

Historia del tratamiento en el lupus eritematoso sistémico (Segunda parte)

Dr. ANTONIO IGLESIAS GAMARRA, M. D.
Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología
Universidad Nacional de Colombia
Dr. JOSÉ FÉLIX RESTREPO SUÁREZ, M. D.
Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología
Universidad Nacional de Colombia

Desocupado lector:

sin juramento me podrás creer que quisiera que este libro, como hijo del entendimiento, fuera el más hermoso, el más gallardo y más discreto que pudiera imaginarse.

Pero no he podido yo contravenir a la orden de la naturaleza: que en ella cada cosa emprenda a su semejante.

CERVANTES, 1605

Solamente así se abrirán a nuestro entendimiento las "funciones de órgano del tejido conjuntivo", y solamente así haremos justicia a las importantes alteraciones que nos ofrece la patología del tejido conjuntivo.

SCHADE, 1923

Resumen

En esta segunda entrega revisamos extensamente la historia de los glucocorticoides, inmunosupresores, macrólidos como la ciclosporina, inhibidores de la prolactina, dehidroepiandrosterona, análogos de las gonadotropinas y terapias experimentales en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Hacemos énfasis en los estudios que de alguna manera abrieron camino en la investigación hacia la consecución de una mejor terapéutica para estos pacientes.

Summary

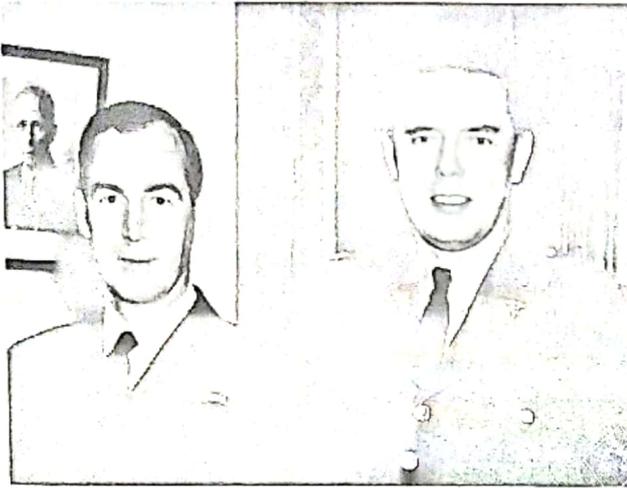
In the second part of our presentation we reviewed extensively the history of gluco-

corticoids, immunosuppressant, macrolides such as ciclosporin, prolactin's inhibitor, dehidroepiandrosteron, gonadotropines' analogues, and experimental therapies in patients with systemic lupus erythematosus. We made emphasis in studies that in some way opened the door in the search of a better therapy for those patients.

Glucocorticoides

La historia de los esteroides comienza cuando Wallace Graham, médico canadiense y uno de los fundadores de la reumatología de ese país, director por muchos años del servicio médico de los veteranos en St Thomas Ontario, uno de los primeros en explorar la utilidad de la penicilina para la fiebre reumática, observó que las pacientes con artritis reumatoide embarazadas y con ictericia, no tenían síntomas articulares¹. Durante una visita que realizó a Hot Spring en Arkansas, Philip Hench, quien por entonces se desempeñaba como director médico de la armada americana, se enteró de estas observaciones a través del mismo Wallace (Figuras 1 y 2). Hench, se trasladó a la Clínica Mayo y a algunas pacientes con AR embarazadas les administró lactoferrina para inducirles ictericia y con ello constatar las observaciones de Wallace, además observó en la misma clínica un paciente quien refería que la inflamación articular que padecía había mejorado durante un cuadro de ictericia, y que la sintomatología reapareció con la resolución de ésta, e informó mejoría de la artritis en pacientes embarazadas y planteaba esta observación de la siguiente forma "It seemed reasonable to believe that such striking relief from rheumatoid arthritis was effected by some "specific chemical substance" which was normal to the human organism rather than by an abnormal material" y

Figura 1. Doctores Wallace Graham y Philip Hench, de izquierda a derecha, en Hot Spring en 1945.



además infería que debía existir una sustancia X que podría tener un efecto antireumático y anti-alérgico^{2,3,4}. Así lo describió: "The characteristics of substance X are: 1) that it is antirheumatic and antiallergic, that, in other words, it is group specific rather than disease specific; in jaundiced patients, more slowly in pregnant patients, and appears to operate in these patients during a characteristic period of time and (2) that its clinical effects are accomplished rapidly and are more or less complete but are transient." Las conclusiones de Hench sobre estas dos observaciones fueron las siguientes: durante el embarazo la sustancia X se incrementa y durante la ictericia o hepatitis la sustancia X que es un producto normal no se metaboliza y por lo tanto se incrementan sus niveles y por ello su efecto es antiartrítico.

En 1930 Eduard C. Kendall, PhD, jefe de la División de Bioquímica de la Clínica Mayo, inició la investigación química y fisiológica sobre la corteza suprarrenal. Además de Kendall, otros investigadores como Tadeus Reichstein en Suiza, Swingle en Princeton, Oscar Wintersfeiner y J. Pfifner en la Universidad de Columbia, trabajaron en el aislamiento de los corticoides adrenales, aunque aislaron 30 esteroides, solamente seis presentaron actividad biológica en animales adrenalectomizados. Cuatro años más tarde separaron un compuesto cristalino en cuatro fracciones que denominaron compuestos A, B, C y

Figura 2. Philip Hench y Wallace Graham en 1957, durante un Congreso internacional realizado en Toronto (Canadá)



D. Dos años después con la ayuda de los investigadores Mason y Myers aislaron y analizaron la composición química de otros dos compuestos que denominaron E y F.

En 1940 las dificultades de Kendall consistían en cómo separar estos compuestos de la glándula suprarrenal debido a la mezcla con grasa, proteínas, agua y otros materiales glandulares, por ello se pensó en hacer una síntesis parcial de estos. De esta forma en 1944 en los laboratorios de investigación de la Clínica Mayo se sintetizó una pequeña cantidad de dehidrocorticosterona o compuesto A y simultáneamente la compañía farmacéutica Merck & Co INC produjo una mayor cantidad del compuesto A, que se utilizó en pacientes con enfermedad de Addison. En 1948 Mason, Hench y Kendall publicaron los aspectos químicos y la estructura de ellos.

Antes que los americanos entraran en la contienda de la II Guerra Mundial que fue precipitada por los Japoneses en el ataque a Pearl Harbor en el otoño de 1941, los departamentos médicos de la Armada y la fuerza naval requirieron de los servicios del National Research Council para que les supliera grandes cantidades de hormonas de la corteza adrenal, ya que podría ser de ayuda en las operaciones militares, pero al parecer el gran estímulo no era ese, sino el rumor de que los pilotos alemanes de la Luftwaffe se inyectaban extractos de suprarrenales y esto le permitía volar hasta una altura mayor a 40.000 pies. El National Research Council encargó a 22 laboratorios nacionales la preparación de hormonas de la corteza adrenal; para ello se realizaron reuniones preparatorias en Washington con la participación de numerosos investigadores que aportaron sus experiencias.

Ingle⁵, un investigador del laboratorio de Kendall inició su estudio, analizando la capacidad de trabajo de las ratas adrenalectomizadas y el tratamiento a base del compuesto E, posteriormente observó un efecto positivo a nivel de la fuerza y actividad muscular en algunos pacientes que habían recibido el compuesto. Otras observaciones estuvieron relacionadas con los efectos de éste sobre el metabolismo de los carbohidratos y su resistencia al estrés. Con estos antecedentes Kendall y sus asociados de la Clínica Mayo y los Laboratorios Merck & Co INC bajo la dirección del Dr. LH Sarett, y después de una gran inversión, lograron preparar 5 gramos del compuesto E^{2,3,4,6,7}. Uno de los aportes de Sarett fue la incorporación del grupo hidroxilo a nivel del C17 de la molécula, en el año de 1947. Después de varios procesos en la manufacturación del producto, finalmente se terminó de elaborar el compuesto E en Mayo de 1948 y con la ayuda de Merck se preparó una mayor cantidad de éste para utilizarlo en la investigación clínica.

Simultáneamente en la Clínica Mayo se empezó a desarrollar la especialidad de la Reumatología y uno de los que ayudó a impulsar la especialidad fue Howard F Polley quien recibió su grado de médico en la Universidad de Ohio

en Columbus. En 1942 Ingresó como profesor asistente en Reumatología y culminó su carrera como profesor emérito, fue el primer Jefe de la División de Reumatología de la Clínica Mayo. Escribió más de 100 artículos, especialmente en el área de los adrenocorticosteroides, fue el escritor senior del libro "Physical Examination of the Joints" y perfeccionó además un instrumento para la biopsia sinovial^{6,8,11,12}. Pero lo más importante de Polley fue la conformación de un grupo de médicos investigadores que en Estados Unidos se conocía como "The Mayo TEAM" que incluía además a Philip S. Hench, jefe de la división de artritis, su investigador asociado Charles H Slocumb y a Edward C Kendall jefe del laboratorio de bioquímica (Figura 3). Es necesario mencionar el ayudante de Kendall, Harold L Mason, PhD, quien fue el investigador senior de la investigación en la que se aisló y cristalizó la hormona adrenocortical, inicialmente marcada como el compuesto E de Kendall. Posteriormente este compuesto se caracterizó químicamente como la 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona y que genérica y comercialmente se conoce como cortisona^{2-6,8-12}.

Varios de estos compuestos fueron administrados a pacientes voluntarios con artritis reumatoidea, por Hench y Charles Slocumb, sin obtener ningún resultado. Simultáneamente en Suiza otro bioquímico, Thadeus Reichstein, trabajaba en el aislamiento de compuestos de la corteza adrenal y obtuvo pequeñas cantidades de estos compuestos pero sin haber realizado ensayos clínicos. Como se obtenían pocas cantidades de estos compuestos, se produjo un paso coyuntural al contar con el apoyo de la industria farmacéutica en la investigación. Hench y Kendall se asociaron a los químicos investigadores de Merck & Co²⁻¹². Finalmente en mayo de 1948 de acuerdo a la metodología desarrollada por Kendall y Lewis H Sarett de Merck se logró producir cinco gramos de 17-hidroxi-11-dehidro cortisona, que Kendall, James Carlisle y Raulolph Mayor de Merck & Co., denominaron compuesto E. Este compuesto E fue enviado al grupo de reumatólogos de la Clínica Mayo Hench, Slocum y Polley, quienes lo utilizaron en pacientes volunta-

Figura 3. De izquierda a derecha se aprecia a los doctores Slocumb, Polley, Kendall y Hench, quienes conformaron el equipo de la Clínica Mayo y fueron investigadores claves en el descubrimiento de los glucocorticoides. Hench y Kendall fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina en 1950, junto con el Dr Reichstein por este descubrimiento.



rios con artritis reumatoidea, en septiembre de 1948, no se les administró a pacientes embarazadas o con ictericia.

La cortisona fue utilizada en una mujer casada de 29 años que tenía una artritis reumatoide de cuatro años y medio de evolución, los estudios de rayos X evidenciaban cambios destructivos en cadera derecha y varias articulaciones más, presentaba además inflamación y rigidez. Debido a la incapacidad de la paciente, se hospitalizó el 20 de septiembre de 1948 y el día 21 de septiembre de 1948 por primera vez se utilizó la cortisona en una paciente con una enfermedad reumática. Se inició el tratamiento con 100 mg IM del compuesto E. El día 24 de septiembre la paciente pudo levantarse, caminar y mejorar su apetito. El día 27 de septiembre, una semana después de iniciar el tratamiento, las manifestaciones articulares y la rigidez muscular mejoraron. Durante los siguientes 4 días se mantuvo con 100 mg/día, y luego la

dosis se disminuyó a 25 mg/día, con lo cual hubo una recaída. La alegría y el entusiasmo de Hench y cols fue inmensa, reunieron otros 13 pacientes, con artritis reumatoide que recibieron cortisona y 2 que recibieron corticotropina^{2-4,6,8-12}. La administración de la cortisona en forma de acetato resultó en una pronta mejoría de las manifestaciones esqueléticas, constitucionales y de laboratorio. Los investigadores observaron recaídas al suspender la cortisona dos a cuatro días después y describieron los signos del hiperadrenalismo con la administración prolongada y su mejoría al discontinuarla.

Ya organizado el grupo y aislada la cortisona, en el invierno de 1948 – 1949, “The Mayo Team” aplicó el compuesto E a pacientes con lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática, artritis reumatoide y otras enfermedades como panarteritis nodosa, y polimiositis, con buenos resultados en la mayoría de ellos. Al observar las propiedades anti-inflamatorias y antireumáticas de la cortisona, en 1949 se presentaron los hallazgos en Rochester, en Atlantic City y en New York donde cosecharon grandes aplausos y elogios como muy pocas veces se había observado en la medicina. En ese mismo año Hench, Kendall, Slocumb y Polley en el Proceeding Staff Meet Mayo Clinic realizaron el primer informe sobre tratamiento de la artritis reumatoidea con el compuesto E². Un año después el Dr. John Mote de los Laboratorios Armour provee al Dr. Hench otra hormona aislada por un grupo de investigadores a partir de la glándula pituitaria, la hormona adenocorticotrópica (A.C.T.H.) que al ser aplicada a pacientes con artritis reumatoide encontraron los mismos resultados que con el compuesto E⁶.

En marzo de 1949 los doctores Hench, Slocumb y Polley recibieron del Dr. Harold Hailman de los Laboratorios Upjohn otro compuesto derivado de la corteza adrenal que se denominó compuesto F de Kendall (o hidrocortisona) que se utilizó en un paciente con artritis, por dos semanas, y los efectos fueron comparables al compuesto E y a la ACTH⁶.

