

Hormonas hipotalámicas hipofisotrópicas: Su trascendencia en la medicina contemporánea

I. LA CONTRIBUCION DE LAS HORMONAS HIPOTALAMICAS AL DESARROLLO DE LA NEUROENDOCRINOLOGIA

JUAN MANUEL MALACARA*

Aislamiento e identificación de las hormonas hipotalámicas

La primera hormona hipotalámica fue descrita en 1969, año en que dos grupos de trabajo identificaron la hormona liberadora de la tirotropina o TRH.^{1,2} Desde que en 1945 Harris formalizó la hipótesis del quimiotransmisor vascular,³ la neuroendocrinología se había conformado como un sistema con características comunes, tanto del sistema nervioso central, formado por células excitables que conducen estímulos eléctricos y se comunican por medio de neurotransmisores, como de las glándulas de secreción

interna, que son igualmente excitables pero que se comunican por medio de hormonas.

El concepto de neurosecreción se estableció a partir del modelo del sistema hipotálamo-hipófisis posterior, gracias a los trabajos de Scharrer, Palay y Bern,⁴ quienes identificaron las neuronas que son capaces de sintetizar, transportar al través de los axones y liberar el material de neurosecreción. Se acepta que este material está formado por la hormona misma, sus precursores y su transportador (las neurofisinas).⁵

El control de la hipófisis anterior se cimentó en estudios anatómicos y fisiológicos. Las investigaciones clásicas informan de lesiones localizadas en diversas estructuras diencefálicas y sus aferentes nerviosos, de estimulaciones, de transplantes de la hipófisis anterior y de sección del tallo hipofisario. Esto documentó ampliamente el control del hipotálamo sobre cada una de las hormonas de la *pars distalis*, y en cada caso se encontró una influencia de tipo estimulatorio, excepto para la prolactina, en la que se mostraba influencia inhibitoria.⁶

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 8 de junio de 1983.

* Académico numerario. Facultad de Medicina de León. Instituto de Investigaciones Médicas. Universidad de Guanajuato.

La caracterización química del tripéptido TRH permitió explicar el control hipotalámico de la liberación de tirotropina, aunque también se mostró capaz de liberar prolactina.⁷ Dos años después se identificó la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LRH), que también era capaz de liberar hormona estimulante del folículo (FSH). La identificación de un factor liberador propio de FSH no ha tenido éxito y hasta el momento se acepta que la liberación del FSH se explica solamente por el LRH.⁸

En 1973, después de infructuosos intentos por aislar la hormona liberadora de la hormona de crecimiento, el grupo de Guillemin⁹ comunicó la identificación del factor inhibidor de la liberación de la hormona de crecimiento al que denominó somatostatina. Esta hormona modificó extensamente el concepto de la neuroendocrinología, porque al ser identificada también en el páncreas¹⁰ y en otras glándulas, permitió proponer la existencia de células neuroendocrinas en sitios distantes del hipotálamo, y al describirse su efecto inhibitorio sobre otros sistemas hormonales como la tirotropina, la insulina, el glucagon y la gastrina, se cuestionó la especificidad del órgano meta para las hormonas.

En los años posteriores se identificaron sustancias del sistema opioide endógeno (endorfinas).¹¹ El principal impacto de estas sustancias en la neuroendocrinología fue el hallazgo de un precursor común para corticotropina (ACTH), hormona estimulante de los melanocitos (MSH), y las endorfinas, que resultó ser un péptido de 31 000 daltons, que contiene la β lipotropina, siendo este compuesto el precursor en cuestión.

Hasta 1981 fue cuando se avanzó en el descubrimiento de un nuevo péptido hipotalámico, al describirse la estructura química del factor liberador de corticotropina (CRF),¹² el que contiene 41 aminoácidos y en 1982, a partir de un tumor pancreático extirpado a un paciente acromegálico, se aisló un péptido de 40 aminoácidos capaz de liberar hormona de crecimiento. Esta sustancia se conoce como *hGRF* o *somatocrina*,¹³ pero falta por demostrarse su identidad con la hormona hipotalámica.

Respecto a la secreción de prolactina, el factor inhibidor de la misma (PIF), que explica la influencia inhibitoria del hipotálamo, fue atribuida a la dopamina¹⁴ por Mc Leod, pero al transcurrir del tiempo se consolida la proposición de que se trata del auténtico PIF, al demostrarse que su secreción se correlaciona con las variaciones en la secreción de prolactina;¹⁵ esta constituye la primera excepción de la regla de que las hormonas hipotalámicas son péptidos. También se ha propuesto otro factor liberador de prolactina, además de la TRH, al cual no se atribuye un papel fisiológico en la liberación de prolactina; se ha encontrado a la vez que el VIP (péptido intestinal vasoactivo), la PHI (sustancia P) y las endorfinas poseen efecto liberador sobre la prolactina si bien sólo a la primera se le adjudica un posible papel fisiológico;¹⁶ tal vez la acción simultá-

nea de varias sustancias explique esta actividad biológica.¹⁷

Localización de las hormonas hipotalámicas

Las hormonas hipotalámicas se encuentran en pequeñas poblaciones de neuronas cuyos axones se dirigen a la eminencia media; pero su localización no ocurre únicamente en el hipotálamo, lo que sugiere que posean otras funciones, además de su efecto hipofisiotrófico. El significado biológico y embriológico de este sistema hormonal disperso en sitios variados del organismo es tema para interesantes especulaciones.

La LRH se localiza en el hipotálamo en dos sitios principales: en la eminencia media, a concentraciones elevadas y en menor cuantía, en el núcleo arqueado ventromedial. Otro sitio diencefálico es la región preóptica, en el extremo ventral del tercer ventrículo. La hormona también se ha localizado en sitios extradiencefálicos: la comisura anterior, la habénula y el mesencéfalo.¹⁸ También en la placenta se ha identificado una sustancia que presumiblemente es LRH,¹⁹ y una sustancia parecida a LRH en las células de Sertoli del testículo.²⁰

La somatostatina se ha detectado en el sistema nervioso central y en la periferia. En el sistema nervioso su localización es mucho más amplia que la de la LRH: en la eminencia media, en los núcleos arqueado, ventromedial, periventricular, medio preóptico del hipotálamo, y además, en el área supraóptica, el órgano subcomisural y el área postrema, el *septum* y el tálamo. Otros sitios más remotos donde se ha localizado la somatostatina son la corteza cerebral, la hipófisis posterior, la sustancia gelatinosa, las astas dorsales de la médula espinal, la retina, la lámina propia intestinal, los ganglios del plexo mientérico, la glándula tiroides, el estómago y los islotes de Langerhans del páncreas.²¹ Esta localización ubicua de la somatostatina parece indicar una función biológica mucho más amplia que la de inhibir la liberación de la hormona del crecimiento.

Inicialmente, la localización de la TRH fue descrita como muy extensa en el sistema nervioso central; pero la interferencia inespecífica de algunas sustancias en el radioinmunoanálisis explica algunos hallazgos ahora refutados. Sólo se ha localizado la TRH en forma inequívoca en la eminencia media, los núcleos ventromediales, arqueado, dorsomedial y periventricular del hipotálamo, además del *septum* y el área preóptica;¹⁸ recientemente se ha identificado TRH en el páncreas.²² Los estudios iniciales han demostrado la localización del CRF en las vesículas densas de la eminencia media, en el tálamo, la amígdala, la corteza cerebral y otros sitios del sistema nervioso central, suponiéndose una amplia distribución de este compuesto.²³

Se acepta que las hormonas hipotalámicas se sintetizan en las neuronas donde han sido identificadas. La síntesis parece ocurrir por un mecanismo ribosomal, por lo que se supone que tiene lugar en el pericario neuronal. La somatostatina ha sido identificada en el pericario, pero LRH y TRH no se han localizado incontrovertiblemente en esa área, sino que su identificación se ha hecho en las fibras axonales y las terminales. Esto hace suponer que su síntesis ocurre en una forma inmunorreactiva diferente.

El descubrimiento de una molécula precursora común para las endorfinas, MSH y ACTH, que es la proopiomelanocortina,²⁴ que ocurre principalmente en las células del lóbulo intermedio de la hipófisis y en diferentes áreas del sistema nervioso,²⁵ sustenta la interesante perspectiva de que las neurohormonas se sintetizan en forma de un precursor de peso molecular mucho mayor (prohormonas y preprohormonas). Este concepto es válido para la somatostatina, que tiene un precursor de 28 aminoácidos (somatostatina-28) que interesantemente muestra actividad biológica sustancial, aunque ligeramente diferente a la somatostatina 14.²⁶ Esto permite especular sobre la posibilidad de que el compuesto de 28 aminoácidos sea la verdadera hormona y el de 14, un metabolito con actividad biológica importante. Recientemente se ha propuesto un precursor mayor de la somatostatina (116 residuos) a partir de un recombinante de ADN aislado de un somatostatino-ma pancreático.²⁷

Se ha comunicado la existencia de un precursor de LRH de peso molecular elevado (28 000), utilizando la traducción de un mensajero de ARN hipotalámico.²⁸ No existe evidencia de un posible precursor de TRH.

La complejidad de la capacidad biosintética de las células neuroendocrinas tiene otro aspecto ilustrativo al demostrar que la misma neurona es capaz de sintetizar más de un neuropéptido. TRH y hormona del crecimiento inmunorreactiva coexisten en la misma neurona.²⁹ La sustancia PHI (sustancia P con histidina e isoleucina en los extremos), el CRF y la encefalina también coexisten en la misma neurona.¹⁷ Otros ejemplos de la síntesis de varios neuropéptidos en la misma neurona establecen nuevos enigmas neuroendocrinos: ¿qué significado fisiológico tiene la liberación de diversos neuropéptidos en forma simultánea? ¿Existen mecanismos de inactivación intracelular para nulificar los efectos de un péptido cuya liberación no es requerida en una determinada situación fisiológica?

Mecanismos de liberación de las neurohormonas

La liberación de las hormonas hipotalámicas es regulada seguramente por neurotransmisores. La naturaleza de las mismas es variada y para ello se han

involucrado diversas aminas, péptidos y otros compuestos, como las prostaglandinas.

La liberación de LRH, al menos en los sistemas *in vitro* se estimula en presencia de dopamina, prostaglandinas y endorfinas.³⁰ *In vivo*, la norepinefrina parece también ejercer un efecto en el sistema. La melatonina y el 5-OH triptófano (5HT) ejercen probablemente un efecto inhibitorio.³¹

La presencia, tanto de un factor liberador como de un factor inhibitorio, complica la "disección" del efecto hipotalámico. En conjunto, la secreción de la hormona del crecimiento en respuesta a diversos estímulos es inhibida por el bloqueo α -adrenérgico y facilitada por el bloqueo β . Los receptores dopaminérgicos estimulan la liberación de la hormona, y los glucorreceptores antagonizan aquel receptor. Los agonistas de 5HT interfieren con la liberación de la somatotrofina en respuesta a la hipoglucemia.³² Un sistema tan complejo habla de la integración de señales muy diversas, tanto estimulatorias como inhibitorias, cuya diversa jerarquía explica una gran variedad de respuestas a los estímulos.

