

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **4** Noviembre-Diciembre
November-December **2003**

Artículo:

Estudios clínicos pioneros efectuados en México entre los años 1967 y 1972 con las hormonas hipotalámicas TRH y LH-RH

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

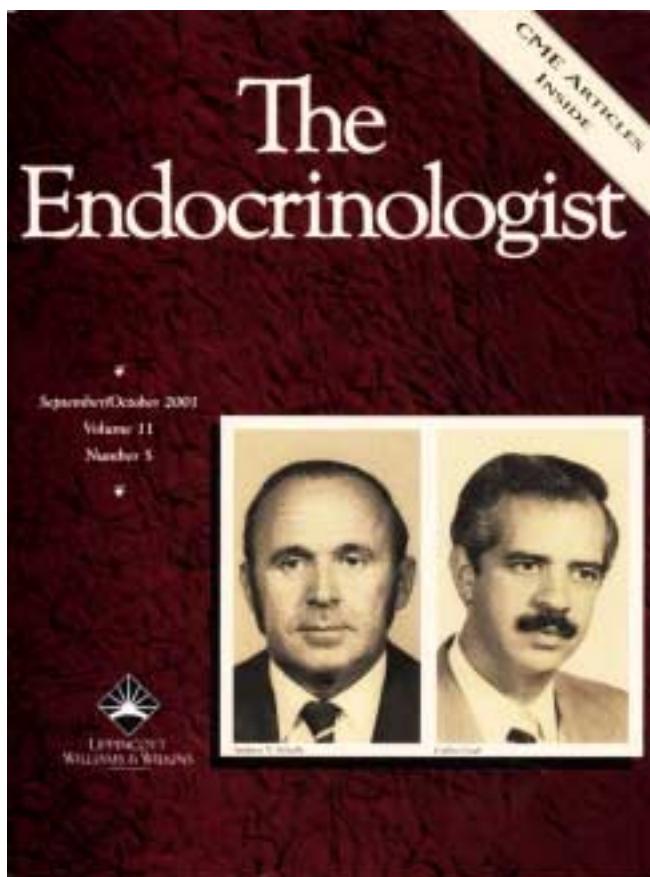
- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Estudios clínicos pioneros efectuados en México entre los años 1967 y 1972 con las hormonas hipotalámicas TRH y LH-RH

Andrew V. Schally



Me siento muy honrado de tener la oportunidad de participar en este simposio en reconocimiento al Dr. Carlos Gual, por sus más de cincuenta años dedicados a la enseñanza e investigación. Para ello, nada me gustaría más que hacer un recuento histórico de los estudios clínicos pioneros efectuados en México con las hormonas hipotalámicas TRH y LH-RH, en los cuales él y yo desempeñamos los papeles principales. Estos fueron los primeros estudios clínicos efectuados en el humano con la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH); en ambos casos, inicialmente con la hormona natural y

posteriormente con la hormona sintética. Estas investigaciones clínicas pioneras con TRH y LH-RH jugaron un papel fundamental para introducir estos compuestos en medicina clínica. Quisiera hacer para ustedes una glosa de estos estudios.

Carlos y yo nos conocimos en la Ciudad de México en octubre de 1965 durante el Sexto Congreso Panamericano de Endocrinología, en el cual Carlos actuó como Secretario General. En aquella época yo ya había estado trabajando con hormonas hipotalámicas por más de 11 años.

Carlos nos invitó a mí y a mis asociados, a colaborar con su grupo en el Instituto Nacional de la Nutrición de México, en la evaluación clínica con hormonas hipotalámicas. Yo siempre estuve muy agradecido por esta invitación ya que fue hecha en una época en que las hormonas hipotalámicas no eran bien conocidas, e implicaba confianza, por parte de Carlos, en nuestras preparaciones hipotalámicas. Poco tiempo después, y coincidiendo con la celebración del Tercer Congreso Internacional de Endocrinología que tuvo lugar en la Ciudad de México a finales de junio y principios de julio de 1968 (en el cual Carlos era nuevamente el organizador), estos estudios clínicos en colaboración estaban en pleno desarrollo. Durante este período yo había estado trabajando muy intensamente sobre TRH en mi laboratorio de Nueva Orleans y en 1969, Identifiqué, en colaboración con Bowers y Folkers, la estructura del TRH de origen porcino como un triptéptido. Algunas semanas después, Roger Guillemin y su grupo también dilucidaron la estructura del TRH de origen bovino. Sin embargo, un año antes de que fuera completada la identificación estructural y la síntesis de TRH, Carlos y yo efectuamos estudios clínicos en México que demostraron la actividad del TRH natural en humanos. Al respecto, y con la participación de Cy Bowers, demostramos que el TRH natural de origen porcino altamente purificado, estimulaba la liberación de TSH en cretinos hipotiroideos, tal como se evidenció por medio de bioensayos y por métodos de radinmunoanálisis. *Este es el único estudio clínico que ha sido publicado con TRH natural.* Esta colaboración continuó cuando logramos obtener TRH sintético. Los estudios con TRH sintético mostraron aumentos significativos en TSH plasmático tanto en hombres como en mujeres normales, así como

en pacientes con hipotiroidismo primario (en los cuales se observó una respuesta exagerada), Síndrome de Nelson, galactorrea-amenorrea y otros trastornos endocrinos. En pacientes con hipertiroidismo o tratados previamente con triyodotironina (T-3) no se observó respuesta a TRH. Estos estudios indicaron la utilidad de TRH en el diagnóstico de los padecimientos tiroideos. En conclusión, los estudios clínicos efectuados en México con TRH, sin lugar a duda, precedieron los estudios realizados por otros grupos.