El equipo de la Clínica Mayo y los investigadores de Merck quisieron que el compuesto E se

utilizara en otras partes de USA y para ello Hench invitó a cinco investigadores americanos para que analizaran las observaciones hechas por ellos. Los Invitados fueron los doctores Walter Baver de Boston, Edward Boland de los Angeles, Richard Freyberg de New York, Paul Holbrook de Tucson y Edward Rosenberg de Chicago. Durante cinco días observaron dos pacientes con artritis reumatoidea tratados con el compuesto E y revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con artritis reumatoide tratados con el compuesto E, el compuesto F y la ACTH¹. La compañía Merck les proporcionó a los cinco investigadores el compuesto E para que estudiaran dos pacientes durante dos semanas, analizaran cada uno de sus resultados y los enviaran a Hench y colaboradores para ser presentados en el Séptimo Congreso Internacional de enfermedades reumáticas que se llevaría a cabo de mayo 30 a Junio 3 de 1950 en New York. El Presidente de la ARA en ese momento era el Dr. Ralph Pemberton. El presidente del congreso fue el doctor Richard Freyberg. Asistieron 263 médicos e investigadores, entre ellos varios latinoamericanos, y se presentaron 101 trabajos de investigación, fue el primer congreso importante de reumatología realizado en América después de la Segunda Guerra Mundial, ya que los otros seis se realizaron en Europa, el tema más importante del evento fue la presentación del trabajo de Hench, Kendall, Slocumb y Polley⁶ que finalmente incluyó a dieciséis pacientes y demostró por primera vez en la historia el beneficio de la cortisona sobre las manifestaciones de la artritis reumatoide. El impacto de la presentación del compuesto E en el tratamiento de la artritis reumatoidea fue extraordinario y ocupó las páginas del *New York Times*, periódico que colaboró en ese momento en la difusión del conocimiento sobre el reumatismo.

En este congreso se reorganizó la liga Europea contra el reumatismo (EULAR), fundada en París en 1927, agrupando las sociedades europeas que estaban dispersas. Las sociedades en América como las de Argentina, Brasil, Canadá, USA, México y Uruguay conformaron la liga Panamericana contra el reumatismo (PANLAR), siendo su primer presidente el doctor Aníbal Ruiz

Moreno de Argentina. Estas dos sociedades se unieron y conformaron la liga internacional contra el reumatismo (ILAR).

El descubrimiento de los compuestos E, F y ACTH y su efecto benéfico en el tratamiento de la artritis reumatoidea, lupus eritematoso, fiebre reumática y otras enfermedades autoinmunes permitió que se ampliaran los estudios clínicos no solo en USA, sino en otros lugares del mundo. Con el descubrimiento y el empleo de la cortisona en algunas enfermedades reumáticas, las ventas de estos productos se multiplicaron con más de 50 millones de prescripciones. Los doctores Hench, Kendall y el suizo Reichstein fueron galardonados con el Premio Nobel en fisiología y medicina en diciembre de 1950, es decir casi dos años después de su primer informe. Hench se convirtió en el primer reumatólogo en recibir este galardón al reconocerse el compuesto E como un medicamento anti-inflamatorio. El impacto de este descubrimiento fue básico ya que se implementó rápidamente su uso como terapéutica, tuvo amplia acogida en el campo científico y en la investigación clínica y se impulsaron campañas contra el reumatismo⁹.

En 1951 Joseph Hollander, Jessar y Brown demostraron el efecto benéfico de la hidrocortisona a nivel intra articular¹².

La búsqueda de corticosteroides de mayor potencia y seguridad continuó por años; Merck inicialmente y Schering posteriormente empezaron a sintetizar compuestos más potentes a partir de la cortisona y la hidrocortisona como la prednisona y la prednisolona. Estos compuestos se caracterizan por tener un doble enlace entre los carbonos 1 y 2¹⁰. Fue este uno de los descubrimientos más importantes de la década de los cincuenta por la Corporación Schering y fue el comienzo de los corticosteroides "Meti", Meticorten® y Meticortene®. Durante esta época la demanda por estos nuevos corticosteroides fue muy alta y la producción apenas la cubría¹³. Los primeros estudios clínicos con estos compuestos fueron realizados en el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y dirigidos por JJ Bunim y sus colaboradores¹⁴.

Informaron que estos compuestos eran tres a cuatro veces más efectivos que la cortisona miligramo a miligramo y que los efectos indeseables como la retención del sodio era menor. Posteriormente, se introdujo el radical fluoruro en el carbono 9 de la prednisolona para originar los nuevos compuestos fluorados como la triamcinolona y la dexametasona¹⁴. Estos compuestos son más efectivos en pequeñas dosis, pero también con efectos indeseables importantes. El descubrimiento de la cortisona y sus derivados y la estrecha cooperación que existió entre la industria farmacéutica y la investigación clínica fue un legado importante para el desarrollo de la reumatología que nació con el descubrimiento del compuesto E.

En un artículo de Hench publicado en 1952 en el *Annals of Internal Medicine*, el autor analiza 335 referencias, explicando la mejoría y reversibilidad de las enfermedades reumáticas⁵. Después de la experiencia en la Clínica Mayo entre 1948 y 1949 en el tratamiento de la artritis reumatoidea con cortisona y ACTH, este par de medicamentos se empezaron a utilizar en pacientes con lupus, en tres centros importantes de Estados Unidos como la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota), en el Mount Sinai de New York y en los Angeles⁶.

Antes de 1948, el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico solo se establecía a través de los aspectos clínicos y la enfermedad muchas veces no se diagnosticaba, excepto en aquellos pacientes agudamente enfermos que tenían fiebre y eritema malar. El año 1948 fue fundamental por el descubrimiento del compuesto E, su utilización en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y el descubrimiento de la célula LE por Hargraves. Solo hasta 1964 se consideró al lupus como prototipo de enfermedad autoinmune por los estudios desarrollados por Henry Kunkel¹⁶. Posteriormente, se empezó a utilizar en forma clara la cortisona y la ACTH no solo en los tres centros iniciales sino en muchos centros de los Estados Unidos.

Elkinton, Hundt, Godfrey, McCrory, Rogerson y Stokes realizaron el primer informe sobre ACTH

como terapia para el tratamiento del lupus sistémico, que se publicó en la revista JAMA, en 1950¹⁷. En 1949 Combes¹⁷ como investigador senior en el *Proceeding Society Experimental Biological Medicine* informó sobre la remisión del lupus diseminado, por primera vez en el mundo se habla de "remisión" en el lupus eritematoso sistémico. Otro artículo publicado en 1949 fue el de Harvey y cols sobre ACTH y lupus¹⁹. Finalmente, Thorn y cols analizaron la relación hipófisis suprarrenal y enfermedad reumática en el *New England Journal of Medicine*²⁰. Estos cuatro artículos publicados en 1949 en los que se utilizaba cortisona y ACTH en el lupus crearon el interés de las escuelas antes mencionadas y dio inicio al empleo de la cortisona en series de casos. Así como en 1948 se inició el uso de la cortisona en Artritis Reumatoidea, 1949 fue el año del inicio del tratamiento del lupus con la cortisona.

En estos informes de casos, la dosis variaba de acuerdo a los criterios de los autores y por la respuesta de los pacientes, también se suspendía bruscamente el medicamento y las recaídas se presentaban rápidamente, pero en algunos pacientes, la enfermedad se apagaba por un período de tiempo prolongado.

Los años 1949 y 1950 fueron los del aprendizaje de la respuesta de los esteroides al tratar los pacientes con lupus. Brunsting, Slocumb y Didcoct²¹ de la Clínica Mayo trataron siete pacientes en el año de 1950, se les administró 200 a 300 mg de cortisona por unos pocos días y posteriormente 100 mg. Los síntomas agudos mejoraron pero se presentó una recidiva al reducir la dosis.

Louis J. Soffer, Marvin F Levitt y George Baehr²² del Mount Sinai de New York con el auspicio de una beca de "The United States Public Health Service and the New York Foundation" utilizaron la cortisona y la ACTH en 34 pacientes con varias enfermedades (14 pacientes con lupus, 6 con hipertiroidismo, 2 con poliarteritis nodosa, 3 con artritis reumatoidea, 1 con dermatomiositis, 1 con síndrome nefrótico, 1 con glomerulonefritis crónica, 1 con síndrome de Löeffler, 1 con pénfigo, 1 con esclerodermia, 1 con lupus discoide y 2 con

fiebre reumática. La selección de las enfermedades para el tratamiento con cortisona y ACTH fue extraordinaria, pues estas son las enfermedades en las que se utilizan estos medicamentos actualmente. Los 14 pacientes con lupus tenían los criterios como indicación para la administración de esteroides: (fiebre, artritis, caquexia, lesiones en alas de mariposa, psicosis, fenómeno de Raynaud en 2 pacientes, derrame pericárdico, derrame pleural, cambios retinianos, nefritis, células LE en los 14 pacientes, leucopenia, anemia, trombocitopenia y elevación de la sedimentación globular. Utilizaron 150 a 200 mg/día de cortisona y 100 a 150 mg de ACTH, administradas en cuatro dosis. Los pacientes se trataron por dos a cuatro semanas, la respuesta se presentó rápidamente con mejoría de los síntomas, de la leucopenia, trombocitopenia y la nefritis; al suspender el tratamiento se produjo una recaída con ACTH entre 12 y 18 horas y con la cortisona entre dos y cuatro días. Once de los catorce pacientes respondieron adecuadamente a los esteroides y en los casos con leucopenia, trombocitopenia y nefritis el tratamiento se prolongó hasta por siete meses. Este grupo de investigadores describió las complicaciones de los esteroides como hipertensión, depresión, convulsiones, pigmentación, hirsutismo, estrías, insuficiencia cardiaca-congestiva, alcalosis y diabetes. Este artículo es histórico ya que describió las indicaciones de los esteroides, sus complicaciones y su uso crónico en estas enfermedades. Soffer y cols empezaron a utilizar la cortisona en 1949 en el Hospital Monte Sinaí. En 1950 Soffer, Bachr y Levitt^{22,23,24} escribieron tres artículos en diferentes revistas y presentaron sus hallazgos en la segunda conferencia de ACTH que se llevó a cabo en Filadelfia en 1951²⁵. Estos artículos fueron las bases de las observaciones clínicas, para el uso crónico de los esteroides para mejorar y/o apagar a los pacientes con lupus. En 1952 Soffer y Bader²⁶ en un artículo titulado "Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus. Results of long term use" estudiaron 18 pacientes con lupus (12 mujeres y 6 hombres) y los observaron entre 3 a 20 meses. En este artículo concluyeron que los esteroides mejoraban la fiebre, el rash, la artritis, la pleuritis, la pericarditis pero manifesta-

ban que las células LE persistían lo mismo que el daño renal, además plantearon los riesgos y los efectos colaterales de los esteroides; 16 de los 18 pacientes se observaron hasta por 20 meses; de estos 12 mejoraron y 6 murieron en el curso de la terapia.

En 1954 Soffer, Elster y Hammerman²⁷ informaron los resultados de un estudio con 32 pacientes, 6 hombres y 26 mujeres cuyas edades oscilaban entre 11 a 60 años, tratados con cortisona y ACTH, algunos de estos pacientes llevaban 40 meses de observación. Describieron otras complicaciones de los esteroides como el síndrome de Cushing, las infecciones, el acné, la alopecia, el hirsutismo, la alcalosis metabólica, las estrías abdominales, la diabetes, la úlcera péptica e informaron tres casos de osteoporosis, con fracturas por compresión a nivel de la primera vértebra lumbar y la XII vertebral dorsal, describieron por primera vez la osteoporosis inducida por esteroides y utilizaron la metiltestosterona para el dolor, pero hicieron énfasis en que no había mejoría radiológica pero sí del dolor. Un año después Soffer, Ludemann y Brill²⁸ trataron 55 pacientes, (46 mujeres y 9 hombres) con un rango de edad de 6 a 70 años; 38 de ellos mejoraron y 17 murieron, 13 de las muertes fueron por insuficiencia renal crónica. En este artículo en 1955 Soffer y colaboradores plantearon que la lesión renal en algunos casos no respondía a los esteroides, no obstante algunos pacientes alcanzaron 60 meses con el tratamiento. En algunos casos agudos se emplearon dosis de cortisona hasta 800 mg/día, de aquí posiblemente el origen del uso de bolos de cortisona, utilizaron varios corticoides de la época como cortisona (Meticorten)[®], la alfa - 9, fluorohidrocortisona, la corticotropina y la corticotropina de Zinc. En este artículo la mortalidad en el lupus estaba relacionada con el daño renal. La corticotropina era producida por los laboratorios Organon y la cortisona por Merck and Co. En ese año 1955, Muehrcke, Kark, Pirani y Pollack²⁹ empezaron a utilizar en forma racional la biopsia renal en pacientes con nefropatía lúpica y el empleo de esteroides en megadosis Sería injusto no mencionar otros investigadores de los años 50 que tam-

bién trataron pacientes con ACTH y cortisona como Carey, Harvey y Howard³⁰ del Johns Hopkins; Groekest y cols³¹, Robinson, Wolfson y Duff³², Reiner³³, Vaughan y cols³⁴, Heller, Jacobsen y Hammansten³⁵ sobre el efecto de la cortisona en la glomerulonefritis lúpica, Boas y Soffer³⁶, Hofer y cols³⁷, Dorfman y cols³⁸ sobre el uso de la ACTH para la epilepsia en el lupus, Woodbury y cols³⁹, Ransohoff y cols⁴⁰, Conn, Louis y Wheeler⁴¹ demuestra la diabetes en un hombre con el uso de la ACTH, Eliel y cols⁴² donde comenta sobre la pérdida de sodio, cloro y agua con la administración de cortisona y ACTH, Haserick y cols⁴³ quien escribe sobre el uso de la cortisona y ACTH en la epilepsia secundaria al lupus.. Todos estos artículos se publicaron entre 1948 y 1952 y en ellos los autores contribuyeron en una u otra forma a la utilización de los esteroides en las diferentes manifestaciones del lupus, pero a la vez describieron las complicaciones metabólicas y electrolíticas que se pueden generar con el uso de los esteroides y de la ACTH

En 1952 Edmund L. Dubois, Robert R. Commons, Paul Starr, Charles S. Stein Jr y Robert Morrison⁴⁴ estudiaron 64 pacientes con lupus eritematoso. Compararon 30 pacientes que recibieron cortisona y ACTH para el tratamiento del lupus con 34 pacientes que consultaron al hospital de los Angeles County de enero de 1935 a enero de 1950 que no recibieron tratamiento. Describen "la remisión espontánea" en el 20% de los pacientes no tratados, además compararon en una tabla el promedio de vida de los pacientes con lupus que no recibieron tratamiento con la serie de Klemperer y cols⁴⁵ en 1941 cuyo promedio de vida era 9 meses, con la serie de Tumulty y Harvey⁴⁶ cuyo promedio de vida aritmético era 52 meses y con la serie de Dubois (1935 - 1950) con promedio de 24 meses. Este artículo aportó nuevas observaciones al tratamiento del lupus, sobre la dosis ya que Dubois y cols⁴⁴ afirmaban que la dosis variaba de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, que en casos avanzados era imposible lograr remisión de la enfermedad aun utilizando dosis altas y que la remisión de la enfermedad se podía mantener con dosis bajas de esteroides. Llama la atención el uso de

ésteres de testosterona para tratar pacientes de sexo femenino con lupus. Los artículos de Soffer²²⁻²⁸ y de Dubois⁴⁴ en 1950 plantearon el uso racional de los esteroides, sus complicaciones, el tratamiento de la remisión y la dificultad de tratar algunos pacientes con nefritis lúpica.