En cuanto a la secreción de ACTH, se ha encontrado que la norepinefrina inhibe su secreción en respuesta a estímulos aferentes suprahipotalámicos. Las drogas antiserotonérgicas, como la ciproheptadina, inhiben la secreción de ACTH. Los péptidos opioides también poseen efectos sobre la liberación de la hormona.³³ Algunos de estos han sido utilizados en la clínica para el control de la hiperfunción corticosuprarrenal. Para TRH se ha encontrado que la neurotransmisión noradrenérgica es el mecanismo de control más sólidamente demostrado.³⁴

Dinámica secretoria de las hormonas hipotalámicas

La secreción de las hormonas de la hipófisis anterior se hace de una manera pulsátil. Tal cosa se ha demostrado para corticotropina, somatotropina, prolactina, tirotropina y gonadotropinas.³⁵ Esta dinámica secretoria parece responder a una secreción pulsada de las hormonas hipotalámicas. Tal fenómeno tiene un enorme significado fisiológico, que modifica los conceptos de endocrinología por varios aspectos, ya que: 1. Indica una similitud con la liberación de los neurotransmisores, que se efectúa de una manera "cuántica" en un espacio de tiempo mayor; 2. implica que la regulación hormonal depende no sólo de los niveles hormonales (intensidad del estímulo) sino también de la frecuencia y amplitud del pulso; 3. sugiere que la secreción pulsátil es indispensable para que durante un estímulo no ocurra el agotamiento de los receptores por el proceso de regulación decreciente (*down regulation*).³⁶

La secreción intermitente de LRH es la que se ha documentado de una manera más adecuada: 1. Los registros de actividad multiunitaria de las neuronas de núcleo arqueado son sincrónicos en los "pulsos" de

hormona luteinizante; 2. la estimulación continua con LRH exógeno produce, después de una estimulación transitoria, la inhibición permanente, en tanto que la estimulación pulsátil es capaz de incrementar adecuadamente ambas gonadotropinas, a una frecuencia óptima que para el humano parece ser de un pulso cada 90 minutos; 3. la estimulación preferente de FSH respecto a LH parece depender de una particular frecuencia de estimulación.³⁷

La secreción intermitente de la hormona del crecimiento también ha sido ampliamente documentada,³⁵ y las descargas hormonales se pueden bloquear con la administración de somatostatina o con una lesión hipotalámica. El control dual de la hormona del crecimiento con somatostatina y GRF complica la comprensión del esquema de su secreción, pero la secreción intermitente no se explica por la somatostatina,³⁸ ya que su agotamiento por inmunización pasiva o por la administración de cisteamina no afecta las descargas de hormona del crecimiento.³⁹

Neuroendocrinología extrahipotalámica

La identificación de las hormonas hipotalámicas ha conducido a la identificación de áreas de localización de las mismas en otros sitios del organismo, y desde luego a la proposición de funciones en otras esferas no hipofisiotrópicas. Algunas de las funciones de este tipo han sido ampliamente demostradas, como por ejemplo el papel de la somatostatina en la inhibición de la secreción de la insulina y del glucagón, y por lo tanto debe ser incluida en el esquema de la regulación del metabolismo de los carbohidratos. Su distribución tan extensa en el sistema nervioso central y otras áreas endocrinas hace suponer un amplio papel como inhibidor de los potenciales de excitación nerviosa y secretorio, que debe ser estudiado con precisión en cada sistema.

La LRH localizada en el tejido gonadal y la placenta podría tener una función específica. Los efectos farmacológicos del LRH han sido revisados,⁴⁰ pero su papel fisiológico no ha sido establecido. Se ha propuesto que la LRH estimula la producción del activador del plasminógeno en las células de la granulosa,⁴² y que participa en una etapa crítica de la maduración de la célula de Sertoli en el testículo en desarrollo.⁴³

La identificación de cada vez mayor número de péptidos en las más variadas áreas del sistema nervioso central han permitido visualizar la "nueva endocrinología de la neurona",⁴⁰ en el sentido de que los quimiotransmisores pueden funcionar como hormonas o como transmisores sinápticos. Esta es la contribución más trascendente de las hormonas hipotalámicas, no sólo a la neuroendocrinología, sino a las neurociencias en general. En los nervios periféricos también participan los péptidos como la somatostatina, el VIP y el polipéptido pancreático.⁴¹ Esto obliga a una revisión de los conceptos de la transmisión nerviosa central y periférica.

En el sistema nervioso central se han identificado una gran variedad de hormonas proteicas: las hormonas de la hipófisis anterior, insulina, gastrina, colecistocinina, VIP, GIP (péptido inhibitorio gástrico), neurotensina, sustancia P y angiotensina. Para ellas se ha aventurado una posible función fisiológica, pero evidentemente es necesaria mayor documentación para proponer una hipótesis.

Las hormonas hipotalámicas en la circulación

Es evidente que las hormonas hipotalámicas pueden pasar a la circulación sistémica, al menos en cantidades mínimas, pero hay dudas acerca de la posibilidad de que esto posea alguna significancia fisiológica. La mayor parte de la somatostatina medible en la sangre periférica es de origen pancreático.⁴⁴ La LRH ha sido detectada tanto por bioensayo⁴⁵ como por radioinmunoanálisis,⁴⁶ si bien no todos los informes lo confirman.³⁰ Se ha comunicado la liberación de LRH inducida por estrógenos en mujeres normales.⁴⁷

Las hormonas hipotalámicas excepto la somatostatina, se inactivan en la periferia por proteólisis. Tanto TRH como LRH son destruidas por peptidasas específicas.⁴⁸ Este hecho, unido a su bajo peso molecular, hace que su vida metabólica sea muy corta.

REFERENCIAS

1. Boler, J.; Enzmann, F.; Folkers, K.; Bowers, C.Y. y Schally, A.V.: *The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamil-histidyl-proline amide*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 37:705, 1969.
2. Burgus, R. y Guillemin, R.: *Hypothalamic releasing factors*. Ann. Rev. Biochem. 39:449, 1970.
3. Harris, G.W.: *The functions of the pituitary stalk*. Bull. Johns Hopk. Hosp. 97:358, 1955.
4. Scharrer, E., y Scharrer, B.: *Hormones produced by neurosecretory cells*. Rec. Progr. Horm. Res. 10:183, 1954.
5. Sachs, H. y Takabatake, Y.: *Evidence for a precursor in vasopressin biosynthesis*. Endocrinology 75:943, 1974.
6. Schally, A.V.; Arimura, A. y Kastin, A.J.: *Hypothalamic*

- regulatory hormones. *Science* 179:341, 1973.
7. Tashjian, A.; Barowski, N. y Jensen, D.: *Thyrotropin-releasing hormone. Direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43:516, 1971.
8. Matsuo, M.; Baba, Y.; Nair, R.; Arimura, A. y Schally, A.V.: *Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43: 1334, 1971.
9. Brazeau, P. y Guillemin, R.: *Somatostatin: newcomer from the hypothalamus.* *New Engl. J. Med.* 290: 963, 1974.
10. Dubois, M.P.: *Immunoreactive somatostatin is present in discrete cells of the endocrine pancreas.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72: 1340, 1975.
11. Guillemin, R.; Ling, N. y Burgess, R.: *Endorphins. Hypothalamic and neurohypophyseal peptides with morphinomimetic activity. Isolation and primary structure of alpha-endorphin.* *Comp. Rend. Acad. Sci. Ser. D.* 282: 783, 1976.
12. Spiess, J.; Rivier, J.; Rivier, C. y Vale, W.: *Primary structure of corticotropin-releasing factor from ovine hypothalamus.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 6517, 1981.
13. Brazeau, P.; Ling, M.; Böhlen, P.; Esch, F.; Ying, S.H. y Guillemin, R.: *Growth hormone releasing factor, somatostatin, releases pituitary growth hormone in vitro.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* 79: 709, 1982.
14. McLeod, R.M.: *Regulation of prolactin secretion.* En: *Frontiers in neuroendocrinology.* Martini, L. y Ganong, W.F. (Eds.). Nueva York, Raven Press. 1976, vol. 4, p. 169.
15. Neill, J.D.: *Neuroendocrine regulation of prolactin secretion.* En *Op. cit.* en 14, vol. 6, p. 129.
16. Vijayan, E.; Sawson, W.; Said, S.I. y McCann, S.M.: *Vasoactive intestinal peptide: Evidence for a hypothalamic site of action to release growth hormone, luteinizing hormone and prolactin in conscious ovariectomized rats.* *Endocrinology* 104: 53, 1979.
17. Hökfelt, T.; Fahrenkrift, J.; Tatemoto, K.; Mutt, V.; Werner, S.; Hulting, A.L.; Terenius, L. y Chang, J.: *The PHI (PHI-27)/corticotropin-releasing factor/ enkephalin immunoreactive hypothalamic neuron: possible morphological basis for integrated control of prolactin, corticotropin and growth hormone secretion.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 895, 1983.
18. Brownstein, M.J.: *Distribution of hypothalamic peptides.* En: *Poly peptide hormones.* Beers, R.F. y Bassett, E.G. (Eds.). Nueva York, Raven Press. 1980, p. 193.
19. Siler-Khodr, T.M. y Khodr, G.S.: *Luteinizing hormone releasing factor content of the human placenta.* *Am. J. Obst. Gynecol.* 130: 216, 1978.
20. Sharpe, R.M.; Fraser, H.M.; Cooper, I. y Rommerts, F.F.G.: *Sertoli-Leydig cell communication via an LHRH-like factor.* *Nature* 290:785, 1981.
21. Arimura, A.; Sato, H.; Dupont, A.; Nishi, N. y Schally, A.V.: *Somatostatin: abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas.* *Science* 189: 1007, 1975.
22. Kawans, H.; Daikoku, S. y Saito, S.: *Location of thyrotropin-releasing hormone-like immunoreactivity in rat pancreas.* *Endocrinology* 112: 951, 1983.
23. Olschowa, J.A.; O'Donohue, T.L.; Mueller, G.P. y Jacobowitz, D.M.: *Hypothalamic and extrahypothalamic distribution of CRF-like immunoreactive neurons in the rat brain.* *Neuroendocrinology* 35: 305, 1982.
24. Eipper, B.A. y Mains, R.E.: *Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin/endorphin and related peptides.* *Endoc. Rev.* 1: 1, 1980.
25. Liotta, A.S.; Gildersleeve, D.; Brownstein, M.J. y Krieger, D.T.: *Biosynthesis in vitro of immunoreactive 31 000-dalton corticotropin/B-endorphin-like material by bovine hypothalamus.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76: 1448, 1979.
26. Esch, F.; Böhlen, P.; Ling, N.; Benoit, R.; Brazeau, P. y Guillemin, R.: *Primary structure of ovine hypothalamic somatostatin-28 and somatostatin-25.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 6827, 1980.
27. Shen, L.P.; Pictet, R.L. y Rutter, W.J.: *Human somatostatin I: Sequence of the cDNA.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 4575, 1982.
28. Curtis, A. y Fink, G.: *A high molecular weight precursor of luteinizing hormone releasing hormone from rat hypothalamus.* *Endocrinology* 112: 390, 1983.
29. Lechan, R.M.; Molitch, M.E. y Jackson, I.M.D.: *Distribution of immunoreactive human growth hormone-like material and thyrotropin-releasing hormone in the rat central nervous system: evidence for their coexistence in the same neuron.* *Endocrinology* 112: 877, 1983.
30. Malacara, J.M.: *Hormona liberadora de las gonadotropinas. Regulación fisiológica y sus repercusiones clínicas.* *Rev. Invest. Clin. (Méx.)* En prensa, 1983.
31. Barraclough, C.H. y Wise, P.M.: *The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion.* *Endoc. Rev.* 3: 91, 1982.
32. Müller, E.E.; Nostico, G. y Scapagnini, U.: *Neurotransmitter and anterior pituitary function.* Nueva York, Academic Press. 1977.
33. Krieger, D.F.: *Physiopathology of Cushing's disease.* *Endoc. Rev.* 4: 22, 1983.
34. Krulich, L.: *Neurotransmitter control of thyrotropin secretion.* *Neuroendocrinology* 35: 139, 1982.
35. Weitzman, E.D.: *Circadian rhythms and episodic secretion in man.* *Ann. Rev. Med.* 27: 225, 1976.
36. Knobil, E.: *Hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion, in the Rhesus monkey.* *Biol. Reprod.* 24: 44, 1981.
37. Wildt, L.; Häusler, A.; Marshall, G.; Hutchinson, J.S.; Plant, T.M.; Blechetz, P.E. y Knobil, E.: *Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the Rhesus monkey.* *Endocrinology* 109: 376, 1981.
38. Martin, J.B.; Renaud, L.P. y Brazeau, Jr. P.: *Pulsatile growth hormone secretion: suppression by hypothalamic ventromedial lesions and by long-acting somatostatin.* *Science* 186: 538, 1974.
39. Millard, W.J.; Sagan, S.M.; Badger, T.M. y Martin, J.B.: *Cysteamine effects on growth hormone secretion in the male rat.* *Endocrinology* 112: 509, 1983.
40. Guillemin, R.: *Biochemical and physiological correlates of hypothalamic peptides. The new endocrinology of the neuron.* En: *The hypothalamus.* Reichlin, S.; Baldassarini, R.J. y Martin, J.B. (Eds.). Nueva York, Raven Press. 1978, p. 155.
41. Lundberg, J.M.; Hökfelt, T.; Anggard, A.; Terenius, L.; Elde, R.; Markey, K.; Goldstein, M. y Kimmel, J.: *Organizational principles in the peripheral sympathetic nervous system subdivision by coexisting peptides (somatostatin, avian pancreatic polypeptide, and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive materials).* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 1303, 1982.
42. Wang, C.: *Luteinizing hormone releasing hormone stimulates plasminogen activator production in rat granulosa cells.* *Endocrinology* 112: 1130, 1983.
43. Vogel, D.L.; Gunsalus, G.L.; Bercu, B.B.; Musto, M.A. y Bardin, C.W.: *Sertoli cell maturation is impaired by neonatal passive immunization with antiserum to luteinizing hormone-releasing hormone.* *Endocrinology* 112: 1115, 1983.
44. Szabo, S. y Reichlin, S.: *Somatostatin in rat tissues is depleted by cysteamine administration.* *Endocrinology* 109: 2255, 1981.
45. Malacara, J.M.; Seyler, Jr. L.E. y Reichlin, S.: *Luteinizing hormone releasing factor activity in peripheral blood from women during the midcycle luteinizing hormone ovulatory surge.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34: 271, 1972.
46. Malacara, J.M.; Velasco, E. y García-Vela, A.: *Luteinizing hormone-releasing hormone (LRH) extraction from peripheral plasma using bentonite and its measurement by radioimmunoassay during menstrual cycle and in menopause.* *Rev. Invest. Clin. (Méx.)* 32: 11, 1980.
47. Miyake, A.; Tasaka, K.; Sakamoto, T.; Kawamura, Y. y Aono, T.: *Estrogen induces the release of luteinizing hormone-releasing hormone.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56: 1100, 1983.
48. Patel, Y.C. y Wheatley, T.: *In vivo and in vitro plasma disappearance and metabolism of somatostatin-28 and somatostatin-14 in the rat.* *Endocrinology* 112: 220, 1983.