En este mismo contexto, Carlos y yo realizamos en México extensos estudios clínicos con la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), altamente purificada, también conocida como hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

En vista del éxito obtenido con los estudios clínicos con TRH, fui capaz de obtener preparaciones más potentes de LH-RH a partir de tejido hipotalámico porcino. Como consecuencia Carlos y yo pensamos que debíamos probar en el humano estas preparaciones altamente purificadas de LH-RH porcino.

En colaboración con Abba Kastin, establecimos que el LH-RH natural de origen porcino liberaba LH y FSH en hombres y mujeres bajo una gran variedad de condiciones clínicas. Los sujetos con niveles normales, bajos o altos de gonadotropina en el suero, todos respondían a LH-RH con la liberación de LH y FSH. Asimismo, en sujetos con niveles plasmáticos basales normales de LH y FSH tales como en hombres y mujeres normales, niños y niñas normales prepúberes y algunos pacientes con tumores hipofisarios, respondieron a LH-RH. En sujetos con niveles bajos de gonadotropina plasmática, incluyendo hombres con tratamiento previo con etinilestradiol, mujeres previamente tratadas con Lyndiol, sujetos con hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia, también liberaron LH y FSH como respuesta a la administración de LH-RH. En sujetos con niveles elevados de LH y FSH, tales como mujeres postmenopáusicas, hombres tratados previamente con clomifeno y pacientes con Síndromes de Turner y Klinefelter, también respondieron a LH-RH. Estos estudios clínicos pioneros con LH-RH natural, dieron una base firme y una guía invaluable para la realización de estudios subsecuentes que demostraron la gran significancia y el uso potencial y utilidad del LH-RH.

Mientras tanto, en 1971 yo aislé personalmente LH-RH a partir de hipotálamo porcino, y mi grupo en Nueva Orleans que incluía a los doctores Arimura, Matsuo y Baba, identificaron la estructura de este decapéptido y lo sintetizaron y así, nos adelantamos a otros grupos en la carrera por la identificación estructural del LH-RH. Como consecuencia, Carlos y yo evaluamos el LH-RH sintético en el humano. Este decapéptido sintético se inyectó por

vía endovenosa en hombres y mujeres no tratados, hombres tratados previamente con etinilestradiol y mujeres tratadas previamente con el anticonceptivo oral Lyndiol. En todos los grupos, el LH-RH ocasionó un aumento marcado en los niveles plasmáticos de LH, y una pequeña, pero significativa elevación de los niveles plasmáticos de FSH. Por lo tanto, los estudios clínicos efectuados con LH-RH natural fueron confirmados con el uso de LH-RH sintético.

Poco tiempo después, en colaboración con el Dr Arturo Zárate también demostramos que LH-RH indujo la ovulación en mujeres con infertilidad hipotalámica anovulatoria. Estas investigaciones realizadas en México precedieron todos los demás estudios clínicos por un amplio margen, y establecieron los principios de los usos diagnósticos y terapéuticos de LH-RH.

Subsecuentemente, también efectuamos en México en colaboración con los doctores Arturo Zárate y David González Bárcena otros estudios con agonistas y antagonistas de LH-RH. Todos estos estudios realizados en México jugaron un papel preponderante en la introducción de esta clase de fármacos en la medicina clínica. El papel clave que Carlos desempeñó en estas investigaciones clínicas con TRH y LH-RH, le fue reconocido por clínicos estadounidenses, quienes lo invitaron a presentar su trabajo, en 1971, en la "Laurentian Hormone Conference", 1971 en Montremblant Canadá.

Yo tuve la fortuna de que mi trabajo básico y los descubrimientos sobre las hormonas peptídicas del hipotálamo fueran reconocidas otorgándome los más prestigiados premios de los Estados Unidos de América y de Canadá, y finalmente con el Premio Nobel 1977, en Medicina, el cual compartí con Roger Guillemin y, consecuentemente, tuve el placer de invitar a Carlos a participar en las Ceremonias del Premio Nobel, que tuvieron lugar en Estocolmo, Suecia del 7 al 10 de diciembre de 1977.

En el curso de esta colaboración con Carlos, nos envolvió una profunda amistad, y en lo particular desarrollé un gran respeto por la cultura, tradiciones y costumbres de México. Fue un gran placer y privilegio estar relacionado con Carlos todos esos años, y espero que podamos efectuar otras investigaciones clínicas en México, con algunos de mis nuevos análogos.

Referencia

Schally AV and Gual C. Some recollections of early clinical studies on hypothalamic hormones: A tale of a successful international collaboration. *The Endocrinologist* 2001;11:341-396. Lippincott Williams & Wilkins (traducido al Español con algunas modificaciones 2001 con permiso del editor Gac Med Mex 2002;138:89-100).