Algunas observaciones realizadas por otros investigadores como Haserick, Corcoran y Dustan en 1951⁴³ resaltaron la importancia de utilizar la cortisona en dosis altas en la crisis aguda producida por el lupus. En un paciente utilizaron 230 mg por 24 horas. Este artículo fue uno de los primeros en describir el "criterio de bolo" para tratar a los pacientes con lupus agudo y activo. En otro artículo, publicado en 1952, Shearn y Pirofsky⁴⁷ informaron sobre el uso de la cortisona en 20 pacientes con LES, de los cuales cuatro murieron recibiendo el tratamiento y dos con nefritis, murieron al suspender la terapia. Carey, Harvey y Howard³⁰ del John Hopkins iniciaron el uso de la cortisona en junio de 1949 y evaluaron su respuesta después de 12 meses de tratamiento, encontraron mejoría desde 14 hasta 59 días después del inicio y estuvieron en remisión por varios meses. Posteriormente, los mismos autores describieron a 62 pacientes en 1954 en la revista *Medicine*⁴⁸, de los cuales, 18 murieron. La rápida mejoría de los pacientes agudos y activos fue informada, por Grace y Combes en 1949¹⁸, Harvey y cols en 1949¹⁹, Soffer, Levitt y Baehr en 1950²², Carey y cols en 1950³⁰, Brunsting y cols en 1951²¹, Haserick y cols en 1951⁴³, Irons y cols en 1951⁴⁹, Soffer y Bader en 1952²⁵, Shearn y Pirofsky⁴⁷ en 1952. El fenómeno de "Rebote" lo describieron Harvey y cols⁴⁸ en 1954 en 19 pacientes, especialmente al suspender el medicamento y al reducir la dosis.

En pacientes con nefritis lúpica los primeros en utilizar la cortisona y la ACTH fueron Elkinton y cols en 1949¹⁷, Carey y cols³⁰ y Thorn y cols²⁰ en 1950; Heller y cols³⁵, Haserick y cols⁴³ y Brunsting y cols²¹ en 1951; Soffer y Bader²⁵ y Dubois y cols⁴⁴ en 1952. Todos estos grupos observaron mejoría de la proteinuria, de la hematuria y de la cilindruria, pero también plantearon que algunos pacientes no respondieron

cuando el inicio se hizo en forma tardía y en algunos casos de nefritis acelerada. Estos mismos autores utilizaron la cortisona y la ACTH para el compromiso cardíaco, pulmonar, gastrointestinal, hepático, esplénico, retiniano y para las manifestaciones hematológicas del LES.

Con el advenimiento de la biopsia renal entre 1954 y 1955 a los pacientes se les inició el uso de los esteroides en forma regular. Muehrcke y cols²⁹ administraron 50 mg de cortisona diaria a 22 pacientes y a 11 pacientes no la administraron. Estos autores afirmaban que las biopsias renales demostraban progresión de las lesiones no obstante el tratamiento. Posteriormente se realizaron otros estudios por Pollak y cols en 1961 y 1964³⁰⁻³¹, Ackerman³², Drinkard y cols³³, Cameron y cols³⁴ y Hadidi³⁵ en 1970; Shelp y cols³⁶, Szejnbok y col³⁷ y Steinberg y cols³⁸ en 1971. Estos últimos utilizaron ciclofosfamida más prednisona, contra placebo más prednisona en nueve pacientes con nefritis lúpica e informaron mejoría más intensa en los pacientes que recibieron ciclofosfamida especialmente en lo relacionado con los niveles de antiDNA, C3 y proteinuria en 24 horas. No se puede pasar por alto los estudios de Cameron³⁴ y Hadidi³⁵ que fueron los primeros en utilizar la ciclofosfamida en 1970 para el tratamiento de la nefritis lúpica donde reportaron que la asociación de prednisona y ciclofosfamida es mejor que la prednisona sola. Drinkard y cols³³ fueron los primeros en utilizar la asociación prednisona más azatioprina para el tratamiento de la nefritis lúpica. Estos esquemas terapéuticos también se empezaron a utilizar para el tratamiento del lupus grave con manifestaciones extra renales.

En la década de 1950 y de 1960 se sintetizaron la mayoría de los glucocorticoides, se estudió su metabolismo y su vida media y se clasificaron en glucocorticoides de acción corta, mediana y prolongada, de acuerdo a su vida media plasmática que pueden oscilar entre 30 minutos para la hidrocortisona hasta 300 minutos para la triamcinolona y dexametasona. Los compuestos que se conocían eran los siguientes:

1. Acetato de cortisona (Cortone)®
2. Hidrocortisona (Hydrocortone)® y Cortef
3. Prednisona (Meticorten)® Deltra® Orasone®
4. Prednisolona (Meticortelone)® Hydeltra®
5. Metilprednisolona (Medrol)®
6. Triamcinolona (Aristocort)® Kenacort®
7. Dexametasona (Decadron)® Deronil®
8. Betametasona (Celestone)®
9. Fluprednisolona (Alfadrol)®

Es interesante la revisión de E.W. Boland³⁹ publicada en *Annals Rheumatic Diseases* en 1962 donde analizó los nuevos corticoides, su farmacodinamia y su utilización en las enfermedades autoinmunes. Este artículo de Boland publicado en 1962, fue antecedido por el que realizaron Lieberman y Teich⁴⁰ en 1953 sobre la bioquímica de las hormonas esteroideas, donde se revisó y se analizó la farmacodinamia de los esteroides.

Revisiones modernas sobre los glucocorticoides fueron realizadas por Lloyd Axelrod en la revista de *Medicine* en 1976⁴¹ y en la primera edición del libro de WF Kelly, Harris, Rudy y Sledge publicada en 1981⁴² en su primera edición realiza una de las mejores revisiones sobre los glucocorticoides. El primer libro escrito sobre reumatología fue realizado por Bernard Isaac Comroe quien se graduó y fue profesor de la Universidad de Pennsylvania, por su interés en el "campo de la artritis" fue nombrado jefe de la clínica Reumatológica del Hospital Universitario, siendo uno de los primeros médicos que se encargó de la enseñanza de la reumatología en el mundo. Tras algunos años de estudio sobre artritis el doctor Comroe se dio cuenta, de que no existía ningún tratado adecuado sobre afecciones reumáticas y se entregó con amor y sentido del deber, a la tarea de producir en 1940 su libro "Arthritis and Allied Conditions" (Artritis y Estados afines). Este libro tuvo una gran acogida y fue el texto más autorizado de la época. Comroe alcanzó a publicar dos ediciones más ya que anti-

rió en 1945. Joseph L. Hollander publicó la 4ª edición en 1949 y la 5ª edición en 1953. En la 5ª edición en la versión inglesa y la primera traducción al español realizada en 1956 por el profesor P. Barceló, presidente de la Liga europea contra el reumatismo y jefe del servicio de reumatología de la clínica médica de la facultad de medicina de Barcelona, se publicó en el capítulo XVII una revisión de glucocorticoides titulada "Corticotropina, cortisona e hidrocortisona", realizada por el doctor Richard Freyberg⁶³, quien narró lo siguiente: "En la vida de un médico se produce alguna vez la explosión de una bomba científica" en forma de descubrimiento de un hecho o de una nueva aplicación de un principio, antiguo o reciente, que revoluciona la concepción de los problemas médicos, señala un nuevo acceso a la solución de intrincados problemas de fisiología y patología o bien abre el camino a un mejor tratamiento de las enfermedades en un extenso campo de la medicina. Esta explosión se produjo en la primavera de 1949 en Rochester, Minnesota, al anunciar Hench, Kendall, Slocumb y Polley⁶ los notables efectos de la cortisona. En el mundo de la medicina este acontecimiento fue comparable al descubrimiento y aplicación de la escisión nuclear en el terreno de la física, acontecimiento que literalmente impuso el paso a la era atómica. El suceso fue tanto más notable y más celebrado por cuanto que este progreso cardinal se hizo en el terreno de las enfermedades reumáticas, sector de la medicina que durante largo tiempo había constituido una pesadilla tanto para el investigador como para el clínico".

Inyección intrarticular de hidrocortisona (Infiltraciones)

Hollander, con su grupo (Brown, Frain y Udell) habían practicado 7352 inyecciones intraarticulares de hidrocortisona a 723 pacientes hacia 1953.

Como método auxiliar y como parte de un plan terapéutico general fue iniciado por G.W. Thorn²⁰ al descubrirse el efecto antirreumático de la cortisona, este investigador inyectó 10 mg del compuesto F (Hidrocortisona) en la rodilla de una

paciente con poliartritis crónica. Al día siguiente la rodilla tratada había mejorado considerablemente, pero también lo había hecho el estado general del paciente. Thorn²⁰ supuso que esta enferma era muy sensible a la acción general de la hormona y no efectuó ulteriores experimentos en este sentido.

En 1950 se había observado el efecto antiinflamatorio de la cortisona a nivel del globo ocular, el grupo de Freyberg^{63,64} (Patterson, Adams, Durivage y Traeger) informó buenos resultados con la aplicación de inyecciones intraarticulares de cortisona en pacientes con poliartritis crónica. Hollander con E.M. Brown, RA. Jessar y C y Jessar¹³ al ensayar con inyecciones de 25 mg o más de acetato de cortisona en las rodillas de pacientes con poliartritis crónica, observó mejoría subjetiva en menos de 25% de los casos y poca mejoría de la inflamación. Al conocerse que la principal hormona anti-inflamatoria secretada por la corteza suprarrenal era probablemente el compuesto F (hidrocortisona) más que el compuesto E (cortisona) se comenzó a inyectar acetato de hidrocortisona en las articulaciones inflamadas de pacientes con poliartritis crónica^{13,63}. La compañía Merck presentó este preparado en el mes de enero de 1951. Se observó una franca mejoría de la inflamación intraarticular en el 90% de los casos a las 24 horas de haber inyectado 25mg de hidrocortisona en la cavidad articular, el efecto beneficioso variaba considerablemente desde dos días hasta varias semanas. También fue útil en pacientes con gota, bursitis agudas y en la artritis de pacientes con lupus eritematoso. Otros investigadores como Rawls⁶⁵ R. Ropes⁶⁶, Stevenson, Zuckner y Freyberg⁶⁷ y Ziff y JJ Bunim⁶⁸ en 1952 confirmaron en el congreso americano celebrado en junio de 1952 en Chicago, los hallazgos de Hollander y cols.

Al parecer la idea de las infiltraciones intraarticulares surge de los pacientes reumáticos, quienes desesperados preguntaban a los médicos porque no se les podía administrar alguna sustancia "directamente en las articulaciones que dolían", a finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX se aplicaba calor, ungüentos y linimentos a nivel de las articulaciones. Se intentó aplicar

vaselina líquida intra-articular con el fin de procurar una mejor lubricación, pero esta sustancia se acumuló a nivel del fondo de saco de la membrana sinovial. El lipiodol, se utilizó entre 1920 y 1930 para poner de relieve el saco sinovial en las radiografías y luego en el tratamiento de la gonitis, esta sustancia también permanecía en el fondo de saco sinovial. Posteriormente, se utilizó el clorhidrato de Novocaino. Algunos médicos belgas como Waugh^{12,13} en 1936 y Johnson en 1945¹⁴ utilizaron inyecciones de ácido hialónico para estimular las reacciones locales naturales de los tejidos y facilitar los procesos de reparación en las articulaciones traumatizadas, aunque no fue aceptado por los reumatólogos, sirvió de orientación a la utilización de cortisona e hidrocortisona por investigadores americanos para ser usados en los procesos inflamatorios articulares.

El uso tópico de esteroides para el tratamiento de las dermatosis fue implementado por RCV Robinson y HM J. Robinson en 1976¹⁵, el primer ensayo clínico evaluando la administración en días alternos de los glucocorticoides fue establecido por Walton, Watson y Day en 1970¹⁶, en los Archives of Internal Medicine, otro estudio sobre la terapia en días alternos fue realizado por Dale, Fauci y Wolff en 20 pacientes, cuatro de ellos con lupus y publicado en el New England Journal of Medicine en 1974¹⁷. Este estudio analizó la función de los leucocitos, describió una neutrofilia en lugar de una monocitopenia y una disminución de la respuesta de los monocitos y neutrófilos al estímulo de la ventana de Reichel, observó además una disminución de las infecciones. Aclammar publicó en 1970 en Annals Internal Medicine¹⁸ un estudio con seis pacientes con nefritis lúpica utilizando 100 a 120 mg de prednisona, y observó mejoría en cinco pacientes, ninguno presentó Cushing, pero los pacientes presentaron artralgias, pleuritis, fiebris y otras manifestaciones clínicas a las 24-36 horas después de recibir la primera dosis, otro fenómeno era los cambios de personalidad de los pacientes, al sentir euforia cuando recibían los esteroides y depresión cuando no los recibían. Observaron pocas infecciones.