II. LA PARTICIPACION DE LOS INVESTIGADORES MEXICANOS EN LOS ESTUDIOS CLINICOS INICIALES

CARLOS GUAL*

Hace ya casi medio siglo, Bernardo Houssay, el ilustre médico argentino demostró en animales que la circulación de la sangre en el sistema porta que conecta el hipotálamo con la hipófisis anterior se hacía en dirección a esta última estructura.¹ Años después, Geoffrey W. Harris² sugirió que el hipotálamo regulaba la función secretora de la hipófisis por medio de principios neurohumorales, posiblemente producidos en la eminencia media del *tuber cinereum*, que eran transportados por la circulación portal hacia el lóbulo anterior de la hipófisis. A pesar de las evidencias circunstanciales que favorecían esta hipótesis, esta sólo fue especulativa, hasta que se demostró la existencia de sustancias hipotalámicas reguladoras de la secreción de las hormonas hipofisarias. Es así como en 1955, Guillemin y Rosenberg³ y Saffran y Schally,⁴ en forma simultánea e independiente demostraron, en hipotálamos de origen animal, la existencia de factores que aumentaban la secreción de corticotropina cuando con ellos se incubaban *in vitro* fragmentos de hipófisis anterior.

La identificación de las estructuras de las diferentes hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas se logró hasta la segunda mitad de la década de los sesentas, en que dos grupos independientes de investigadores, encabezados por Andrew V. Schally⁵ y Roger Guillemin,⁶ lograron aislar en 1969 la primera de estas hormonas, identificada como el tripéptido piroglutamil-histidil-prolin-amida, y que resultó ser la hormona liberadora de tirotropina (TRF o TRH) (fig. 1).

A mediados de 1971, Schally y colaboradores⁷ anunciaron la estructura de un decapeptido hipotalámico de origen porcino que estimulaba la secreción de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante del foliculo (FSH) en la hipófisis. Poco tiempo después, Guillemin y su grupo⁸ establecían la estructura de este mismo decapeptido, extraído de hipotálamo de ovino (fig. 2).

Entre 1973 y 1976, en forma independiente, estos dos grupos de investigadores aislaron, a partir de tejido hipotalámico ovino y porcino, una nueva sustancia capaz de inhibir la secreción hipofisaria de la hormona de crecimiento.^{9,10} Este compuesto fue identificado como un polipéptido cíclico de 14 aminoácidos, que recibió el nombre de hormona inhibidora de la hormona de crecimiento o somatostatina, que también tiene la capacidad de inhibir *in vitro* la secreción de tirotropina y prolactina (fig. 3).

Por todas estas contribuciones, Schally y Guillemin recibieron en 1977 el premio Nobel en Medicina y Fisiología.

Estos descubrimientos en el campo de las hormonas hipotalámicas se han visto enriquecidos con nuevas aportaciones y es así como en 1981 Vale y colaboradores,¹¹ del Instituto Salk en La Jolla, California, lograron la caracterización de un nuevo polipéptido con 41 aminoácidos, extraído de hipotálamos de ovinos. Este compuesto, que estimula la secreción de corticotropina y de beta-endorfina, ha recibido el nombre de factor u hormona liberadora de corticotropina (CRF o CRH) (fig. 4).

Muy recientemente, Guillemin y su grupo publicaron nuevos resultados sobre el aislamiento de un polipéptido con actividad liberadora de hormona de crecimiento (GHRH, GRF) o somatocrinina.¹² Este producto, que fue extraído de un tumor pancreático que había ocasionado un cuadro clínico de acromegalia en una paciente de 21 años de edad, fue identificado como un polipéptido constituido por 44 aminoácidos, con actividad biológica y propiedades fisicoquímicas similares a las de la hormona liberadora de hormona del crecimiento del tejido hipotalámico de origen animal, la estructura química de la cual no ha sido establecida a la fecha. El producto sintético tiene la misma capacidad biológica de la hormona de origen pancreático, tal y como se ha demostrado en estudios *in vitro*¹³ e *in vivo*¹⁴ y en especial por su acción estimuladora de la secreción de hormona de crecimiento.

En términos generales, se puede decir que esta ha sido la secuencia histórica resumida del descubrimiento e identificación de las principales hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas conocidas. Hay que reconocer que estas investigaciones pasaron por momentos difíciles y que en ocasiones, los autores recibieron fuertes críticas por algunas de sus conclusiones, cuando todavía no se conocía la naturaleza y estructura de los principios activos antes mencionados.

Si nos remontamos al año de 1965, podríamos decir que la mayor parte de los investigadores en el campo de la neuroendocrinología no aceptaban la naturaleza polipeptídica de estas sustancias hipotalámicas y ponían en duda muchas de las observaciones iniciales de Schally y Guillemin y sus respectivos grupos de investigadores. Posiblemente, el primer gran giro que ocurrió para el reconocimiento de estas investigaciones fue cuando en 1967 Schally, Bowers y el que escribe,¹⁵ demostraron por primera vez que

* Presidente de la Academia Nacional de Medicina. Gerente de Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos.

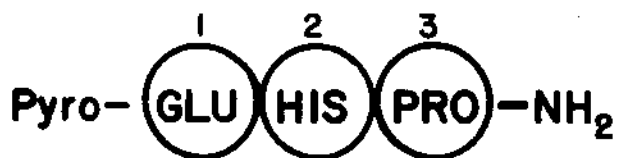


Fig. 1. Hormona liberadora de tirotropina (TRH o TRF).

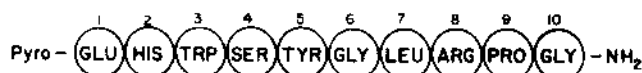


Fig. 2. Hormona liberadora de hormona luteinizante o de gonadotropinas (LH-RH o Gn-RH).

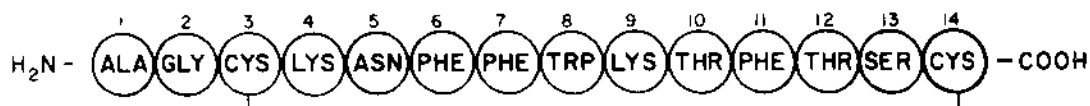


Fig. 3. Hormona inhibidora de la hormona de crecimiento o somatostatina (GH-IH).

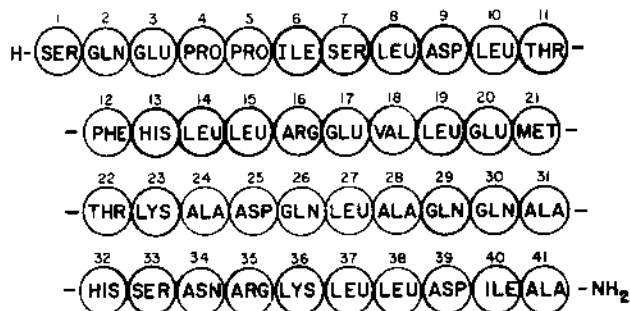


Fig. 4. Hormona liberadora de corticotropina (CRH o CRF).

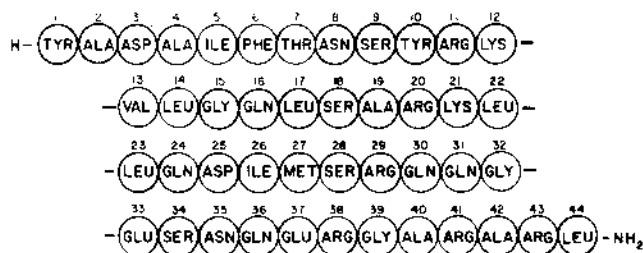


Fig. 5. Hormona liberadora de hormona de crecimiento o somatocrina (GH-RH o GH-RF).

un extracto hipotalámico de origen porcino con actividad fisiológica de liberación de tirotropina, *in vitro*, tenía la capacidad de estimular en el humano la producción de tirotropina (TSH). En efecto, la administración intravenosa de 800 microgramos de este extracto hipotalámico (TRH) a tres niños con cuadros clínicos de hipotiroidismo primario y mixe-dema (cretinismo), ocasionaba a los 30 minutos de su inyección una respuesta significativa en la concentración de TSH en el plasma (fig. 6).

A partir de estas investigaciones disminuyó el escepticismo acerca de la hipótesis original y aumentó el interés para el aislamiento e identificación de este y otros principios activos presentes en el hipotálamo.

