada Científica Pedagógica U. D. 3 ICBP. Victoria de Girón.
17. *Shansoni, A. fi. y F. A. Companioni*: Crecimiento mandibular y dental en ratas con sobredosis de estrógenos. Jorn. XX Aniv. ICBP. Vítoria de Girón. Jorn. Nac. de Ciencias Morfológicas. Resumen 37, 1982.
18. *Penny, fi.*: Testículo. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Endocrinología pediátrica 1: 109, 1979.
19. *Lewis, B. et al.*: Clinical evaluation of pituitary adenomas. Post graduate. Medice 68- 155, 1980.
20. *Kschinsky, G. y H. Lullman*: Manual de farmacología. Instituto Cubano del Libro, Habana 1967. P. 215.
21. *Dexeus, J. N.*: Obstetricia y ginecología. Instituto Cubano del Libro, Habana 1974 P 43.
22. *Williams, fi.*: Tratado de endocrinología. Ed. Salvat. Tercera ed. Madrid, 1973. P. 465

Recibido: 13 de octubre de 1983

Aprobado: 20 de diciembre de 1983

Dra. *Clara Silvia Loynaz Fernández*

ICBP "Victoria de

Girón" 31 y 114.

Marianao. Ciudad

de La Habana