Pulsos de Glucocorticoides

E. S. Cathcart, MA Scheinberg, BA Idelson y WG Cooper publicaron en Lancet en 1976¹⁹ el empleo de pulsos de 1 gramo de metilprednisolona por infusión en siete pacientes con nefritis lúpica y observaron beneficios en cinco de ellos, los linfocitos T y B se incrementaron, pero la subyugación de las células null no tuvo ninguna modificación. De acuerdo a este estudio la dosis farmacológica de esteroides puede interferir con la síntesis del DNA, bloquear la síntesis de linfocitos por los linfocitos y ocasionar toxicidad a los linfocitos T y B.

R. D. Pérez, RP Kimberly, HB Kaplan, H Edelbaum, RD Dixon y LM Goldstein²⁰ estudiaron la cinética de los neutrófilos en once pacientes lúpicas que recibieron pulsos de metilprednisolona, observaron una disminución de la respuesta a los estímulos quimiotácticos y una disminución en la degranulación. Boghossian y cols²¹ observaron que aquellos pacientes con lupus que recibían pulsos de metilprednisolona se encontraban más expuestos a las infecciones que aquellos que recibían dosis bajas de esteroides, debido a los efectos de los esteroides a nivel de los neutrófilos.

Mecanismos de acción de los glucocorticoides

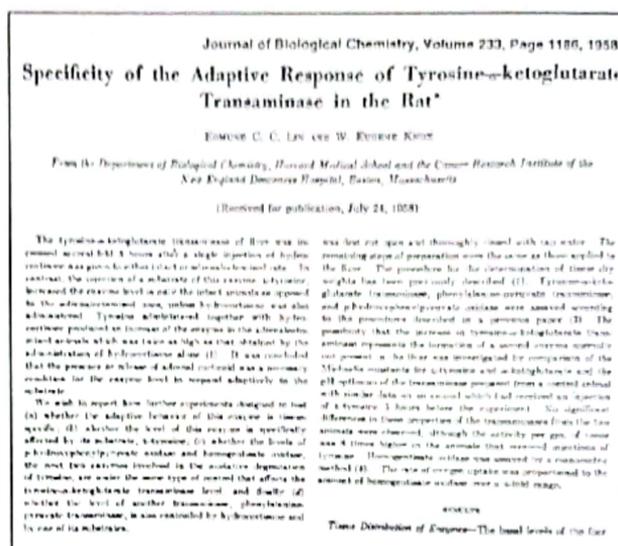
Con el descubrimiento de los glucocorticoides en 1950 por Henell y cols²², el desarrollo de la reumatología tuvo un curso paralelo al desarrollo y conocimiento de los esteroides. A pesar que se publicó una abundante literatura sobre los efectos farmacológicos e inmunológicos de los corticosteroides, los mecanismos de acción que se planteaban no eran muy claros como:

1. Efectos sobre la microvasculatura
2. Disminución de la permeabilidad capilar
3. Disminución de la inflamación celular
4. Disminución del influxo de polimorfonucleares
5. Estabilización de membranas lisosomiales
6. Disminución de los niveles de complejos inmunes

7. Migración transendotelial de células inflamatorias y paso de los complejos inmunitarios hacia el sitio de la agresión
8. Alteración de la fagocitosis
9. Eosinopenia, monocitopenia y linfopenia
10. Neutrofilia periférica
11. Inhibición del sistema de las Kalicreínas
12. Efecto antiprostaglandinas
13. Alteración de las proteínas del complemento
14. Alteración de la inmunidad humoral y celular

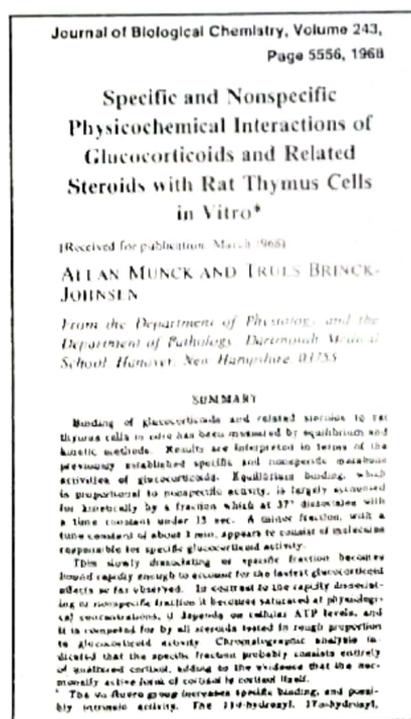
A pesar de todas estas observaciones el mecanismo de acción íntimo de los esteroides se desconocía completamente, hasta que en 1957 Lin y Knox^{78,79} (Figura 4) realizaron estudios básicos sobre algunos mecanismos de acción y observaron cómo los glucocorticoides activaban la enzima aminotransferasa de tiroxina y se incrementaban sus niveles en varios animales de experimentación, especialmente al incrementar la síntesis de la enzima. Posteriormente en 1962 Greengard y cols⁸⁰ demostraron que la actinomicina bloqueaba el RNA hepático y la síntesis de proteínas prevenía la inducción de la enzima aminotransferasa de tiroxina. En 1964 Pitot y cols⁸¹ establecieron algunas líneas de cultivo de células de hepatoma de ratas y Thompson y cols⁸² dos años después indujeron el incremento de la producción de la enzima aminotransferasa de tiroxina en las células de hepatomas de ratas. Este modelo de las células de hepatomas de ratas podría ser utilizado para el estudio del mecanismo de acción de los glucocorticoides. Peterkofsky y Tomkins en 1967 y 1968^{83,84} demostraron que para que se incrementara la aminotransferasa de tiroxina era necesario que se acumulara RNA y plantearon la posibilidad que en el mecanismo de acción de los glucocorticoides era necesario la presencia de mRNA y la síntesis de una proteína selectiva, es decir los esteroides alteraban la síntesis selectiva de proteínas específicas y los niveles de mRNA específicos y que para que esto ocurriese era necesario que los glucocorticoides se unieran a un receptor. La primera evidencia experimental de un receptor para los glucocorticoides fue establecida en 1968 por dos grupos Munck y Brinck-Johnsen⁸⁵ (Figura 5) y

Figura 4. Facsímil del artículo sobre mecanismos de acción de los glucocorticoides escrito en 1958 por Edmun Lin y Eugene Knox



Scharumburg y Bkojesen⁸⁶ en timocitos de ratones. Posteriormente se logró demostrar en células Hella, células HTC de ratas, en hígado, en fibroblastos de ratones, en tumores de la pituitaria, en retina de pollo, en células mamarias de ratas y ratones.

Figura 5. Facsímil del artículo publicado en 1968 por A Munck y T Brinck-Johnsen acerca de los mecanismos de acción de los glucocorticoides



En 1970 surgen dos grupos de investigadores en California, Lorin K Johnson (Figura 6) (senior Scientific, California Biotechnology de Mountain View) y John D. Baxter (Figura 7) director del Metabolic Research Unit, Department of Medicine, Biochemistry and Biophysics de la Universidad de California en San Francisco quienes desarrollaron experimentos para la comprensión del mecanismo de la unión del esteroide con el receptor, la translocación al núcleo y la activación de los elementos de respuesta a los esteroides⁸⁷⁻⁸⁹. Estos estudios fueron realizados por Baxter y Tomkins en 1970⁹⁰ incubando células HTC con glucocorticoides radiomarcados. El esteroide radiomarcado se encontró en el núcleo, lo que indicaba que el complejo receptor – esteroides actuaba en el núcleo, postulado que se confirmó en otros laboratorios. Un año después el mismo grupo lo demostró en células de linfomas S 494⁹¹. Este mecanismo también lo propuso Jensen y cols para el estradiol en 1968⁹², Frang y Liao en 1971 para los andrógenos y progesterona⁹³. En 1971 O'Malley⁹⁴ en un artículo en el *New England Journal of Medicine* explicó en forma clara los mecanismos de acción de los glucocorticoides. Ballard y cols informaron en 1974⁹⁵ que los receptores de los glucocorticoides se encontraban en la mayoría de las células de mamíferos. En 1972 Baxter y cols⁹⁶ demostraron que los esteroides se unían al DNA y no al RNA ribosomal. A partir de 1978 Johnson y Baxter^{87,88} demostraron la importancia de la regulación de la expresión de genes por los esteroides y su influencia a nivel de la estructura de la cromatina y en 1982 clarificaron los dos mecanismos, uno a nivel nuclear y otro de tipo no nuclear, pero siempre a través de la expresión de genes reguladores de la respuesta⁸⁹.

Entre 1980 y 1982 Hirata y cols⁹⁷⁻¹⁰⁰ en cuatro artículos confirmaron los hallazgos de Blackwell y Flower publicados en 1979 y 1980^{101,102} respectivamente en los que se demostraba que los polimorfonucleares tratados con dexametasona secretaban un factor que suprimía la síntesis de prostaglandinas, ellos denominaron este factor como macrocortina y plantearon la hipótesis que este factor medía el efecto anti-in-

Figura 6. Lorin K. Johnson, profesor de la Universidad Southern California quien investigó sobre los mecanismos genéticos moleculares de acción de los glucocorticoides.



flamatorio de los glucocorticoides, también demostraron que las células incrementaban este factor 30 a 60' minutos, después de la inducción con glucocorticoides y que a su vez inhibían la fosfolipasa A^{101,102}. Hirata y cols⁹⁷⁻¹⁰⁰ en sus cuatro trabajos demostraron este inhibidor que ellos denominaron lipomodulina en los neutrófilos del peritoneo de conejos al aplicar esteroides a células en cultivos. Un año después Hirata, Axelrod y Steinberg y varios investigadores del Instituto Nacional de Salud⁹⁸ demuestran la presencia de anticuerpos contra la lipomodulina en pacientes con lupus. En 1982 Hirata y cols¹⁰⁰ demostraron que la macrocortina y la lipomodulina eran la misma proteína y aclararon los mecanismos moleculares de la acción de los glucocorticoides.

Algunos mecanismos de acción de los glucocorticoides no se habían clarificado sobre todo lo relacionado con la inhibición de produc-

Figura 7. John D. Baxter, de la Universidad de California, quien estudió los mecanismos moleculares y la unión con el receptor de los glucocorticoides en el mecanismo de acción de estos.



ción de citoquinas, que solo se pudo confirmar hasta 1995 cuando se publicaron dos artículos en la revista *Science* por Scheinman y cols¹⁰³ y por Auphan y cols¹⁰⁴ en donde explicaron algunos mecanismos moleculares.

En una revisión de Boumpas, Chrousos y cols¹⁰⁵ sobre mecanismos de acción de los glucocorticoides publicada en 1993, en *Annals of Internal Medicine* se explicó claramente que los glucocorticoides entran a la célula y se unen a su receptor citoplasmático. El complejo receptor – glucocorticoides se mueve hacia el núcleo (translocación) y actúa como un factor de transcripción, se une a genes y activa o suprime algunas respuestas a través de elementos de respuesta a los esteroides. Pero además los glucocorticoides pueden impedir la activación de otros factores de transcripción como AP – 1, la unión a otros genes como el gen de la colagenasa y suprimir la expresi-

ción de algunos otros genes. A finales de la década de 1980 y comienzo de la década de 1990 se estableció la importancia de algunos genes proinflamatorios como el NF-kB. Este factor es activado por mecanismos de fosforilación y además tiene la capacidad de migrar al núcleo y activar genes blancos. El factor NF-kB es un heterodímero formado por dos subunidades P50 y P65. En respuesta al estímulo inflamatorio, las moléculas represoras como la familia I KB se degradan rápidamente y de esta forma el factor NF-kB induce la activación de muchos genes que codifican la síntesis de varias citoquinas como IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, TNF α , IFN α , GM-CSF, las moléculas de clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad, el ELAM-1 y el ICAM-1. Por lo tanto el mecanismo de acción de los glucocorticoides es inhibir la producción de las moléculas anteriores al incrementar la expresión de IKB α una proteína que impide el acceso del factor NF-kB y evita la activación de los diferentes genes relacionados con la producción de las diferentes citoquinas. Por ello estos dos estudios publicados en la revista *Science* en 1995 constituyen la segunda luna de miel de los glucocorticoides, ya que solo después de 50 años hemos podido entender por que estas sustancias tienen un efecto anti-inflamatorio e inmunosupresor.

Inmunosupresores

Los medicamentos inmunosupresores, se conocen también como medicamentos citotóxicos y antimetabolitos, que fueron introducidos como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer.

Un grupo de españoles dirigidos por Díaz-Jiménez¹⁰⁶ publicaron en 1951 en la revista *JAMA* por primera vez en el mundo el uso de la mostaza nitrogenada para el tratamiento de la artritis reumatoidea. A pesar de no conocerse los mecanismos inmunológicos del lupus eritematoso sistémico y de la artritis reumatoidea este artículo tiene valor histórico; 20 años después en un estudio multicéntrico publicado en el *New England Journal of Medicine* se pudo demostrar su eficacia.