En esa misma época y siempre en estrecha colaboración con Schally y Kastin del Veterans Administration Hospital en Nueva Orleans, efectuamos las primeras experiencias en el humano,¹⁶ con extractos de porcino altamente purificados, a los que previamente se les había demostrado un efecto fisiológico de estímulo de la producción de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante del folículo (FSH) hipofisarias (fig. 7). Entre 1968 y 1971, cuando todavía se desconocía la estructura química de la hormona hipotalámica liberadora de LH y FSH, efectuamos una serie de investigaciones clínicas en el humano, con las que se demostró su efecto fisiológico en hombres y mujeres normales.¹⁷⁻²⁰

La figura 8 presenta la respuesta hipofisaria normal a la administración de este extracto (LHRH) de origen porcino demostrada por primera vez en una mujer con amenorrea hipotalámica. Estas y otras investigaciones, efectuadas por vez primera en México y en el mundo, pronto se extendieron a otras instituciones del país y en particular al Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde distinguidos investigadores, encabezados por el doctor Arturo Zárate, demostraron que la administración de LH-RH de origen porcino, inducía ovulación y embarazo en mujeres con ciclos anovulatorios. En conjunto, estas investigaciones abrieron un nuevo panorama en la endocrinología clínica contemporánea y alcanzaron una gran difusión y trascendencia internacional.

Los estudios clínicos con hormonas naturales, pronto fueron reforzados por el descubrimiento de la estructura de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) efectuada en forma simultánea en 1969 por Schally y Guillemin, tal y como fue mencionado con anterioridad.

En enero de 1970 dispusimos de TRH sintética y en colaboración con Schally, Bowers y otros investigadores de los Estados Unidos de Norteamérica y de México, efectuamos las primeras pruebas clínicas inyectando el tripéptido en cuestión, a hombres y mujeres normales voluntarios.^{21,22} En la figura 9 se observan algunas de las respuestas típicas en las mujeres estudiadas, con un máximo de secreción de TSH a los 30 minutos de la inyección endovenosa. Los estudios iniciales pronto fueron seguidos por una

serie de investigaciones clínicas, con las que se demostró el efecto inhibitorio de las hormonas tiroideas sobre la respuesta de la hipófisis a la administración de TRH (fig. 10) o bien la excelente respuesta de los niveles previamente elevados de TSH en pacientes con hipotiroidismo primario (fig. 11). Estos y otros muchos estudios con TRH sintético, que fueron practicados en México en el Instituto Nacional de la Nutrición, fueron motivo de presentación en las Conferencias Laurentianas de 1971 y publicados en los *Recent progress in hormone research* de 1972^{23,24} y en *Frontiers in neuroendocrinology* 1973.²⁵

Independientemente de estas investigaciones, el doctor David González Bárcena, entonces del Hospital General del Centro Médico Nacional participó en colaboración con el mismo Schally, en diversos estudios clínicos, que corroboraron la respuesta hipofisaria a la administración de TRH sintético en sujetos normales, en pacientes con padecimientos tiroideos e hipofisarios y en general en diferentes endocrinopatías.

Al anunciar Schally y colaboradores la estructura del decapeptido liberador de hormona luteinizante (LHRH) y al disponer de la hormona sintética, iniciamos, en colaboración con los doctores Kastin y Schally los primeros estudios clínicos en el humano con esta hormona con la que por primera vez se indujo la liberación de LH hipofisaria en sujetos normales²⁶ (fig. 12). Numerosas investigaciones clínicas siguieron a esta experiencia, cuyas repercusiones en la literatura mundial fueron de vital importancia y motivaron la organización en 1972, en Acapulco, del primer evento internacional de estudios clínicos y fisiológicos pioneros con hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas.²⁷ Entre éstos, se señala en la figura 13 la respuesta a la administración endovenosa de LHRH y TRH sintético en pacientes con síndrome de amenorrea-galactorrea debido a un tumor hipofisario,²⁸ o bien en mujeres postmenopáusicas de edad avanzada,²⁹ en las que los valores previamente elevados de gonadotropinas hipofisarias, muestran un nuevo aumento como consecuencia de la administración endovenosa del decapeptido utilizado.

Por su parte, González Bárcena, en colaboración con Schally y Kastin, investigó los efectos clínicos de la hormona estimulante de los melanocitos y los efectos de la somatostatina sobre la secreción de hormona de crecimiento, insulina, glucagon, gastrina y pepsina, entre otras. Los grupos de Zárate y González Bárcena han seguido activos hasta la fecha, el primero de ellos en el campo de biología de la reproducción y el segundo en el de la endocrinología general y es así como han efectuado estudios con análogos agonistas y antagonistas de LHRH en diferentes condiciones relacionadas con la regulación de la fertilidad en el humano y con el cáncer prostático.

El anuncio de que el Premio Nobel de Medicina y Fisiología correspondiente a 1977 había sido concedido a Schally y Guillemin fue motivo de satisfacción para los médicos mexicanos que durante más de una

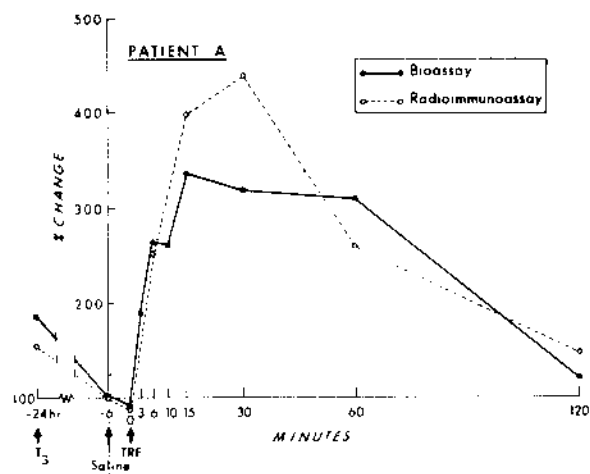


Fig. 6. Cambios en los niveles de TSH antes y después de la inyección de TRH en cretinos. Tomado de Bowers y col.¹⁵

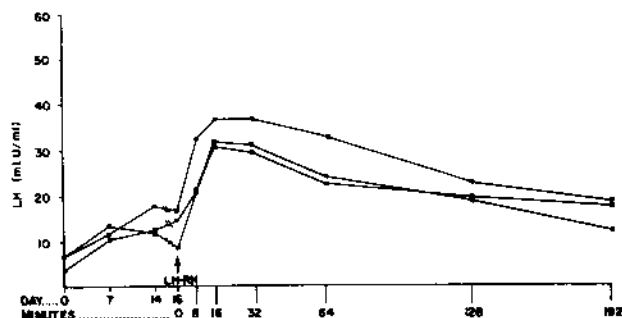


Fig. 7. Cambios en los niveles de LH en el plasma después de la administración de LH-RH de origen porcino en el humano. Datos tomados de Kastin y col.¹⁶

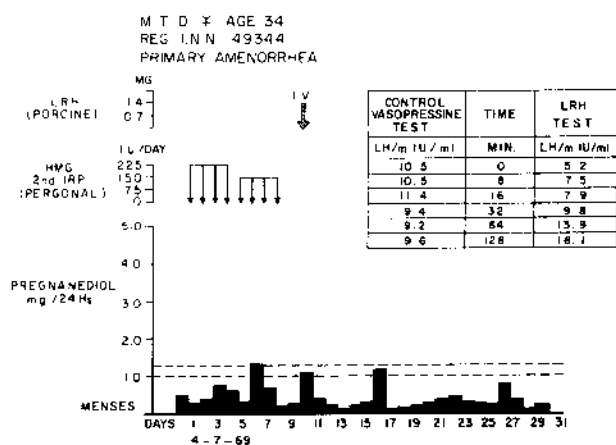


Fig. 8. Administración de LH-RH de origen porcino en una mujer con amenorrea primaria de origen hipotalámico. El aumento en los niveles de LH en el plasma demuestran una reserva hipofisaria normal. Tomado de Gual.²⁵

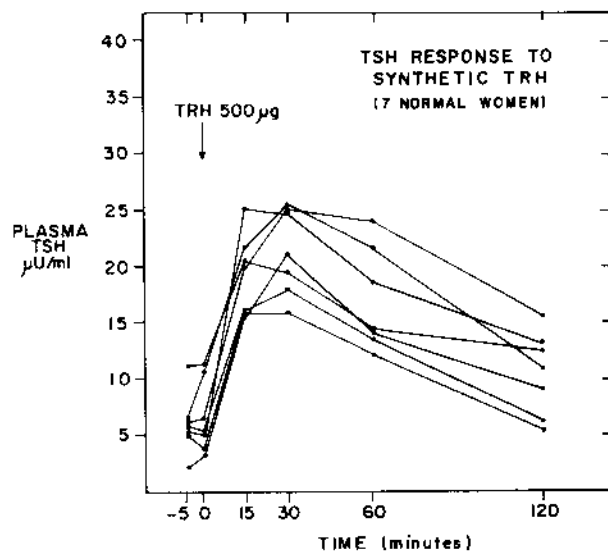


Fig. 9. Efecto de la administración endovenosa de 500 microgramos de TRH sintético, sobre los niveles de TSH en el plasma de siete mujeres normales. Tomado de Gual y col.²³

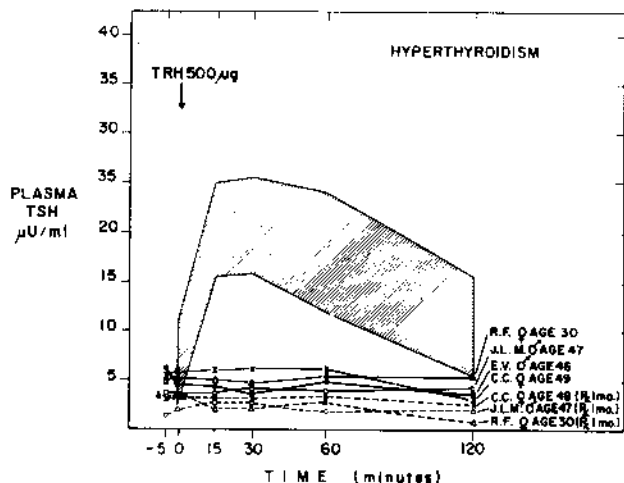


Fig. 10. Efecto de la administración endovenosa de 500 microgramos de TRH sintético sobre los niveles de TSH en el plasma de siete pacientes con hipertiroidismo. Nótese la falta de respuesta hipofisaria. Tomado de Gual y col.²³

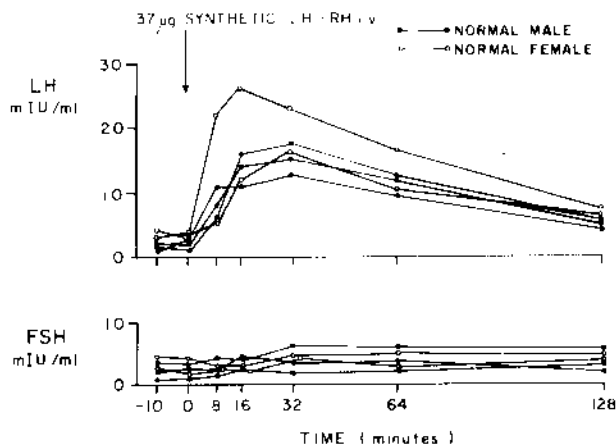


Fig. 12. Efecto de la administración endovenosa de 37.5 microgramos de LH-RH sintético, sobre los niveles de LH y FSH en el plasma de tres hombres y dos mujeres normales. La máxima respuesta de LH se presentó entre 16 y 32 minutos. Tomado de Kastin y col.²⁶