El tratamiento de la artritis reumatoidea. En 1954 Edmund Dubois¹¹¹ informó sobre el tratamiento de 24 pacientes con lupus agudo y subagudo a los cuales se les administró 38 ciclos de mostaza nitrogenada y 11 ciclos de trietilnomelamina (TEM), 15 de estos pacientes tenían síndrome nefrótico; 12 tuvieron mejoría, en nueve pacientes se observó poca respuesta, cinco de los pacientes recibieron el TEM por vía oral, y desarrollaron agranulocitosis, en un caso se observó una anemia aplásica. Estas observaciones de Dubois sobre el TEM favorecieron la prohibición para el uso de este medicamento. En 1956 Dubois¹¹² amplió la casuística a 50 pacientes de los cuales 39 (78%) tuvieron una buena respuesta. Kellum y Haserick¹¹² en dos artículos publicados en 1963 y 1964 analizaron el efecto de la mostaza nitrogenada en la nefropatía lúpica, al revisar la experiencia clínica en 211 pacientes y 82 de su propia experiencia, una especie de meta-análisis con el medicamento y confirmaron su efecto benéfico. Kellum y Haserick en 1964¹¹³ y Wilson y cols¹¹⁴ analizaron la sobrevida de estos pacientes, confirmando estos resultados. En estos dos últimos estudios los pacientes previamente habían recibido altas dosis de esteroides (40 a 60 mg/día), de acuerdo a las recomendaciones de Muerthcke, Kark, Pirani y Pollak²⁹ de la escuela de Chicago que se venían realizando desde 1955 e informados en varias publicaciones. Entre las indicaciones clínicas para el empleo de esteroides en el lupus entre 1950 y 1960 se incluía nefritis, especialmente la forma proliferativa difusa, lupus del sistema nervioso central, trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica, Coombs positivo. La nefritis se consideraba como la manifestación clínica más importante y la causa más frecuente de muerte. El primer estudio de Muerthcke, Kark y Pirani publicado en 1957 sobre el uso de la cortisona en la nefritis lúpica, en el que se emplearon 50 mg/día, en 22 pacientes y en 11 ningún tratamiento o dosis bajas de esteroides²⁹, no encontraron mejoría con dosis bajas de esteroides y las biopsias renales seadas demostraron progresión en 10 de ellos; posteriormente los estudios de Pollak y cols en 1961 y 1964^{50,51} que eran estudios observacionales no controlados utilizando dosis más altas hasta de 60

cia. Simultáneamente con el uso de la mostaza nitrogenada para el tratamiento de la artritis reumatoidea, se inició su empleo en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. La inmunosupresión no hormonal se empezó a utilizar en la década de 1950, por las observaciones hechas en algunos pacientes con nefritis lúpica quienes al tratarlos con dosis altas de esteroides, la respuesta era inadecuada o fallida. Pero la historia se inicia con la observación de Chasis, Goldring y Baldwin en 1949¹⁰⁷ al utilizar el melil-bis (B - cloroetil) amino hidrocloreto (hidrocloreto de mecloroetamina o mostaza nitrogenada, MUSTARGEN®, producto elaborado por Merck Sharp & Dohme) para el tratamiento de los glomerulonefritis y síndrome nefrótico. Cuatro años después con el criterio que la glomerulonefritis lúpica era ocasionada por el depósito de complejos inmunes en los riñones, se empezó a utilizar este compuesto para el tratamiento de estos pacientes en la escuela de New York liderados por Baldwin y un grupo de investigadores que aportaron excelentes contribuciones al conocimiento y tratamiento de la nefropatía lúpica. En 1950 dos investigadores Rohn y Bond¹⁰⁸ utilizaron la mostaza nitrogenada y el trietileno de melamina en cinco pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero sin compromiso renal y observaron un beneficio en ellos. Un año después de estas observaciones, Dustan, Corcoran y Haserick¹⁰⁹ usaron la mostaza nitrogenada en pacientes con nefritis lúpica. Históricamente los primeros en utilizar la mostaza nitrogenada para el tratamiento del lupus eritematoso generalizado fueron médicos de la Universidad de Chile, el primero en emplearla al parecer fue el profesor A. Garteón, en 1950, narrado en el primer artículo publicado en la revista médica de Chile por los profesores Mario Plaza de los Reyes, Juan Monsalve y Américo Anillo¹¹⁰ al tratar dos pacientes con mostaza nitrogenada (Dicolorn®) endovenosa día por medio. En una semana se observó la mejoría de estos pacientes, por ello se considera que son los primeros pacientes tratados con mostaza nitrogenada, al parecer estos médicos fueron influenciados por la Escuela Jiménez Díaz, ya que este grupo la había utilizado

mg y practicando para ello biopsias renales seriadas no encontraron cambios en 14 de 16 y no observaron respuesta en pacientes que recibieron menos de 40 mg/día de prednisona; además solo una pequeña proporción de pacientes con biopsias renales seriadas demostró mejoría histológica, posteriormente la administración alterna de dosis altas de esteroides 100 – 120 mg propuesta por Ackerman en 1970¹¹⁵ solo produjo remisión en pocos pacientes; la mayoría de los investigadores se inclinaron por la administración diaria de esteroides pero se encontraron con una serie de complicaciones como las infecciones, el síndrome de Cushing, la hipertensión, la osteoporosis, la hiperglicemia, etc, que desde mediados de 1950 y comienzos de 1960 se publicaban en las revistas médicas de la época. Estas observaciones iniciales hicieron que algunos investigadores como Dustan, Corcoran, Haserick¹⁰⁹, Dubois¹¹¹⁻¹¹², Rohn, Bond¹⁰⁷, Kellum y Wilson¹¹³⁻¹¹⁴ se inclinaron por el uso de la mostaza nitrogenada y demostraron que podía ser útil para los pacientes con glomerulonefritis lúpica con síndrome nefrótico. Estos investigadores empezaron a observar el riesgo de carcinogénesis y teratogénesis, la mayoría de los pacientes eran mujeres en edad fértil y tenían por ende el riesgo de infertilidad, además los estudios no eran controlados y no estaban aprobados por la FDA (Food and Drug Administration); algunos centros a pesar de los riesgos empezaron a utilizar la mostaza nitrogenada en 1960 de acuerdo a las observaciones de Pollak y cols^{50,51}, después de dos meses de emplear dosis altas de esteroides (40 – 60 mg) y observar que los pacientes no mostraban mejoría. Como este inmunosupresor no hormonal se utilizaba casi siempre en aquellos pacientes con síndrome nefrótico, el edema de estos pacientes casi siempre era refractario a los diuréticos disponibles como los mercuriales, los tiazídicos y el cloruro de amonio; no se contaba con diuréticos de asa como la furosemida y el ácido etacrínico. Al aplicar la mostaza nitrogenada y un diurético de los disponibles, la diuresis se iniciaba entre el tercer y 14 días después de la administración del inmunosupresor, cuando la respuesta era favorable las proteínas séricas retornaban a los valores normales, la proteinuria y el sedimento mejoraban, después de algunas semanas de tratamiento, el nitrógeno ureico

y el colesterol también retornaban a los valores normales.

Se publicaron varios informes como los de Davies,¹¹⁶ Schreiner^{117,118}, y Dubois¹¹² en 1956, quienes observaron mejoría del síndrome nefrótico pero no de la artritis, la hipertensión, ni la posibilidad de reducir dosis de esteroides, en contraposición a lo informado por Rohn y Bond¹⁰⁸.

A mediados de la década de 1960, se consideraban algunas premisas importantes en el tratamiento del lupus: que los pacientes con nefritis activa necesitaban dos o tres meses de corticoides en dosis altas, hasta observar mejoría del sedimento urinario, de creatinina, valores de complemento y otros parámetros; si las alteraciones persistían se aconsejaba utilización de los inmunosupresores, especialmente con la experiencia que se tenía con la mostaza nitrogenada. Analizadas estas premisas surgió otra propuesta por Druikard Stanley y Dornfeld en 1970 publicada en la revista *Medicine*⁵³ en el sentido que el uso de los antimetabolitos solo debería hacerse cuando se pudiera analizar la actividad de la enfermedad con los siguientes parámetros: (recuento sanguíneo completo, recuento de plaquetas, recuento de reticulocitos, proteinuria en 24 horas serología, sedimentación globular, Coombs, electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, pruebas funcionales hepáticas, calcio, fósforo, electroforesis de proteínas, dosificación de inmunoglobulinas, C3, C4, CH50, factor reumatoide, crioglobulinas, anticuerpos DNA de doble cadena estudio completo de coagulación, pruebas de PPD y otros para inmunología celular, biopsia renal, urocultivo y evaluación total de otros órganos. Estos estudios de laboratorio eran el adelanto de la medicina a finales de 1960 e inicio de los 70 y para esa época la eficacia de los antimetabolitos no se había comprobado plenamente, sobre todo en cuanto a supervivencia, pero muchos datos sugerían que estos productos pudiesen permitir disminuir la dosis de esteroides durante el período de remisión de acuerdo a los estudios de Cameron, Boulton – Jones, Robinson y Ogg publicados en *Lancet* en 1970⁵⁴, Drinkard y col 1970⁵⁵, Shelp, Bloodworth y Riesenbach en 1971⁵⁶, Szejnbok y col en 1971⁵⁷.

En 1970, se iniciaron los estudios controlados como el de Hadidi⁵⁵ que comparó 12 pacientes que utilizaban ciclofosfamida a una dosis de 2.5 mg/kg/día, más prednisona 3 mg (dosis media de sostén), contra prednisona 11 mg dosis media de sostenimiento también en 12 pacientes con nefritis lúpica, observaron a los pacientes durante 24 meses. Nueve pacientes del grupo con ciclofosfamida (50 mg de sostenimiento) mejoraron y conservaron por un promedio de dos años mejoría comparable con la prednisona sola. Seis pacientes con prednisona sufrieron recaída y necesitaron incremento de dosis. Posteriormente en un artículo de Steinberg, Kaltreider, Staples y cols¹¹⁹⁻¹²⁰ en 1971 utilizaron ciclofosfamida a una dosis de 3 mg/kg/día mas prednisona (20 mg dosis de sostenimiento) en nueve pacientes y los compararon contra placebo mas prednisona y los observaron por 2.5 meses. Analizaron remisión y algunos datos de laboratorio como los títulos de anti-DNA, C3 y proteinuria. Encontraron mejoría de estos patrones, comparado con el grupo control.

Ya Drinkard y cols también en 1970⁵³ combinaron la azatioprina a una dosis de 2 – 4 mg/kg, en seis pacientes con prednisona 30mg en 20 pacientes, y con prednisona 30–60 mg en días alternos en tres pacientes, las conclusiones no fueron las mejores. En 1971 Szejnbok y cols⁵⁷ en un estudio controlado utilizando 2.5 mg/kg/día de azatioprina mas prednisona 5.8 mg dosis de mantenimiento contra 14.7 mg de prednisona como mantenimiento en grupos de 21 pacientes, vigilados entre 12 a 48 meses no observaron un aumento manifiesto de infecciones; tres pacientes tratados y nueve de control se hospitalizaron nuevamente, se utilizó una dosis menor para mantener la remisión con pocas exacerbaciones, cinco pacientes tratados y dos del control murieron durante la hospitalización.

Otro estudio no controlado fue el de Cameron y cols en 1970⁵⁴ al utilizar la ciclofosfamida en seis pacientes a una dosis de 50 – 250 mg/día mas prednisona a una dosis entre 2.5 – 15 mg. Tres pacientes mejoraron, dos se estabilizaron con la combinación y se disminuyó la necesidad de prednisona.

La enseñanza que dejó el empleo de la mostaza nitrogenada fue importante ya que enseñó a los investigadores que algunos pacientes con nefritis lúpica no mejoraban a pesar de utilizar dosis altas de esteroides, se podía reducir las altas dosis de esteroides, y los efectos colaterales con el uso de antimetabolitos y además se podía combinar los medicamentos (esteroides mas anta-metabolitos) en beneficio de los pacientes. En 1970 se iniciaron estudios controlados para el tratamiento de la nefritis lúpica, pero se adolecía de mucho rigor en esos protocolos.

Otras premisas aparecen en el panorama del tratamiento de la nefritis lúpica. 1. No hay un estudio que demuestre que la azatioprina, la ciclofosfamida o la mostaza nitrogenada solas induzcan remisión y algunos pacientes con nefritis refractarias a los esteroides solo habían mejorado con la combinación de ciclofosfamida prednisona como lo demostró Cameron y cols⁵⁴. 2. Al lograr la remisión del lupus se puede disminuir la dosis de prednisona en 10% de la dosis diaria cada semana y cuando se encuentre la dosis de sostenimiento por debajo de 10 mg, emplear la prednisona de 1 mg y de esta forma evitar las exacerbaciones. 3. Si se han empleado anti-metabolitos, la leucopenia puede resultar más manifiesta cuando se disminuyen los esteroides y el recuento celular requiere una vigilancia muy estrecha. La leucopenia resultante del lupus puede ser imposible de diferenciar de la leucopenia por toxicidad medular; para ello se requiere interrumpir los antimetabolitos y observar recuentos seriados de leucocitos y plaquetas. En ese momento no se tenían datos de remisión prolongada, del empleo sostenido de los antimetabolitos y no se conocían los efectos secundarios de la ciclofosfamida como la cistitis hemorrágica, la alopecia y la supresión permanente de las funciones ováricas y testiculares. Se consideraba a estos medicamentos en fase de experimentación y su uso no se recomendaba hasta que no se dispusiera de más estudios controlados.

Estas restricciones no fueron acatadas ya que el uso de los inmunosupresores se impuso en la década de 1970 para el tratamiento de la nefritis lúpica y el lupus grave. Dillard y cols¹²¹ continúa

ron con los estudios, combinando medicamentos como prednisona 60 mg/día y un solo curso de mostaza nitrogenada 0.4 mg/kg por dos a cuatro dosis en 17 pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa. A los pacientes se les practicó biopsia renal antes y después del tratamiento y se utilizó un método semicuantitativo para analizar el tejido renal, no se encontró una diferencia al utilizar la mostaza nitrogenada comparada con los estudios utilizando prednisona únicamente.

Daniel Wallace¹²² del grupo de Dubois analizó la experiencia durante 30 años con la mostaza nitrogenada en la práctica privada en 230 pacientes con nefritis lúpica, desde 1950 hasta 1980. El medicamento lo administraban por infusión al diluirlo en 20 ml de solución salina y luego en dextrosa en agua al 5%. Se premedicaba con fenobarbital y fenotiazina, siete a diez días después observaron una leucopenia transitoria y una respuesta favorable en aquellos pacientes con síndrome nefrótico y con una enfermedad más avanzada, además una mejoría en la proteinuria y el peso de los pacientes. Cruz y cols en 1982¹²³ trataron 15 pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa utilizando la misma dosis de 0.4 mg/kg por infusión en dos dosis pero combinándola con prednisona. Observaron una disminución de la proteinuria de 7060 mg a 1930 miligramos, pero los resultados fueron similares a lo publicado.

Otros estudios

Solo enumeraremos algunos estudios con ciclofosfamida, azatioprina y clorambucil que tuvieron interés histórico en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

La ciclofosfamida es un compuesto derivado de la mostaza nitrogenada, se sintetizó en 1958. Es un agente alquilante que actúa a nivel de todas las fases del ciclo celular y su acción es mayor a nivel de los linfocitos T que en los B. La ciclofosfamida fue utilizada por Moncrieff y cols¹²⁴ en niños con síndrome nefrótico que tenían recaídas, incluyeron 46 niños en 1969, 38 de los cuales entraron en remisión. Barratt y Scatchell¹²⁵ realizaron un estudio controlado con

ciclofosfamida en 30 niños en 1970 reportaron mejoría en las recaídas en los niños que recibieron un tratamiento combinado.

Fries, Sharp, McDevitt y Holman¹²⁶ realizaron un estudio controlado con ciclofosfamida en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y en 1973 un estudio controlado en lupus y polimiositis. Meshave y cols en 1978, realizaron un nuevo estudio con ciclofosfamida que no aportó nada nuevo a lo mencionado anteriormente.

La nefritis lúpica y su tratamiento fue uno de los objetivos del NIH (Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos) desde 1969, pero específicamente desde 1971 cuando fue publicado el primer artículo de Steinberg y otros sobre la utilización de los antimetabolitos. Aptekar, Decker y Steinberg en 1972 en el *New England Journal of Medicine*¹²⁷, informaron sobre recaídas de la nefritis en estos pacientes al suspender la ciclofosfamida; los mismos autores combinaron la ciclofosfamida y la azatioprina en el tratamiento de la nefritis lúpica durante diez semanas en 1973¹²⁸; Decker, Klippel, Plotz y Steinberg¹²⁸ en 1975 combinaron la ciclofosfamida mas azatioprina durante 28 meses en un estudio controlado; Rooney, Decker y Steinberg¹²⁹ utilizaron ciclofosfamida y azatioprina durante cuatro años de seguimiento en un estudio controlado. Estos estudios demostraron que los inmunosupresores en forma combinada mejoraban el pronóstico de los pacientes con nefritis lúpica y se analizó en forma adecuada como utilizar racionalmente estos medicamentos y detectar rápidamente las complicaciones.

Estos estudios además sirvieron para que Anthony Fauci iniciara el uso de la ciclofosfamida en los pacientes con vasculitis necrosantes. La ciclofosfamida no solo se utilizó para el tratamiento de la nefritis lúpica; Schulz y Meeter¹³⁰ la emplearon en nueve pacientes con lupus discoide y lupus subagudo con mejoría de su cuadro clínico, Walport y cols en 1982¹³¹ utilizaron ciclofosfamida para tratar un paciente con anemia aplásica, con mejoría de su cuadro clínico.

Desde 1969 el Instituto Nacional de Salud de USA, empezó a randomizar a los pacientes con

nefritis lúpica en 5 grupos así: 1o. prednisona sola 1 mg/kg/día, 2o. prednisona 1 mg/kg/día mas azatioprina 4 mg/kg/día, 3o. prednisona mas ciclofosfamida 4 mg/kg/día, 4o. prednisona mas ciclofosfamida azatioprina y 5º prednisona mas ciclofosfamida por bolos intermitentes intravenosos a una dosis de 0.5 – 1 gr/m2 de superficie cada tres meses.

Se incluyeron más de 100 pacientes que se observaron durante cinco años. El grupo del NIH publicó seis artículos sobre la evolución del tratamiento de la nefritis lúpica de acuerdo al protocolo mencionado: Decker y col¹³² en 1979, Dinant y col¹³³ en 1982, Carette y col¹³⁴ en 1983, Balow y col¹³⁵ en 1984 y dos artículos de Austin III y col^{136, 137}. Estos dos últimos artículos versaron sobre factores pronósticos de la nefritis lúpica y sobre la histopatología de la glomerulonefritis proliferativa difusa. En ellos se describen los índices de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica que se incluyen en la evaluación del protocolo del NIH. Las conclusiones fueron las siguientes: En el grupo que recibió prednisona sola, se observó hipertensión y se encontraron datos erráticos en la creatinina, antiDNA, complemento y proteinuria. El tercer grupo (prednisona más ciclofosfamida) fue superior al uso de la prednisona solo en lo relacionado con la función renal y en la prevención del daño renal, si el índice de cronicidad era intermedio como se clasificaba en ese momento. En los grupos de prednisona mas azatioprina y prednisona mas ciclofosfamida los resultados fueron superiores al de la prednisona sola. Se observó un incremento de casos con malignidad en pacientes que recibieron azatioprina y ciclofosfamida. El grupo de prednisona más ciclofosfamida en todos fue superior a todos los grupos en lo relacionado con la cicatrización, en evitar la progresión al daño renal terminal, menos cistitis, menos casos de malignidad. La supervivencia a cinco años en todos los grupos fue del 86%. Los autores concluyeron que la utilización de los bolos de ciclofosfamida en combinación con prednisona tenían menos efectos colaterales y mejor pronóstico que las otras combinaciones utilizadas. Este trabajo demostró en forma controlada, que la combinación de los bolos de ciclofosfamida más prednisona era más efecti-

va y que sigue siendo el esquema más empleado en el tratamiento de la nefritis lúpica. Sessoms y Kovarsky¹³⁸ publicaron un estudio en 1984 con pacientes que tenían una nefritis refractaria, y para ello modificaron el esquema del NIH, al administrar la ciclofosfamida en bolos mensuales de 0.75 g/m2, nueve de ellos tuvieron un curso favorable. En el mismo año Felson y Anderson¹³⁹ analizaron ocho estudios controlados en donde se demuestra claramente la superioridad de la ciclofosfamida más la azatioprina sobre la prednisona sola. Desafortunadamente este artículo no analizó los efectos tóxicos y la calidad de vida de los pacientes con la utilización de estos metabolitos, análisis que si fue comentado un año después por Jame Fries¹⁴⁰ en el New England Journal of Medicine al comparar los medicamentos inmunosupresores asociados a la prednisona versus la prednisona sola. Actualmente se utiliza los bolos de ciclofosfamida mensual asociado a prednisona, con mejoría de la función renal, menos daño terminal y la calidad de vida de los pacientes con nefritis lúpica es aceptable.

Recientemente Amano y cols^{140A} demostraron que la ciclofosfamida por vía intravenosa reduce significativamente los CD40L en las células T, y los niveles de sCD23, y cuando se combina con pulsos de esteroides se suprimen los linfocitos Ty B. El grupo del Saint Thomas que dirige Graham Hughes plantea la utilización de 500 mgs de ciclofosfamida por bolo IV, con los mismos resultados y con menos efectos colaterales.

Clorambucil

Es un agente alquilante que se utilizó en el tratamiento de la nefritis lúpica. Mc Ilvanie y Dittman en 1962¹⁴¹, lo administraron a 10 pacientes, utilizaron una dosis de 0.1 mg/kg/día, sin éxito. El grupo francés de reumatología de Amor, Kahan, Prmpidou y Delbarre¹⁴² trató 13 pacientes con clorambucil a una dosis de 0.2 mg/kg/día y los comparó con 12 controles, los observó entre 2 a 21 meses, no encontró diferencias en los dos grupos.

Un estudio internacional en la que colaboraron Ivanova, Nassonova, Soloviev, Speransky, Akhanzarova, Decker y Steinberg en 1976¹⁴³ encontró que el clorambucil era menos efectivo

que la ciclofosfamida y desde esta época este medicamento perdió vigencia y hoy no se utiliza para el tratamiento de la nefritis lúpica.

Meraptopurina y G-Thioguanina

De acuerdo a la teoría de Schwartz y Andre¹⁴⁴ en 1962, los antimetabolitos bloquean la síntesis de anticuerpos; Este mecanismo sirvió como paradigma para explicar la acción de las sustancias alquilantes. Schwartz y Damenshek¹⁴⁵ desde 1960 utilizaron la G-MP y la G-TG para el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico. Inicialmente hubo cierto entusiasmo por parte de estos investigadores, pero en un artículo publicado en Blood sobre la utilidad de estos metabolitos en la anemia hemolítica autoinmune no fue bueno. Aparecieron varios informes en los que no se aconsejaba utilizar estos compuestos por lo que su uso se abandonó rápidamente.

Metotrexate

Schwartz y André¹⁴³ utilizaron la aminopterina (antagonista del ácido fólico) y observaron que disminuía la producción de anticuerpos. Gubner, August y Ginsberg en 1951¹⁴⁶ utilizaron la aminopterina para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis e informaron mejoría de las enfermedades.

Miescher y Rietmuller en 1965¹⁴⁷ utilizaron el metotrexate en diez pacientes con lupus, a una dosis de 50 mg IV una vez por semana y 2.5 mg/día. Ellos explicaron que sus resultados fueron satisfactorios, no informaron toxicidad.

Con este medicamento no se hicieron estudios controlados sino series de casos y estudios abiertos no controlados. Solo hasta 1993 Carlos Abud - Mendoza Ak Sturbaum, R Vásquez - Campeau y Roberto González-Amaro¹⁴⁸ de San Luis Potosí utilizaron el metotrexate para el tratamiento de niños con lupus. La mayoría de las dosis utilizadas tanto a nivel parenteral como por vía oral fue de 7.5 a 15 mg/semana. Gansauge y cols¹⁴⁹ recomendaron el uso del metotrexate para

aquellos pacientes con lupus moderado pero no para casos de nefritis lúpica o lupus que comprometiera el sistema nervioso central.

Series pequeñas de casos han sido informadas por Wilke¹⁵⁰ en 1991, Wilson y col¹⁵¹ en 1994, Waltzleblanc y col¹⁵² en 1994 y en algunas series de los mexicanos Galarza y col¹⁵³ informaron sobre su papel en la artritis, serositis y reducción de esteroides. Hay pocos estudios analizando el metotrexate a nivel renal, entre ellos el de Galarza en 1991¹⁵³ y el de Waltzleblanc y col¹⁵² en 1994 que no son concluyentes.

Otros inmunosupresores en fase experimental

El Frentizole es una fenilurea producida por laboratorios Lilly que se utilizó experimentalmente en la década de 1970. Key y cols¹⁵⁴ lo emplearon en 1980 en nueve pacientes, pero en tres encontraron hepatotoxicidad, por lo que se abandonó su uso rápidamente.

Actualmente se encuentran la fludarabina (Fludara)[®] y la cladribina (Leustatin)[®] que actúan a nivel de los linfocitos e interfieren en la elongación del DNA durante la replicación y reparación de éste, apenas se encuentran en una fase experimental¹⁵⁵.

Micofenoloto de Mofetil (Cell Cept) es un potente inhibidor de la deshidrogenasa monofosfato de inosina, una enzima crítica para la síntesis de Novo. Tiene una selectividad para los linfocitos T y B. Se aprobó como profilaxis del rechazo de órganos y se utiliza por vía oral a una dosis de 1 a 2 gr/día. En transplante se utiliza en combinación con la ciclosporina. En 1997 Doley y cols¹⁵⁶ la utilizaron en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa que tuvieron resistencia a la ciclofosfamida. En modelos murinos se ha demostrado que este medicamento mejora la supervivencia e inhibe el desarrollo de la nefritis¹⁵⁷ de acuerdo a las observaciones en la utilización del Micofenolal de mofetil (MMF) en el tratamiento del lupus, solo existen informes aislados en el tratamiento de la nefritis lúpica como los de Glicklich

y Acharya¹⁵⁸ para aquellos pacientes con nefritis lúpica refractaria a la ciclofosfamida, el de Briggs y cols¹⁵⁹ y la combinación de Azatioprina y MMF, realizado por Ho y cols¹⁶⁰.

Nuevos Esquemas Terapéuticos

A pesar de la mejoría en los índices de morbilidad y mortalidad en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico logrado a través del tiempo por los desarrollos de los diferentes esquemas terapéuticos que se han establecido en los últimos 20 años, la enfermedad por ser crónica, heterogénea, con curso variable e impredecible, esquemas de tratamiento largos y sin conocerse el factor iniciador que desencadena todas las manifestaciones clínicas en un huésped susceptible, plantea a los investigadores la necesidad de buscar nuevos esquemas terapéuticos. Por ello como muchos de estos esquemas son experimentales y no hay muchos estudios controlados, solo describiremos brevemente los artículos y autores que están innovando la nueva metodología terapéutica en el siglo XXI.

Macrólidos

Ciclosporina A. Es un polipéptido lipofílico cíclico producido como un metabolito derivado del hongo *Beauveria nivea*. Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición selectiva de la transcripción de múltiples genes para IL-2, IL-3, IL-4, γ interferón y del factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos. Se une también a la ciclofilina y bloquea la transcripción de los genes mencionados anteriormente; produce inhibición del receptor de células T relacionado con la transcripción de la IL-2 y a la vez produce inhibición del calcio/calceurina ocasionando un defecto en la translocación del NF-ATc. La mayoría de los trabajos en la literatura con respecto a la ciclosporina, son estudios abiertos con periodos cortos de observación y de pocos casos. Sin embargo, se ha descrito mejoría de la nefritis lúpica en algunos estudios, pero en otros esto no se ha podido demostrar. El medicamento incluso puede producir nefrotoxicidad.

Las investigaciones se remontan a 1994 cuando se realizaron algunos estudios básicos en modelos murinos para prevenir el desarrollo de algunas lesiones patológicas como lo demostraron Bergisk y cols¹⁶¹; Warner y cols¹⁶² utilizaron otro macrólido, la rapamicina, prolongando la supervivencia de los ratones con lupus y Woo y cols¹⁶³ en 1995 utilizaron el tacrolimus y la ciclofosfamida en una cepa murina MRL. Los estudios clínicos son muy pocos; uno de estos es el de Tokuda y cols¹⁶⁴ quienes estudiaron 11 pacientes con lupus activo e hipocomplementemia, utilizaron menos de 3 mg/kg/día de ciclosporina A, observaron mejoría en el índice SLEDAI e incremento en los niveles de CH-50, C3, C4 y reducción de los títulos de anti-DNA. Otro estudio publicado por Radhakrishnan y cols¹⁶⁵ en 1996 con 10 pacientes lúpicos con nefropatía membranosa, utilizaron dosis bajas de esteroides y ciclosporina a una dosis de 4-6 mg/kg/día por 6 a 43 meses. Se observó una reducción sustancial de la proteinuria y resolución del síndrome nefrótico. A los pacientes se les practicó una nueva biopsia renal durante el seguimiento y se encontró una reducción del depósito de nuevos complejos inmunitarios. No se observó ningún cambio del DNA ni del complemento.