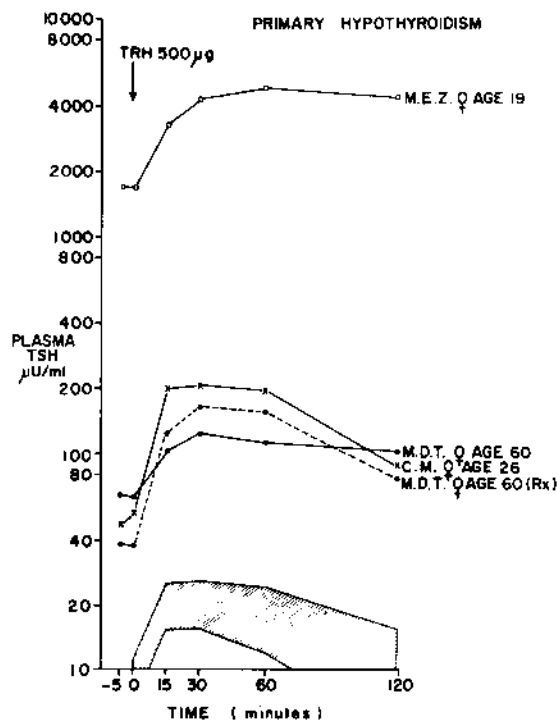


Fig. 11. Efecto de la administración endovenosa de 500 microgramos de TRH sintético sobre los niveles de TSH en el plasma de cuatro pacientes con hipotiroidismo primario. Nótese la gran respuesta hipofisaria a partir de niveles basales de TSH muy elevados. Tomado de Gual y col.²³

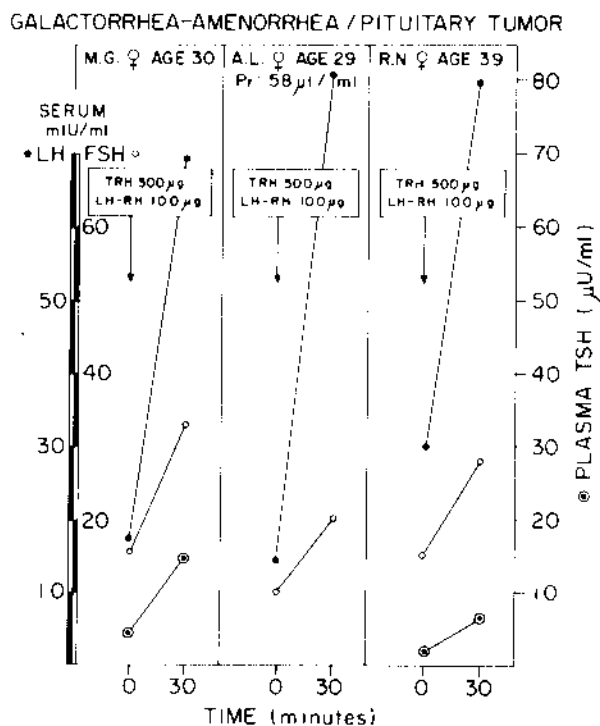


Fig. 13. Respuesta de LH, FSH y TSH hipofisarias a la administración endovenosa de 500 microgramos de TRH y 100 microgramos de LH-RH sintéticos en pacientes con síndrome de galactorrea-amenorrea secundaria a tumor hipofisario. Nótese las excelentes respuestas en todos los casos estudiados. Tomado de Gual.²⁵

década habíamos participado en la realización de las primeras investigaciones clínicas en el mundo y a pesar de que éstas no fueron el factor decisivo para el aislamiento e identificación de los nuevos polipéptidos hipotalámicos, sí demostraron su inespecificidad de las hormonas de origen animal y las del humano y estimularon las investigaciones que condujeron a su descubrimiento.

REFERENCIAS

- Houssay, B.A.; Biasotti, A. y Sammartino, R.: *Modifications fonctionnelles de l'hypophyse après les lésions infundibulotubériennes chez le crapaud*. C. R. Soc. Biol. (Paris) 120: 725, 1935.
- Harris, G.W.: *Neural Control of the Pituitary Gland*. Londres, Arnold, 1955.
- Guillemin, R. y Rosenberg, B.: *Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: Study with combined tissue cultures*. Endocrinology 57: 599, 1955.
- Saffran, M. y Schally, A.V.: *The status of the corticotropin releasing factor (CRF)*. Neuroendocrinology 26: 359, 1977.
- Boler, J.; Enzmann, F.; Folkers, K.; Bowers, C.Y. y Schally, A.V.: *The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-prolineamide*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 37: 705, 1969.
- Burgus, R.; Dunn, T.F.; Desiderio, D. y Guillemin, R.: *Structure moléculaire du facteur hypophysiotrope TRF d'origine ovine, mise en évidence par spectrométrie de masse de la séquence PCA-His-Pro-NH₂*. C. R. Acad. Sci. (Paris) 269: 1870, 1969.
- Matsuo, H.; Baba, Y.; Nair, R.M.G.; Arimura, A. y Schally, A.V.: *Structure of the porcine LH and FSH releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 43: 1334, 1971.
- Burgus, R.; Butcher, M.; Ling, N.; Monahan, M.; Rivier, J.; Fellows, R.; Amoss, M.; Blackwell, R.; Vale, W. y Guillemin, R.: *Structure moléculaire du facteur hypothalamique (LRF) d'origine ovine contrôlant la sécrétion de l'hormone gonadotrope hypophysaire de luteinisation (LH)*. C. R. Acad. Sci. (Paris) 273: 1611, 1971.
- Brazeau, P.; Vale, W.; Burgus, R.; Ling, N.; Butcher, M.; Rivier, J. y Guillemin, R.: *Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone*. Science 179: 77, 1973.
- Schally, A.V.; Dupont, A.; Arimura, A.; Redding, T.W.; Nishi, N.; Linthicum, G.L. y Schlesinger, D.H.: *Isolation and structure of somatostatin from porcine hypothalamus*. Biochemistry 15: 509, 1976.
- Vale, V.; Spiess, J.; Rivier, C. y Rivier, J.: *Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin*. Science 213: 1394, 1981.
- Guillemin, R.; Brazeau, P.; Böhlen, P.; Esch, F.; Ling, N. y Wehrenberg, W.B.: *Growth hormone releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly*. Science 218: 585, 1982.
- Brazeau, P.; Ling, N.; Böhlen, P.; Esch, F.; Ying, S.Y. y Guillemin, R.: *Growth hormone releasing factor, somatostatin, release pituitary growth hormone in vitro*. Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 79: 7909, 1982.
- Thorner, M.O.; Rivier, J.; Spiess, J.; Borges, J.L.; Vance, M.L.; Bloom, S.R.; Rogol, A.D.; Cronin, M.J.; Kaiser, D.L.; Evans, W.S.; Webster, J.D.; MacLeod, R.M. y Vale, W.: *Human pancreatic growth-hormone releasing factor selectively stimulates growth-hormone secretion in man*. Lancet 1: 24, 1983.
- Bowers, C.Y.; Schally, A.V.; Hawley, W.D.; Gual, C. y Parlow, A.: *Effect of thyrotropin-releasing factor in man*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28: 978, 1968.
- Kastin, A.J.; Schally, A.V.; Gual, C.; Midgley Jr., A.R.; Bowers, C.Y. y Diaz-Infante, Jr., A.: *Stimulation of LH release in men and women by LH-releasing hormone purified from porcine hypothalamus*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 1046, 1969.
- Kastin, A.J.; Schally, A.V.; Gual, C.; Midgley, Jr., A.R.; Bowers, C.Y. y Gómez-Pérez, F.: *Administration of LH releasing hormone to selected subjects*. Am. J. Obstet. Gynec. 108: 177, 1970.
- Kastin, A.J.; Schally, A.V.; Gual, C.; Midgley, Jr., A.R.; Arimura, A.; Miller, M.C. y Cabeza, A.: *Administration of LH-releasing hormone of human origin to man*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 32: 287, 1971.
- Kastin, A.J.; Schally, A.V.; Gual, C.; Midgley, Jr., A.R.; Miller, M.C. y Cabeza, A.: *Dose response relationship of LH to LH-releasing hormone in man*. J. Clin. Invest. 50: 1551, 1971.
- Kastin, A.J.; Schally, A.V.; Schalch, D.S.; Korenman, S.G.; Gual, C. y Pérez-Pastén, E.: *Characterization of the hormonal responses to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in prepubertal and adult subjects*. Pediatr. Res. 6: 481, 1972.
- Bowers, C.Y.; Schally, A.V.; Schalch, D.S.; Gual, C.; Kastin, A.J. y Folkers, K.: *Activity and specificity of synthetic thyrotropin-releasing hormone in man*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 39: 352, 1970.
- Bowers, C.Y.; Schally, A.V.; Kastin, A.; Arimura, A.; Schalch, D.S.; Gual, C.; Castañeda, E. y Folkers, K.: *Synthetic thyrotropin releasing hormone. Activity in men and women, specificity of action, inhibition by triiodothyronine and activity orally*. J. Med. Chem. 14: 477, 1971.
- Gual, C.; Kastin, A.J. y Schally, A.V.: *Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. Part I. Thyrotropin releasing hormone*. Rec. Prog. Horm. Res. 28: 173, 1972.
- Kastin, A.J.; Gual, C. y Schally, A.V.: *Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. Part II. Luteinizing hormone releasing hormone and other hypophysiotropic releasing hormones*. Rec. Prog. Horm. Res. 28: 201, 1972.
- Gual, C.: *Clinical effects and uses of hypothalamic releasing and inhibiting factors*. En Frontiers in neuroendocrinology 1973. Ganong, W.F. y Martini, L. (Eds.). Nueva York, Oxford University Press, 1973, p. 89.
- Kastin, A.J.; Schally, A.V.; Gual, C. y Arimura, A.: *Release of LH and FSH after administration of synthetic LH releasing hormone*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 753, 1972.
- Gual, C. y Rosenberg, E. (Eds.): *Hypothalamic hypophysiotropic hormones. Physiological and clinical studies*. Excerpta Medica Foundation. Int. Congr. Series No. 263. Amsterdam, 1973.
- Scaglia, H.; Medina, M.; Pinto-Ferreira, A.L.; Vázquez, G.; Gual, C. y Pérez-Palacios, G.: *Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age*. Acta Endocrinol. 81: 673, 1976.

III. REGULACION DE LA FUNCION GONADAL POR HORMONAS HIPOTALAMICAS

ARTURO ZARATE-TREVIÑO*

En el siglo II Galeno expresó que ese pequeño tejido suspendido del cerebro y alojado en la silla turca era el reservorio en donde confluían los humores de la masa encefálica, para de allí ser filtrados a las fosas nasales para su excreción final. Mediante este mecanismo el cuerpo lograba liberarse de las pituitas cerebrales que potencialmente intoxicaban al espíritu.

Tuvieron que pasar varios siglos hasta que la mente inquisitiva de Scheider (1614-1680) de Wittenburg y Lower (1631-1691) de Oxford lograron demostrar que la lámina cribiforme del hueso etmoides sólo permitía el paso de los nervios olfatorios, pero era impermeable a los humores del cerebro. Así, cualquier líquido proveniente de los ventrículos, al alcanzar la pituitaria sería destilado, no sobre la nasofaringe, sino mezclado nuevamente con la sangre, sufriendo un proceso de destilación.

Otra observación monumental fue que algunas especies animales pueden ovular como respuesta al estímulo sensorial del coito. Primero se descartó la posibilidad de que la ovulación era desencadenada por el semen al ponerse en contacto con la superficie del ovario, ya que tal fenómeno persistía a pesar de que se amputaran las trompas de Falopio en las conejas. Heape (1905) propuso que el estímulo podría ser humoral, viajando por la sangre, y por ello lo bautizó con el nombre de "fermento germinativo"; al que más tarde se conoció como hormona gonadotrópica. Se tuvieron que acumular una serie de observaciones curiosas para que Marshall y Vernon pudieran mostrar, en 1936, que el medio ambiente, al través de estímulos sensoriales, imprimía en el cerebro el mensaje que traducido era relevado a la hipófisis para detonar la maquinaria bioquímica encargada de producir y consecuentemente secretar las hormonas que regulan a los ovarios.