Entre los efectos colaterales de la ciclosporina A se encuentran hipertriosis, parestesias, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, y en ocasiones urticaria con reducción del inhibidor de la C1 esterasa. En ocasiones es difícil dilucidar entre la nefritis lúpica y/o la nefropatía inducida por la ciclosporina. Los riesgos con la ciclosporina se incrementan cuando la dosis es mayor de 5 mg/kg/día. Es importante el control de la tensión arterial, ya que esta puede incrementarse dependiendo de la dosis y especialmente cuando se agregan antiinflamatorios no esteroides. La hipertensión inducida por ciclosporina debe ser tratada con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con beta bloqueadores. Es importante tener en cuenta que algunos medicamentos como el diltiazem, el ketoconazol, la rifampicina y el difenilhidantoinato sódico pueden reducir el metabolismo de esta sustancia y así de esta manera incrementar su nefrotoxicidad.

Actualmente se lleva a cabo un estudio randomizado y controlado en el NIH comparando la ciclosporina con esteroides en días alternos y con ciclofosfamida en bolos. Los nombres comerciales de la ciclosporina A son el Sandimum® y el Neoral®. Los otros macrólidos son el Tacrolimus o Prograf® y la Rapamicina.

Inhibidores de la prolactina

Los linfocitos T, B, macrófagos y el epitelio tímico tienen receptores para la prolactina, hormona que estimula la linfoproliferación a través de la IL-2. Los niveles de prolactina se encuentran generalmente normales en el lupus, pero se pueden encontrar incrementados en el lupus activo como lo observaron Lavalley y cols¹⁶⁶ y Walker y cols¹⁶⁷ en 1995; también se pueden encontrar incrementados sus niveles en el lupus masculino, en mujeres lúpicas embarazadas y en el posparto. Se han realizado pocos estudios con inhibidores de la prolactina como la bromocriptina (Parlodel®). Existen otros derivados de la ergotamina como el pergolide, terguride y el cabergoline. Blank y cols¹⁶⁸ en 1995 realizaron un estudio a nivel de modelos murinos (NZB/NZW) y observaron un efecto inmunosupresor.

Rabinovich y cols¹⁶⁹ en 1990 utilizaron la bromocriptina y la inmunoglobulina intravenosa para el lupus a nivel del sistema nervioso central que se considera refractario al tratamiento convencional y McMurray y cols¹⁷⁰ desde 1995 vienen trabajando con este medicamento para el tratamiento de algunos casos con niveles altos de prolactina. Luis Jara, Luis Espinoza, MA Gutiérrez, P. Martínez, ML Cuéllar, JF Molina, L. Silveira y A Gharavi en México y New Orleans han desarrollado una línea de investigación a nivel básico-clínico al analizar el comportamiento de la prolactina y su inhibidor el parlodel¹⁷¹⁻¹⁷³.

Análogos GNRH

Inhiben la secreción de gonadotropinas como LH, FSH, testosterona y estrógenos. Jacobson y cols¹⁷⁴ en 1994 realizaron algunos estudios en

modelos murinos. Hay pocos estudios pilotos, sin embargo, existen algunos informes con la Buserelina realizado por Catania y col en 1989¹⁷⁵.

Brickman y Doyle¹⁷⁶ estudiaron la seguridad y eficacia del Leuprolide Lupron® en pacientes con lupus, demostraron una reducción en los niveles de estradiol, mejoría clínica y serológica. Solo un paciente mostró exacerbación de los síntomas. Podría pensarse en la posibilidad de protección de los ovarios en pacientes que reciben ciclofosfamida IV. Miyagawa y cols¹⁷⁷ describieron trombocitopenia y exacerbación del lupus al utilizar análogos GNRH.

En un estudio reciente Blumenfeld y cols^{177A} al utilizar 3,75 mgs de D-TR P⁶-GNRH-a (Decapeptyl CR) sugieren la preservación de la función ovárica y por ende la fertilidad, lo cual constituye un efecto benéfico y una esperanza para evitar la toxicidad gonadal de la quimioterapia.

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

Es un esteroide adrenal con actividades androgénicas limitadas. En 1983 Lahita y cols¹⁷⁸ demostraron que los pacientes con lupus presentaban un aumento en la oxidación de la testosterona y por lo tanto una disminución en los niveles de andrógenos, particularmente la DHEA Daynes¹⁷⁹ y cols en murinos demostraron que la administración de DHEA incrementa los niveles plasmáticos de IL-2, disminuye los niveles de IL-4, IL-5 e IL-6, e incrementa la actividad de las células T citotóxicas. Suzuki en 1995¹⁸⁰ demostró incremento en los niveles de IL-2 por los linfocitos T y en el murino un "down-regulation" en la producción de IL-4, IL-5 y de IL-6, similar a lo encontrado por Daynes. También observó a nivel experimental que esta sustancia disminuye el proceso inflamatorio en la nefritis en el murino. Ronald F van Vollenhoven¹⁸¹⁻¹⁸² y cols de la Universidad de Stanford en California en 1994 y 1995 realizaron un estudio abierto en 10 pacientes y un estudio doble ciego y placebo en 28 pacientes con lupus leve y moderado. Este grupo de Stanford sugiere

el uso de la DHEA en lupus grave a nivel renal, hematológico y cuando se comprometen las serosas. Otra posibilidad de utilizar DHEA es en aquellos pacientes dependientes de esteroides. Actualmente se realiza un estudio multicéntrico con esta medicación.

LSP394: DNA-Toleragen (Tolerancia a las células B)

Los anticuerpos antiDNA de doble cadena se consideran asociados al lupus, especialmente a la nefritis, y sus niveles en suero pueden indicar mejoría o exacerbación de la lesión renal. De esta manera la reducción de los niveles de DNA en el tratamiento del lupus podrían ser un modelo objetivo¹⁸³.

La LSP394 es un compuesto de glicol-trietileno con cuatro oligonucleótidos 20 mer y que alterna los nucleótidos deoxicitidina y la deoxiadenosina en forma covalente. Esta molécula tiene alta afinidad por el DNA y por este mecanismo en los ratones BSXB disminuye la glomerulonefritis, la nefrosis y la mortalidad. Weisman y cols¹⁸⁴ informaron en 1997 en el *Journal Rheumatology* la administración a varios pacientes con lupus de 100 mg por vía IV semanal y encontraron una disminución en los niveles de DNA. Sin embargo, aun se requiere una mayor observación para sacar conclusiones sobre este compuesto. Su mecanismo de acción podría ser el de inducir tolerancia a las células B para los anticuerpos antiDNA de doble cadena.

Inmunosupresión no farmacológica: Plasmaféresis

John Verrier Jones¹⁸⁵ fue uno de los primeros en utilizar este recurso a finales de la década de 1970 para tratar algunas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, estudios controlados han fallado en mostrar algún beneficio con la plasmaféresis en el lupus. Striker y cols¹⁸⁶ utilizaron la plasmaféresis en un paciente con púrpura trombocitopénica trombótica y lupus con mejoría de su cuadro clínico.

Erickson y cols¹⁸⁷ en 1994 utilizaron la plasmaféresis para el tratamiento del lupus con hemorragia pulmonar y síndrome pulmón-riñón con aparente buenos resultados. Estas situaciones clínicas son una de las indicaciones de la plasmaféresis. En un estudio controlado del Lupus Nephritis Collaborative Study Group realizado por Lewis y cols¹⁸⁸ en 1992 analizaron 86 pacientes con nefritis grave y compararon dos grupos: uno con prednisona-ciclofosfamida y otro con prednisona-ciclofosfamida más plasmaféresis. No encontraron ninguna diferencia, por tanto la plasmaféresis no mejoró el pronóstico de la nefritis lúpica. Otras posibilidades de utilizar la plasmaféresis sería en aquellos pacientes con lupus con crioglobulinemia y en el síndrome antifosfolípido catastrófico, pero es importante monitorizar bien a los pacientes ante la posibilidad de una infección grave. Existen algunas variantes de la plasmaféresis como la inmunoabsorción y la plasmaféresis sincronizada que se pueden emplear con las mismas indicaciones que la plasmaféresis, pero en combinación con terapia citotóxica¹⁸⁹.

Otras Terapias experimentales

Probablemente tendremos en el nuevo milenio muchos estudios controlados sobre este tipo de terapias para analizar la posibilidad de utilizarlas con seguridad en los humanos

Análogos de la adenina

Clorodeoxiadenoxina (LEUSTATIN®) que se aprobó para la leucemia de células peludas y la Fludarabina (FLUDARA®) para la leucemia linfocítica crónica de células B¹⁹⁰. En el NIH se encuentra un estudio en fase I/II utilizando la clorodeoxiadenoxina para la glomerulonefritis proliferativa difusa y la fludarabina para la glomerulonefritis membranosa.

Vacunas Idiotípicas

Estas vacunas tienen como objetivo inducir anticuerpos anti-idiotipo de acuerdo a los estudios de Lee¹⁹¹ en 1995.

Transplante de medula ósea

El transplante de células primitivas de tipo alógénico o singénico corrige algunos defectos en modelos murinos de lupus de acuerdo a los estudios de Adachi y cols¹⁹², Levite y cols¹⁹³ y Karussis y cols¹⁹⁴ en 1995. Actualmente se consideran una posibilidad terapéutica en aquellos pacientes resistentes a la terapia ya establecida. No existen experiencias clínicas.

Interferencia en el receptor crítico en el procesamiento del antígeno

De acuerdo a un estudio de Finck y cols¹⁹⁵ en 1994 que utilizó un monoclonal contra CTLA-4 en modelos murinos NZB7/NZW1 y logró bloquear la producción de autoanticuerpos y prolongó la vida de estos ratones, podría ser de utilidad, ya que bloquea la segunda señal o coestimulación a nivel de la presentación antigénica.

Otros anticuerpos monoclonales

Se encuentran algunos monoclonales como el anti-CD4, anti-CD5, anti-CD40L, anti-IL-2R, antimoléculas de adhesión, anti-IL-10, anti-C5, anti IgD, anti IFN γ , anti TNF α , sin embargo son estudios desarrollados en modelos murinos en fase experimental¹⁹⁶.

Terapia Génica

Raz y col¹⁹⁷ en 1995, en modelo murino, inyectaron un plásmido de cDNA que codifica para el factor TGF β y observaron un incremento en los niveles de TGF β , una disminución en la producción de inmunoglobulinas, una disminución de la inflamación renal y una mejoría de la sobrevivencia de estos ratones.

Inmunoglobulina intravenosa

Con los resultados aceptables de las inmunoglobulinas intravenosas para los pacientes con síndrome de Kawasaki y pacientes con trombocitopenia autoinmune asociada a lupus eritema-

toso sistémico, John N. Boletis, John PA Ioannidis, Kyriaki A Boki del grupo de la universidad de Iaannina en Atenas estudiaron 14 pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa, a cinco se les administró inmunoglobulina IV a una dosis de 400 mg/kg /día mensualmente durante 18 meses y se comparó contra nueve pacientes, utilizando el protocolo tradicional del NIH (Ciclofosfamida, 1 gr/mensual más prednisona 0.5 gr/kg/día. Los resultados demostraron seguridad y eficacia con el uso de la inmunoglobulina IV. Podría ser algo prometedor para el futuro, pero se requieren nuevos estudios controlados, ampliar el tamaño de la muestra y analizar el comportamiento de los resultados a más largo plazo.

Uso profiláctico de glucocorticoides

A través del tiempo se ha establecido la utilidad de los esteroides en el tratamiento del lupus, pero Bootsman y col¹⁹⁸ en 1995 monitorizaron a 156 pacientes con lupus estable y le practicaron niveles de DNA seriado, al 25% de estos pacientes se les administró glucocorticoides a una dosis de 30-60 mg/día en forma temprana, al otro grupo se le administraron los esteroides al documentarse la actividad del lupus, este grupo de investigadores concluyen que a los pacientes que se les administró los esteroides en forma temprana encontraron solo dos recaídas a diferencia del grupo convencional que encontraron 20 recaídas, Esdaile y cols¹⁹⁹ un año después no corroboró los datos de Bootsman y col, por lo que es necesario más estudio antes que adoptar el uso profiláctico de los esteroides al utilizar la elevación de los títulos de DNA como predictor de la actividad lúpica.

Terapia intratecal de metotrexate y dexametasona

El compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico es una complicación común, la incidencia oscila en un rango de 24% a 51% de los casos. Aun cuando la incidencia es alta, la diversidad de la presentación clínica, las múltiples etiologías potenciales

y la ausencia de un método diagnóstico sensible y específico son las barreras que tiene el médico para el abordaje terapéutico de estos pacientes. Xuan y col²⁰⁰ estudiaron 171 pacientes con compromiso del sistema nervioso central en Pekín, a 24(14%) de estos pacientes que tuvieron dificultad en la terapia convencional (bolos de ciclofosfamida mas esteroides) se les administró previa confirmación de compromiso del sistema nervioso central y ausencia de un proceso infeccioso 10 mg de dexametasona cada 5 a 10 días. 22 (91,7%) de los pacientes mejoraron, por lo tanto a pesar del tamaño de la muestra se puede considerar esta terapéutica en aquellos pacientes con manifestaciones del sistema nervioso central que no respondan a la terapia convencional.