El primer eslabón entre los sistemas nervioso y reproductivo se forjaba definitivamente. Vino pronto un caudal de experimentos, diseñados para demostrar cómo la estimulación eléctrica de ciertas áreas del hipotálamo reproducía el fenómeno reproductivo; el estímulo tenía que aplicarse mediante pulsos de corriente unifásica de baja frecuencia, lográndose el

mayor efecto cuando se aplicaban sobre el *tuber cinereum* y el área tegmentaria, pero no sobre la hipófisis anterior. En forma audaz Harris (1937) propuso que la secreción de otras hormonas, tales como tirotropina, la del crecimiento, lactogénica y corticotrópica, podría obedecer a la misma propiedad. Una pléyade de investigadores (Harris, Cross, Manabe, Dreifuss, Markee, Sawyer, Groot, Hume, Wittenstein, Reichlin, Frohman, Smith, entre otros) exploraron estas rutas y mediante estímulos eléctricos y destrucciones de ciertas áreas hipotalámicas lograron construir una cartografía dinámica de la base del cerebro, localizando las áreas hipotalámicas que controlaban la secreción de las hormonas hipofisarias.

Dos decenios fueron el escenario (1935-1955) del esfuerzo para trazar la ruta del mensaje entre el hipotálamo y la hipófisis. Primero se investigó una comunicación nerviosa (simpática, parasimpática o neuronal) pero la denervación experimental y la sección del tallo hipofisario, sin efecto definitivo sobre el fenómeno, obligaron a buscar otra ruta. La transmisión humoral fue entonces propuesta tímidamente (Hinsey, Friedgood, Harris, Haterius, Books), ya que en ese tiempo sólo se contaba con la evidencia de un pequeño sistema vascular localizado en el tallo hipofisario. La feliz asociación entre Harris y Popa, que se inició cuando éste último visitaba Cambridge condujo a la descripción del sistema porta que conectaba los capilares en la eminencia media con los sinusoides de la hipófisis, descolgándose por el tallo hipofisario. La dirección del flujo hacia abajo no fue sino una consecuencia de lo anterior, como también la demostración de que tal circuito vascular se debería mantener intacto para que el sistema nervioso central continuara gobernando a la hipófisis. Los trasplantes experimentales de la hipófisis lejos del hipotálamo y cerca de este confirmaron la importancia de la circulación portal como eslabón indispensable (Harris y Jacobsohn): las ratas hipofisectomizadas con trasplantes hipofisarios en la eminencia media presentaban un ciclo reproductivo y lactancia normales, pero los animales en los que el trasplante se hacía en el lóbulo temporal permanecían sin estro y luego desarrollaban atrofia genital.

La teoría neurohormonal que se venía erigiendo paulatinamente se consolidó con los estudios que en busca de extractos hipotalámicos como mensajeros específicos de la adenohipófisis se extendió desde 1955 (Saffran, Schally, Guillemin) hasta 1969, en que simultáneamente dos grupos que trabajaban en forma independiente (Burgus, Dunn, Ward, Vale, Amoss y Guillemin; Folkers, Enzmann, Boler, Bowers y Schally) establecieron la estructura química de la hormona encargada de regular la secreción de la tirotropina, la TRH, que resultó ser un tripéptido aminado: (piro) Glu-His-Pro-NH₂. Su actividad biológica sólo se pudo demostrar en presencia del terminal amida y el ácido glutámico como piroglutamato cíclico.

* Académico numerario. Titular de la Subjefatura de los Servicios de Investigación. Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dos años más tarde, en 1971, Matsuo, Baba, Nair, Arimura y Schally revelan la estructura de LHRH, trabajando con extractos hipotalámicos porcinos: (piro) Glu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH₂. Poco después sintetizan esta hormona y encuentran que no sólo regula la secreción de hormona luteinizante sino también la de hormona estimulante del folículo. Con tales bases se llevan a cabo los estudios en vivo para confirmar la actividad biológica de las hormonas y desentrañar los mecanismos fisiológicos de la regulación hormonal. El escenario es México y uno de los protagonistas es Gual y su grupo del Instituto Nacional de la Nutrición, quienes ensayan el efecto de TRH y de LHRH en seres humanos. Poco después se unen Zárate y Canales y por último González Bárcena. Poco a poco se va formando el mosaico de conocimientos, incorporándose nuevos colores al obtenerse las hormonas que regulan la hormona del crecimiento y la corticotropina. Estas hormonas no sólo sirven para conocer que se requiere una secreción pulsátil hipotalámica para hacer que la hipófisis trabaje en forma intermitente sino que se abre la aplicación terapéutica para inducir la ovulación (Zárate, Kastin y Schally) y promover la lactancia mediante la capacidad de TRH para inducir la secreción colateral de prolactina (Zárate, Canales y Schally; Tyson y Guillemin).

La manipulación química de la hipófisis con fines diagnósticos es también una realidad (Gual, Kastin, Schally, Zárate, Besser, Thorner, Daughday). Poco tiempo pasa para que haciendo sustituciones de aminoácidos y cambios en la molécula de estas hormonas se obtengan análogos dotados de mayor potencia y duración de su acción. Estas sustituciones y adiciones químicas hacen a la molécula más resistente a la acción metabólica de las peptidasas e incrementan su afinidad hacia los receptores celulares en la adenohipófisis. La aplicación de estos nuevos compuestos conduce a establecer un nuevo concepto: el de la "desensibilización" o "regulación inversa" y que consiste en que un estímulo constante sobre la adenohipófisis conduce al efecto paradójico de inhibición de su secreción. Esta nueva familia de análogos tiene albergue para el tratamiento de hipergonadotropismo, como método anticonceptivo y para producir castración farmacológica, tanto para casos de endometriosis como metástasis hormonodependientes (carcinoma de mama y de próstata). Es también posible obtener sustancias químicas sin actividad biológica, que teniendo una estructura parecida a las hormonas hipotalámicas pueden engañar al receptor celular, llenando así los sitios de acoplamiento, y que por competencia con la hormona endógena impiden que esta ejerza su efecto. Se trata de una constelación de análogos "inhibidores" que principalmente se han utilizado como anticoncepcionales (Zárate, Yen, Nillius, Schally, Canales).

En efecto, el decapeptido hipotalámico LHRH se une a receptores específicos en la adenohipófisis y estimula la síntesis y secreción de LH y FSH. Esta secreción es intermitente, en respuesta a la descarga

pulsátil de LHRH. Cuando el estímulo de LHRH se aplica en forma constante, la síntesis y secreción de gonadotropinas se reduce. La LHRH es degradada tanto en el hipotálamo como en la hipófisis por peptidasas que cortan la molécula entre el enlace Gli-Leu. La mayor parte de los superanálogos de LHRH son sintetizados con una sustitución D-aminoácido en la posición 6 y con un grupo etilamida en lugar de la terminal glicinamida.

En términos generales, la LHRH y sus análogos se pueden utilizar clínicamente en las siguientes condiciones:

- I. Estimulantes de gonadotropinas
 - a. Pubertad retardada
 - b. Criptorquidia
 - c. Inducción de la ovulación
 - d. Hipogonadotropismo masculino.
- II. Inhibidores de gonadotropinas
 - a. Pubertad precoz
 - c. Castración reversible
 1. Endometriosis
 2. Cáncer de mama y próstata.
- III. Anticoncepción
 - a. Inhibición de ovulación
 - b. Luteólisis
 - c. Inhibición de espermatogénesis.

Los análogos antagonistas de LHRH se están probando para definir su potencial como método anticonceptivo, que impida la hipersecreción transitoria de LH que es característica del momento en que ocurre la ovulación (Zárate, Canales y Schally).

La neuroendocrinología ha logrado revivir la teoría de Claudio Bernard referente al control autónomo del "medio interno". Dos sistemas pueden adjudicarse la responsabilidad: el nervioso y el endocrino, ahora vinculados por los conocimientos generados por el deseo de numerosas personalidades que dedicaron parte de su vida de científicos a establecer el eslabón entre el cerebro y la adenohipófisis. Como gigantes sobresalen Schneider, Lower, Haighton, Heape, Harris, Popa, Sawyer, Green, Saffran, Schenner, McCann y los laureados por el Premio Nobel: Schally y Guillemin. En nuestra pequeña dimensión los investigadores mexicanos Gual, González Bárcena, Canales y Zárate estamos orgullosos de haber participado en las primeras investigaciones clínicas en que se utilizaron los primitivos "espíritus vitales" que ahora se reconocen universalmente como hormonas hipotalámicas.

IV. ESTUDIOS CLINICOS CON TRH, LHRH Y SOMATOSTATINA

DAVID GONZALEZ-BARCENA*

La hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) fue la primera de este grupo en ser identificada, conocida, establecida su estructura química y sintetizada.¹ Para el primer estudio clínico se utilizó TRH de origen porcino obtenida por Andrew V. Schally; dicho estudio fue realizado en México por Carlos Gual en 1970.

La disponibilidad de TRH sintético permitió extender las investigaciones clínicas con esta hormona. En 1970, inició el autor estudios clínicos de la dosis-respuesta en un grupo de individuos normales. La administración intravenosa en forma de "bolo" de 100 a 1 600 µg liberó tirotropina (TSH) con un patrón de respuesta uniforme: el máximo incremento se observó entre los 20 y 30 minutos, regresando la concentración de TSH a los valores normales entre 120 y 180 minutos. Estos resultados permitieron establecer como dosis útil la administración de 200 a 400 µg por vía intravenosa.^{2,3}

En un grupo de 45 pacientes con enfermedad hipofisaria, hipotalámica y de los ganglios basales, se obtuvieron diferentes patrones de liberación de TSH. En 10 de 11 acromegálicos, con la administración de TRH se observó elevación significativa de la hormona del crecimiento, independientemente de la respuesta de TSH. Estos hallazgos fueron confirmados por otros autores y actualmente la elevación de la concentración plasmática de la hormona del crecimiento a la administración de TRH se utiliza para el diagnóstico de la acromegalia.^{4,5} En pacientes con insuficiencia renal también se eleva la hormona de crecimiento con TRH.⁶

La administración de dosis farmacológicas de corticosteroides disminuye la liberación tiroidea de yodo.⁷ La influencia que sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides ejerce la administración aguda, durante una a dos semanas, de corticosteroides a dosis substitutivas y farmacológicas, así como la de dosis altas de dietilstilbestrol, fue valorada mediante la administración de TRH. La respuesta de TSH resultó ser semejante antes y después de los tratamientos, mostrando que la acción de los esteroides no es debida a inhibición hipofisaria de la liberación de TSH sino que su efecto inhibitorio se ejerce a nivel del hipotálamo o en centros superiores.⁸

Los estudios clínicos con la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas se iniciaron con la administración de LHRH altamente purificada de origen porcino.⁹

La primera valoración de la capacidad hipofisaria para liberar LH, FSH, TSH y hormona del crecimiento en un mismo paciente se realizó en tres acromegálicos, administrando en días alternos, 400 µg de TRH y 300 µg de LHRH porcina altamente purificada, demostrándose así la utilidad de las hormonas hipotalámicas para el diagnóstico de los trastornos hipotálamo-hipofisarios.¹⁰

Como se señala en los capítulos anteriores, la estructura de LHRH porcina, determinada en 1971, corresponde al decapeptido (piro)Glu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH₂.¹¹ La administración intravenosa de esta hormona sintetizada de acuerdo con esta estructura química en forma de "bolo", a dosis de 3 a 500 µg dio lugar a liberación de LH y FSH.¹² Con la infusión intravenosa continua durante cuatro horas, se observaron dos picos mostrando la existencia de dos pozas de LH.¹³ LHRH mostró ser activa administrada por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea (fig. 14).

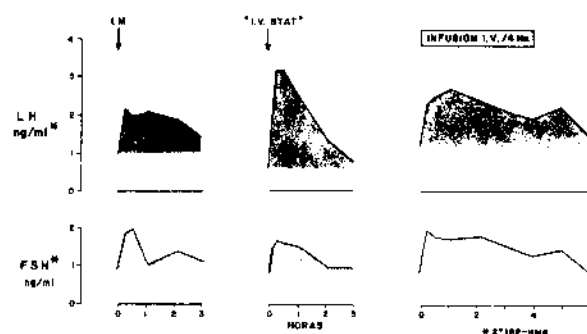


Fig. 14. Liberación de LH y FSH a la administración de 25 µg de LHRH sintético por vía intramuscular, intravenosa e infusión durante 4 horas en individuos normales.

Las investigaciones del complejo mecanismo de acción de LHRH en la liberación de las gonadotropinas,¹⁴ han revelado que su vida media es de menos de siete minutos y que una hora después de administrado se acumula en la adenohipófisis, la glándula pineal, el riñón y el hígado. En hombres normales, la administración del LHRH tritiado muestra una vida media de cuatro minutos, distribuyéndose en un volumen de 8.7 por ciento del peso

* Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

corporal. Durante la primera hora después de haberse inyectado, 48.2 por ciento se elimina por la orina y 73.5 por ciento a las 24 horas. 80 a 90 por ciento de la radiactividad se encontró asociada al dipéptido (piro) glutamil-histidina y 5 a 10 por ciento al ácido pirolutámico, lo que muestra que la mayor parte de la LHRH administrada es metabolizada y que el riñón constituye la mayor vía de eliminación.¹⁵ Resultados semejantes sobre la vida media se obtuvieron con radioinmunoanálisis de LHRH resultando también ser de 4.8 minutos. El máximo incremento de LH y FSH después de la administración de un "bolo" intravenoso de LHRH se observa entre los 20 y 30 minutos. De acuerdo con la vida media de LHRH circulante, este desaparece de la circulación antes de obtenerse los máximos niveles de las gonadotropinas.¹⁶

Las hormonas sexuales participan importante-mente en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. En individuos adultos, la castración y el climaterio por ausencia de estas hormonas inducen importante elevación de las gonadotropinas. La respuesta a LHRH durante el ciclo menstrual normal es mayor en la fase folicular tardía; las variaciones son atribuidas al ritmo de la secreción estrogénica de los ovarios durante el ciclo menstrual. La administración de mestranol en dosis semanales de 40, 80, 240 y 480 μg por día en pacientes hipogonádicos con niveles elevados de gonadotropinas mostró un descenso progresivo de los niveles basales, pero la respuesta a la administración de 100 μg

de LHRH fue variable. En condiciones basales los niveles de FSH fueron mayores que los de LH; con 80 μg de mestranol esta respuesta se invierte, o sea que la concentración de LH es mayor que la de FSH, semejante a la respuesta obtenida en adultos normales; con 240 μg esta respuesta se magnifica (fig. 15).

Es evidente que en un mismo individuo ocurren respuestas diferentes en la liberación de LH y FSH a una misma dosis de LHRH, dependiendo en parte de la cantidad de mestranol administrado, mostrando que las hormonas sexuales que actúan a nivel hipofisario modulan esta respuesta.¹⁷

El hipercorticismismo exógeno o endógeno se acompaña de alteraciones menstruales que pueden llegar a la amenorrea. Con la administración de dosis altas de prednisona durante cinco días se observó moderada disminución en la liberación de FSH después de LHRH.¹⁸ En el síndrome de Cushing las gonadotropinas, en condiciones basales, se encuentran dentro de límites normales; la hipófisis responde liberándolas con la administración de LHRH, lo que sugiere que el hipercorticismismo crónico actúa bloqueando el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas a nivel hipotalámico, o bien en otros centros cerebrales.¹⁹

En 1974 se publicó un exhaustivo análisis de los estudios clínicos realizados con el LHRH natural y el sintético.²⁰ Con la sustitución de algunos aminoácidos en la estructura del LHRH se obtienen diversos análogos que mantienen su capacidad para liberar LH y FSH (agonistas) y otros con propiedades inhibitorias (antagonistas). Un estudio clínico comparativo, utilizando LHRH natural, sintético y los análogos 5-fenilalanina-LHRH y 9-etilamida-LHRH mostró que estos últimos liberan LH/FSH con una potencia de 50 por ciento para el primero y de 200 por ciento en relación con la misma dosis de LHRH sintético y el natural.²¹ También otros análogos con sustituciones en la posición 6 y 10 han resultado ser más potentes que LHRH y de acción más prolongada.²² La vida media plasmática de estos análogos es semejante a LHRH, por lo tanto su acción más potente y prolongada no es debida a mayor tiempo de su circulación sino a una acción directa en los sitios receptores de LHRH.²³ Estos análogos agonistas, conocidos como "superactivos de acción prolongada" son activos administrados por vía intravenosa, subcutánea, bucal,²⁴ e intranasal,²⁵ lo que simplifica su administración crónica con fines terapéuticos.

Con sustituciones en la posición 2 y 3 se obtienen análogos con propiedades antagonistas (inhibitorias). La D-Phe2-D-Trp3-D-Phe6-LHRH fue el primer análogo que mostró ser activo en los humanos, suprimiendo la liberación de LH y FSH a la administración de LHRH exógena,²⁶ así como de LHRH endógena.²⁷ La administración aguda de los análogos agonistas superactivos de LHRH da lugar a marcada y prolongada liberación de gonadotropinas, pero paradójicamente, su administración crónica produce inhibición de la hipófisis y de la función

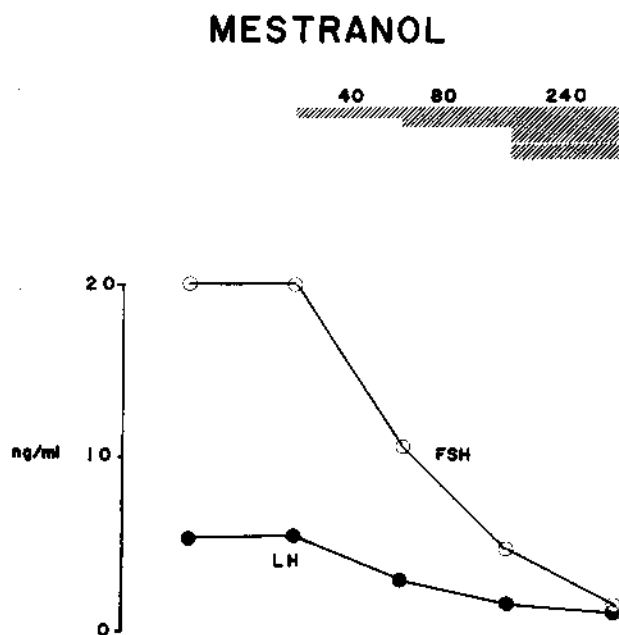


Fig. 15. Influencia de la administración de dosis crecientes de mestranol sobre los niveles basales de gonadotropinas en un paciente de 24 años de edad con hipogonadismo de origen testicular.

gonadal.^{22,28} La acción paradójica de estos análogos ha establecido perspectivas prometedoras para el manejo de cánceres hormono-dependientes, como los de mama y próstata.^{29,30} Recientemente hemos presentado nuestros resultados sobre el manejo de diez pacientes con cáncer metastásico de próstata en estadio D-2 mediante el análogo D-Trp6-LHRH, observándose importante disminución del dolor óseo, disminución de las manifestaciones de prostatismo y descenso de la actividad de la fosfatasa ácida. La administración crónica de este análogo bloquea el eje hipotálamo-hipófisis-testículo.³¹

Las gonadotropinas y la testosterona disminuyen a valores subnormales, manteniéndose esta última en los que se observan en individuos castrados. La respuesta paradójica antigonadal observada con la administración crónica de los análogos agonistas de LHRH resulta altamente prometedora en el manejo de cánceres hormono-dependientes, como el de mama y en otras condiciones patológicas como la pubertad precoz y la endometriosis. Nuestros resultados son elocuentes y muestran que la administración crónica de los análogos de LHRH constituye una terapéutica efectiva en el manejo del carcinoma prostático, la cual evita los efectos colaterales de la estrogenoterapia y el impacto psicológico de la castración.

Somatostatina

Estudios experimentales han demostrado que el hipotálamo controla la secreción de la hormona del crecimiento por medio de una hormona liberadora y otra inhibidora.³² En 1973 fue identificada la hormona inhibidora como el tetradecapéptido:

NH₂-Ala-Gli-Cis-Lis-Asp-Phe-Phe-Trp-Lys-Tre-Phe-Tre-Ser-Cis-COOH, conocido con el nombre

de somatostatina.³³ Su administración en individuos normales bloquea la liberación de la hormona de crecimiento bajo condiciones fisiológicas —como el sueño y el ejercicio físico— o durante la hipoglucemia, la administración de L-Dopa y arginina. En pacientes con acromegalia no previamente tratados y con evolución clínica de 1 a 15 años, la infusión durante 60 minutos de somatostatina dio lugar a descenso progresivo de la concentración plasmática de la hormona del crecimiento. La mayor acción inhibitoria se observó de 60 a 75 minutos después de la administración inicial, regresando a los valores control en los siguientes 15 a 45 minutos. Habitualmente los pacientes acromegálicos muestran esta acción inhibitoria de la somatostatina, independientemente de los valores basales de la hormona del crecimiento o del tiempo de evolución clínica.³⁴ Se ha considerado que la somatostatina puede estar involucrada en la patogenia de la acromegalia.

Los valores basales de somatostatina determinados por radioinmunoanálisis resultaron semejantes en individuos normales, acromegálicos y con insuficiencia hepática grave.

Sin embargo, estudios dinámicos con somatostatina exógena mostraron que en los acromegálicos la vida media plasmática es más corta (1.7 minutos) que en los normales (2.1 minutos).³⁵ Utilizando somatostatina radiactiva, Kastin informó que la eliminación urinaria a las 24 horas fue de 70 por ciento en los acromegálicos, a diferencia de 24 por ciento en individuos normales.³⁶ La somatostatina también se ha identificado y aislado en el páncreas, en el estómago y en el duodeno.

La investigación realizada en los últimos años ha mostrado que somatostatina es un potente inhibidor de la secreción de varios órganos (fig. 16). En efecto,

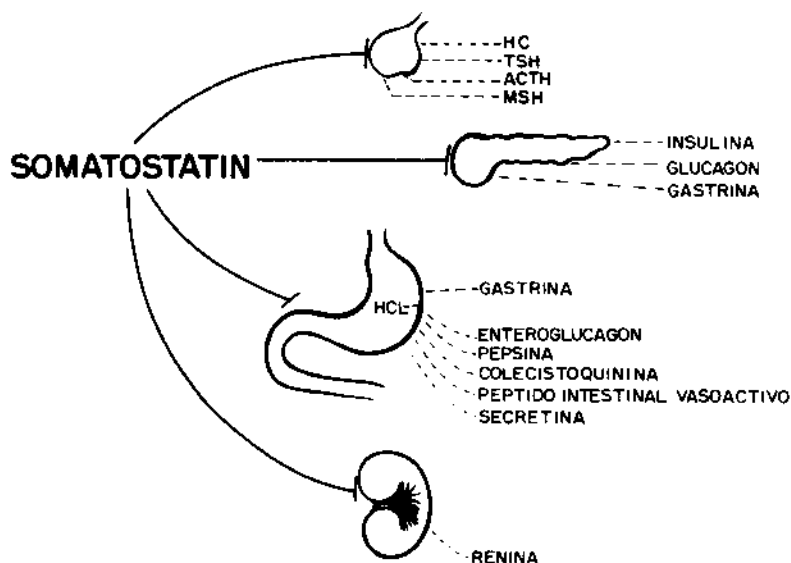


Fig. 16. La somatostatina ha mostrado ser un potente inhibidor de la secreción de varios órganos.

en la hipófisis bajo diversas situaciones, además de la hormona del crecimiento, inhibe tirotropina, prolactina, corticotropina y la estimulante de los melanocitos; en el páncreas inhibe la secreción de insulina, glucagon, gastrina, bicarbonato y proteínas; en el tubo digestivo inhibe la secreción de ácido gástrico, pepsina, gastrina, secretina, colecistoquinina, el péptido intestinal vasoactivo y motilina.³⁷ Por su gran variedad de acciones, el uso clínico de somatostatina puede ser limitado; sin embargo se han sintetizado diversos análogos en un esfuerzo para obtener algunos de ellos con acciones biológicas selectivas. Los análogos con sustituciones en las posiciones 8 y 14 han mostrado poseer acciones selectivas.³⁸

En un grupo de voluntarios normales, estudiantes de medicina cursando su último semestre, se mostró que los análogos Ala2-D-Trp8-D-Cis14-SS y 5-F-Trp8-D-Cis14-SS, son activos en humanos, bloquean

la liberación inducida de la hormona del crecimiento, parcialmente inhiben la liberación de glucagon y no modifican la secreción inducida de insulina.³⁹ Este tipo de análogos, con acciones selectivas, abren grandes perspectivas en la terapéutica médica, en el manejo de padecimientos como úlcera péptica, pancreatitis, acromegalia, gigantismo, insulinomas, glucagonomas, y otros.

El glucagon y la hormona del crecimiento tienen acciones diabetogénicas. Se ha postulado que estas pueden tener influencia sobre el desarrollo de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus. Por lo tanto, este tipo de análogos selectivos de la somatostatina son altamente prometedores en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (no insulino dependiente), así como asociadas a la insulina en diabetes mellitus tipo I (insulino dependiente).

AGRADECIMIENTOS

Para la realización de estas investigaciones clínicas he contado con la entusiasta participación y colaboración de los doctores Andrew V. Schally y Abba J. Kastin, a los cuales hago patente mi agradecimiento.

REFERENCIAS

- Schally, A.V.: *Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland*. Science 202: 18, 1978.
- González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Pérez-Pastén, E.; Ramírez-Villalba, A. y Schally, A.V.: *Different response to infusion of TRH*. Clin. Res. 20: 427, 1972.
- Wolburg-López, J.; Kastin, A.J.D.S.; Schally, A.V.; Pérez-Pastén, E. y González-Bárcena, D.: *Diferentes respuestas a la administración de hormonas (Res.)* Rev. Invest. Clín. (Méx.). 11: 417, 1971.
- González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Schally, A.V. y Torres Zamora, M.: *Increased plasma growth levels in patients with acromegaly and renal failure after administration of thyrotropin-releasing hormone*. Clin. Res. 20: 73, 1972.
- Schalch, D.S.; González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schally, A.V. y Lee, L.A.: *Abnormalities in the release of TSH in response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with disorders of the pituitary, hypothalamus and basal ganglia*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 609, 1972.
- González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Torres Zamora, M.; Pérez Pastén, E.; Kato, A. y Schally, A.V.: *Responses to thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36: 117, 1973.
- Nicoloff, J.T.; Fisher, D.A. y Appleman, M.D. Jr.: *The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man*. J. Clin. Invest. 49: 1922, 1970.
- Woolf, P. D.; González-Bárcena, D.; Schalch, D.S.; Lee, L.A.; Schally, A.V. y Kastin, A.J.: *Lack of effect of steroids on thyrotropin-releasing hormone (TRH) mediated thyrotropin (TSH) release*. Neuroendocrinology 13: 56, 1973-1974.
- Kastin, A.J.; Schally, A.V.; Gual, C.; Midgley, A.R.; Bowers, C.Y. y Díaz-Infante, A.: *Stimulation of LH release in men and women by hypothalamic LH-releasing hormone purified from porcine hypothalamus*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 1046, 1969.
- Kastin, A.J. y Schally, A.V.: *Different responses to hypothalamic hormones in acromegals*. Arch. Intern. Med. 130: 925, 1972.
- Matsuo, H.; Baba, Y.; Nair, R.M.G.; Arimura, A.; y Schally, A.V.: *Structure of the porcine LH and FSH releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 43: 1354, 1971.
- González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Bermúdez, J.A.; Lee, D.; Arimura, A.; Ruelas, J.; Zepeda, I. y Schally, A.V.: *Synthetic LH-releasing hormone (LH-RH) administered to normal men by different routes*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 481, 1973.
- González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Arimura, A.; Bermúdez, J.A.; Lee, D.; Ruelas, J.; y Schally, A.V.: *Effects of synthetic LH-RH administered by different routes on hypothalamic hypophysiotropic hormones*. Excerpta Medica 1: 291, 1972.
- González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Clinton Miller, M.; Henríquez-Espinoza, R. y Schally, A.V.: *Response to LH-RH in men infused with theophylline*. Int. J. Fertil. 19: 207, 1974.
- Redding, T.W.; Kastin, A.J.; González-Bárcena, D.; Coy, D.H.; Coy, E.J.; Schalch, D.S.; y Schally, A.V.: *The half-life, metabolism and excretion of tritiated luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in man*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 626, 1973.
- Arimura, A.; Kastin, A.J.; González-Bárcena, D.; Siller, J.; Weaver, R.E. y Schally, A.V.: *Disappearance of LH-releasing hormone in man as determined by radioimmunoassay*. Clin. Endocrinol. 3: 421, 1974.
- González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Ponce, C. y Schally, A.V.: *Differential effect of various doses of mestranol on the release of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in response to luteinizing hormone-releasing hormone*. Fertil. Steril. 25: 439, 1974.
- González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Clinton Miller, M.; Lee, L.; Rivas-Llamas, R. y Schally, A.V.:

- Response of LH-RH in women before and after treatment with prednisone.* Int. J. Fertil. 19: 107, 1974.
19. González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Lee, L.; García-Téllez, A.; Villamil, J. y Hawley, W.D.: *Release of LH and FSH after synthetic LH releasing hormone (LH-RH) in various endocrine disease.* Endocrinology. 92 suppl.: 221, 1973.
 20. Kastin, A.J.; Schally, A.V.; Zárate, A.; Arimura, A.; González-Bárcena, D.; Medeiros-Neto, G.A. y Schalch, D.S.: *Analysis of clinical studies with natural and synthetic luteinizing hormone-releasing hormone.* Israel J. Med. Sci. 10: 1305, 1974.
 21. Kastin, A.J.; Schally, A.V.; González-Bárcena, D.; Coy, H.; Clinton Miller, M.; Porias, H. y Schalch, D.S.: *Clinical comparison of natural LH-RH, synthetic LH-RH, and two analogues of LH-RH.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 801, 1974.
 22. Kastin, A.J.; Schally, A.V.; González-Bárcena, D.; Coy, H.; Clinton Miller, M.; Porias, H. y Schalch, D.S.: *Clinical comparison of natural LH-RH, synthetic LH-RH, and two analogues of LH-RH.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 801, 1974.
 23. González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Escalante-Herrera, A.; González-Martínez, A.; Coy, D.H. y Schally, A.V.: *Long-acting analogues of luteinizing hormone-releasing hormone.* En *Basic applications and clinical uses of hypothalamic hormones.* Amsterdam, Excerpta Medica Intern. Congr. Ser. 374: 300, 1976.
 24. Kastin, A.J.; Arimura, A.; González-Bárcena, D.; Coy, D.H.; Clinton Miller, M.; Nishi, N.; Lee, L.; Durón-Huerta, H.; Schalch, D.S. y Schally, A.V.: *Increased potency of four analogues of LH-releasing hormone in man.* Int. J. Fertil. 19: 202, 1974.
 25. González-Bárcena, D.; Clinton Miller, M.; Coy, D.H.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Schally, A.V. y Escalante-Herrera, A.: *Stimulation of luteinizing hormone (LH) release after oral administration of an analogue of LH releasing hormone.* Lancet 2: 1126, 1975.
 26. González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Schalch, D.S.; Coy, D.H. y Schally, A.V.: *Prolonged elevation of luteinizing hormone (LH) after intranasal administration of an analog of LH-releasing hormone.* Fertil. Steril. 27: 1246, 1976.
 27. González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Coy, D.H.; Nikolics, K. y Schally, A.V.: *Suppression of gonadotropin release in man by an inhibitory analogue of LH-releasing hormone.* Lancet 2: 997, 1977.
 28. González-Bárcena, D.; Treviño-Ortiz, H.; Gordon, F.; Kastin, A.J.; Coy, D. y Schally, A.V.: *Influence of LH-RH agonists and antagonists on gonadotropin release in humans.* Int. J. Fertil. 25: 1000, 1980.
 29. Tolis, G.; Mehta, A.; Comaru-Schally, A.M. y Schally, A.V.: *Suppression of androgen production by D-tryptophan-6-luteinizing hormone-releasing hormone in man.* J. Clin. Invest. 68: 819, 1981.
 30. Tolis, G.; Ackman, D.; Stellos, A.; Mehta, A.; Labrie, F.; Fazekas, A.T.A.; Comaru-Schally, A.M. y Schally, A.V.: *Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonist.* Proc. Natl. Acad. Sci. 79: 1658, 1982.
 31. Redding, T.W. y Schally, A.V.: *Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp6 analogue of luteinizing hormone-releasing hormone.* Proc. Natl. Acad. Sci. 78: 6509, 1981.
 32. González-Bárcena, D.; Pérez, P.L.; Berea, H.; Ureta, S.; Graef, A.; Becerril, M.; Comaru-Schally, A.M. y Schally, A.V.: *Influence of D-Trp6-LH-RH on prostate carcinoma in humans.* 65th Endocrine Soc. Meet. 412, 1983.
 33. Schally, A.V.; Arimura, A. y Kastin, A.J.: *Hypothalamic regulatory hormones.* Science 179: 341, 1973.
 34. Brazeau, P.; Vale, W.; Burgus, R.; Ling, N.; Butcher, M.; Rivier, H. y Guillemin, R.: *Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone.* Science 173: 77, 1973.
 35. González-Bárcena, D.; Kastin, A.J.; Coy, D.H.; Schalch, D.S.; González-Sánchez, A.; Lara-Vasconcelos, M. y Schally, A.V.: *Respuesta a la administración aguda de la hormona hipotalámica inhibidora de la hormona de crecimiento y de un análogo en acromegalia.* Arch. Invest. Méd. (Méx.), 6: 505, 1975.
 36. Kastin, A.J.; Arimura, A.; González-Bárcena, D.; Fishback, J.; Schally, A.V. y Coy, D.H.: *Dynamics of injected somatostatin in blood of patients with hepatic failure and acromegaly.* Peptides 1: 257, 1980.
 37. Kastin, A.J.; Coy, D.H.; Jacquet, Y.; Schally, A.V. y Plotnikoff, N.P.: *CNS effects of somatostatin.* Metabolism 27, Supl. 1: 1247, 1978.
 38. Schally, A.V.: *Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland.* Science 202: 18, 1978.
 39. González-Bárcena, D.; Mendoza, F.; Medina, R.; Graef, A.; Kastin, A.J.; Comaru-Schally, A.M.; Meyers, C.A.; Coy, D.; Murphy, W.A. y Schally, A.V.: *Effects of the analog Ala-2-D-Trp-8-D-Cys-14-Somatostatin on the insulin, GH, and glucagon induced release in normal subjects.* 63rd Endocrine Soc. Meet. 684, 1981.
 40. González-Bárcena, D.; Mendoza, F.; Medina, R.; Coy, D.H.; Murphy, W.A. y Schally, A.V.: *Effect of Ala-2-D-Trp-8-D-Cys-14-somatostatin on the arginine-induced release of insulin, GH and glucagon in normal men.* Enviado para publicación a Endocrine Research Communications, 1983.