Referencias

- Graham KM. Origins and early beginnings of the Capadian arthritis society and the first rheumatic disease unit in Canada. *J Rheumatol* 2000; 27: 1592-1598.
- Hench Ps Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effect of a hormone of the adrenal cortex (17 hydroxy - 11 dehidrocorticosterone, compound E) and of pituitary adrenocortico - tropic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1949; 24:181.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF, The effect of cortisone and of ACTH on rheumatoid arthritis and rheumatic fever, *Proceeding of Seventh International Congress Rheumatic Diseases Edited by Committee on Publications, American Rheumatism Association, Philadelphia, WB Saunders, 1952; 131-148.*
- Hench PS. A reminiscence of certain events before, during, and after the discovery of cortisone *Minn Med* 1953; 36: 705-710.
- Ingle DJ, Baker BL. Physiological and therapeutic effects of corticotrophin (ACTH) and cortisone. Springfield IL, Charles C. Thomas, 1953.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF, Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions: A study in clinical physiology. *Arch Inter Med* 1950; 85: 545-666.
- Smyth CJ, Freyberg RH, McEwen C. History of Rheumatology in the United States. 1985 Arthritis Foundation, Atlanta, Georgia.
- Polley HF. Discovery of anti inflammatory effects of cortisone and corticotrophin. *Landmark advances in rheumatology* 1985; 9-11.
- Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotropic hormone. *Ann Inter Med* 1952; 36: 1-38.
- Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and non - rheumatic conditions by the use of cortisone or the pituitary adrenocorticotropic hormone: Nobel Lectures. In *les Prix Nobel en 1950*. Stockholm, PA Norstedt Soner, 1951: 195-223.
- Polley HF, Slocumb CH. Behind the scenes with cortisone and ACTH. *Mayo Clinic proc* 1976; 51: 471-477.
- Polley HF. Evolution of steroids and their value in the control of rheumatic disease. *Mayo Clin Proc* 1970; 45: 1-12.
- Hollander JL, Brown BM Jr, Jessar RA, Brown CV. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints: comparative effects of and use of hydrocortisone as local anti - arthritic agent. *JAMA* 1951; 147: 1629.
- Sotomayor Tribin HA., Restrepo Zea E, Gómez López AJ, Pérez Gil M. *El Medicamento en la Historia de Colombia*. Shering Plough S.A. 1997.
- Bunim JJ, Pecket MM, Bollet AJ. Studies on metacostandrolone and metacostandracin in rheumatoid arthritis *JAMA* 1955; 157: 311.
- Kunkel HG, Tan EM. Autoantibodies and disease. *Immunol* 1964; 4: 351-395.
- Elkinton Jr, Hunt AD Jr, Godfrey L, McCrory WW, Rogerson AG, Stokes J. Jr. Effects of pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) therapy. *JAMA* 1949; 141: 1273.
- Grace AW, Combes FC. Remission of disseminated lupus erythematosus induced by adrenocorticotrophin *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 72: 563.
- Harvey AM, Howard JE, Winkenwerder WL, Bordley JE, Carey RA, Kattus A. Observations on effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) on disseminated lupus erythematosus, drug hypersensitivity reaction: and chronic bronchial asthma. *Trans Amer Clin. Climat. Assn* 1950; 61: 221.
- Thorn GW, Bayles TB, Massell BF, Forsham PH, Hill SR Jr, Smith S, Warren JE. Studies on the relation of pituitary - adrenal function to rheumatic disease. *New England J. Med* 1949. 241: 529.

21. Brunsting LA, Slocumb CH, Didcoct JW, Effects of cortisone on acute disseminated lupus erythematosus Proc Staff Meet mayo Clin 1950; 25: 479.
22. Soffer LJ, Levitt MF, Baehr G. Use of cortisone and adrenocorticotrophin in disseminated lupus erythematosus. Arch Int Med 1950; 86: 558.
23. Baehr G, Soffer LJ. Treatment of disseminated lupus erythematosus with cortisone and adrenocorticotrophin. Bull New York Acad Med 1950; 26: 229.
24. Baehr G, Levitt MF, Soffer LJ. The influence of cortisone and adrenocorticotrophin in disseminated lupus erythematosus. Tr. A. Am Physicians 1950; 63: 89.
25. Soffer LJ, Baehr G, Levitt MF, Bader R. The use of adrenocorticotrophin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus proceeding of the second clinical ACTH Conference, Philadelphia, the Blakiston Co, 1951; 2: 680.
26. Soffer LJ, Bader Richard. Corticotrophin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus. Result of long-term use. JAMA 1952; 149: 1002.
27. Soffer LJ, Elster SK, Hamerman DJ, Treatment of acute disseminated lupus erythematosus with corticotrophin and cortisone AMA. Arch Int med 1954; 93: 503.
28. Soffer LJ, Ludeman HH, Brill G. The effect of corticotrophin and adrenal steroid on the management of acute disseminated lupus erythematosus. Ann New York Acad Sci 1955; 61: 418.
29. Muehrcke RC, Kark RM, Pirani CL, Pollak VE Lupus Nephritis: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine 1957; 36: 1.
30. Carey RA, Harvey AM, Howard JE. Effect of adrenocorticotrophin hormone (ACTH) and cortisone on course of disseminated lupus erythematosus and periarteritis nodosa. Bull Johns Hopkins Hosp 1950; 87: 425.
31. Groekest AW, Baillancourt de G, Gottseg en R, Ragan C. Lack of an analgesic effect of cortisone and ACTH. J. Clin Investigation 1951; 30: 644.
32. Robinson WD, Wolfson WQ, Duff IF. The significance of sedimentation rate changes during ACTH therapy, Proceeding of the second clinical ACTH conference, Philadelphia, the Blakiston Co 1951; 2: 549.
33. Reiner M. Effect of cortisone and adrenocorticotrophin therapy on serum proteins in disseminated lupus erythematosus. Proc Soc Exp Biol Med 1950; 74: 529.
34. Vaughan JH, Bayles TB, Favour CB. The response of serum gamma globulin level and complement titer to adrenocorticotrophin hormone (ACTH) therapy in lupus erythematosus disseminatus. J. Lab. Clin. Med 1951; 37: 698.
35. Heller BI, Jacobsen WE, Hammansten JF. Effect of cortisone in glomerulonephritis and the nephropathy of disseminated lupus erythematosus Am J Med 1951; 10: 520.
36. Boas NF, Soffer LJ. The effect of ACTH and cortisone on the serum hexosamine in SLE. J Clin Endocrinol 1951; 11: 39.
37. Hoefler PFA, Glaser GH, The effects of pituitary adrenocorticotrophin hormone (ACTH) therapy: Electroencephalographic and neuropsychiatric changes in fifteen patients J.AMA 1950; 143: 620.
38. Dorfman A, Apter NS, Smullk, Bergenstal DM, Richter RB, Status epilepticus coincident with use of pituitary adrenocorticotrophic hormone; Report of three cases JAMA 1951; 146: 25.
39. Woodbury DM, Cheng S, Sayers G, Goodman LS. Antagonism of adrenocorticotrophic hormone and adrenal cortical extracting desoxycorticosterone: Electrolytes and Electroshock threshold. Am J Physiol 1950; 160: 217.
40. Ransohoff W. The effect of sodium and potassium on the metabolic an physiologic to ACTH, Proceeding of the Second Clinical ACTH Conference, Philadelphia, The Blakiston Co 1951; 1: 160.
41. Conn Jw, Louis LH, Wheeler CE. Production of temporary diabetes mellitus in man with pituitary adrenocorticotrophic hormone: Relation to uric acid metabolism. J. Lab. Clin Med 1948; 33: 651.
42. Eliel LP, Pearson OH, West CD. Excessive losses of Sodium, Chloride and water after administration of cortisone or ACTH suggesting adrenocortical insufficiency (Abst). J Clin Investigation 1951; 30: 637.
43. Haserick JR, Corcoran AC, Dustan HP. ACTH and cortisone in acute crisis of systemic lupus erythematosus. JAMA 1951; 146: 643.
44. Dubois EL, Commons RR, Starr P, Stein Jr CS, Morrison R. Corticotrophin and cortisone treatment for systemic lupus erythematosus JAMA 1952; 149: 995.
45. Klemper R. Pollack AD, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus, and evaluation of Osler's contributions. Bull Jones Hopkins Hosp 1949; 85: 47-73

46. Tumulty PA, Harvey AM. The clinical course of disseminated lupus erythematosus, and evaluation of Osler's Contributions. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1949; 85: 47.
47. Shearn MA, Pirofsky B. Disseminated lupus erythematosus; analysis of 34 cases. *Arch Intern Med* 1952; 90: 790.
48. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty A, Conley CL, Schoentrich EH. Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 318 cases *Medicine* 1954; 33: 291.
49. Irons EM, Ayer JP, Brown RG, Armstrong SH Jr. ACTH and cortisone in diffuse collagen disease and chronic dermatoses; differential therapeutic effects *JAMA* 1951; 145: 861.
50. Pollak VE, Pirani CL, Kark RM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 1961; 57:495.
51. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz F. Natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J. Lab Clin Med* 1964; 63: 537.
52. Ackerman GL. Alternate day steroid therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970; 72: 511-518.
53. Drinkard JP, Stanley TM, Dornfeld L, Austin RC, Barnett EV, Pearson CM, Vernier RL, Adams DA, Latla H, Gonick HC. Azathioprine and prednisone in the treatment of adults with lupus nephritis. Clinical histological and immunological changes with therapy. *Medicine* 1970; 49: 411.
54. Cameron JS, Boulton - Jones M, Robinson R, Ogg C. Treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide. *Lancet* 1970; 2: 846.
55. Hadidi T. Cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 673-679.
56. Shelp WD, Bloodworth JMB, Reiselbach RE. Effects of azathioprine on renal histology and function in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1971; 128: 566.
57. Szejnbok M, Stewart A, Diamond H, Kaplan D. Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus: A controlled study. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 639.
58. Steinberg AD, Kaltreider B, Staples PJ, Goetzel EJ, Talal N, Decker JL. Cyclophosphamide in lupus nephritis. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1978; 75: 165.
59. Boland E.W. Clinical comparison of the New anti-inflammatory corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1962; 21: 176.
60. Lieberman S, Tebic S. Recent trend in the biochemistry of steroid hormones. *Pharm Rev* 1953; 2: 285.
61. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine* 1976; 55: 39.
62. Axelrod L. Steroid In: *textbook of Rheumatology*, WF Kelley ed. Philadelphia, WB. Saunders 1981.
63. Freyberg RH. Corticotropina, Cortisona E, Hidrocortisona En. *Comroe. Artritis y Estados Afines*. Ed. Joseph lee Hollander. Salvat Editores S.A. 1956.
64. Freyberg RH, Adams CH, Stevenson C, Patterson M. *Symposium on steroids in experimental and clinical practice* Blakiston Co. Philadelphia 1951; 230.
65. Rawls WB. Trabajo presentado al meeting of American Rheumatism Asociation. Chicago, Junio de 1952.
66. Ropes M. Trabajo presentado al Meeting de la ARA Chicago, Junio de 1952.
67. Stevenson CR, Zuckner J, Freyberg RH. *Ann Rheum Dis* 1952; II: 112.
68. Ziff M, Bunim JJ. Informe al congreso de la ARA, Chicago, Junio de 1952.
69. Waugh WG. *Rheumatism* 1939; 1: 15.
70. Waugh WG. *Brit Med J* 1945; 1: 873.
71. Mawson R. *Brit Med J* 1946; 2: 691.
72. Robinson RCV, Robinson HM Jr. Tropical treatment of dermatoses with steroids. *South Med J*. 1956; 49: 260.
73. Walton J, Watson BS, Ney RL. Alternate - day vs. Shorter Interval Steroid administration. *Arch Intern Med* 1970; 126: 601.
74. Dale DC, Franci AS, Wolff SM. Alternate day prednisone: Leukocyte kinetics and susceptibility to injection *N Engl J Med* 1974; 291: 1154.
75. Cathcart ES, Scheinberg MA, Idelson BA, Couser WG. Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *LANCET* 1976; 1: 163.
76. Perez HD, Kimberly RP, Kaplan HB, Edelson H, Innon RD, Goldstein LM. Effect of high dose methylprednisolone infusion on polymorphonuclear leukocyte function in patients with systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum* 1981; 24: 641.
77. Boghossian SH, Isemberg DA, Whright G, Snaith ML, Segal AW. Effect of high - dose methylprednisolone therapy of phagocyte function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 541.

78. Lin EC, Knox WE. Adaptation of the rat liver tyrosine - ϵ - ketoglutarate transaminase *Biochem Biophys Acta* 1957; 26: 85.
79. Lin EC, Knox WE. Specificity of the adaptative response of tyrosine- ϵ - ketoglutarate transaminase in the rat. *J. Biol Chem* 1958; 233: 1186.
80. Greengard O, Acs G. The effect of actinomycin on the substrate and hormonal induction of liver enzymes. *Biochem Biophys Acta* 1962; 61: 652.
81. Pitot HC, Peraino C, Morse PA, Potter VR. Hepatoma tissue culture compared with adapting liver in vivo. *Natl Cancer Inst Monogr* 1964; 13: 229.
82. Thompson EB, Tomkins GM, Curran J. Induction of tyrosine - ϵ - ketoglutarate transaminase by steroid hormones in a newly established tissue culture cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 56: 296.
83. Peterkofsky B, Tomkins GM. Effects of inhibitors of nucleic acid synthesis or steroid - mediated induction of tyrosine aminotransferase in hepatoma cell cultures. *J. Mol Biol* 1967; 30: 49.
84. Peterkofsky B, Tomkins GM. Evidence for the steroid induced accumulation of tyrosine aminotransferase messenger RNA in the absence of protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 60: 222.
85. Munck A, Brinck - Johnsen T. Specific and nonspecific physicochemical interactions of glucocorticoids and related steroid with rat thymus cells in vitro. *J Biol Chem* 1968; 243: 5556.
86. Schaumburg BP, Bkojesen E. Specificity and thermodynamic properties of the corticosteroid binding to a receptor of rat thymocytes in vitro. *Biochem Biophys Acta* 1968; 170: 172.
87. Johnson LK, Baxter JD. Regulation of gene expression by glucocorticoids: Early effects preserved in isolated chromatin *J. Biol Chem* 1978; 253: 1991.
88. Johnson LK, Lan NC, Baxter JD. Stimulation and inhibition of cellular functions by glucocorticoids: Correlations with rapid influences on chromatin structures *J Biol Chem* 1979; 254: 7785.
89. Johnson LK, Longenecker JP, Baxter JD, Dallman MF, Widmaier EP, Eberhardt NL. Glucocorticoid hormone action; A mechanism involving nuclear and non - nuclear pathways. *Br J Dermatol* 1982; 107 (Suppl 23): 6.
90. Baxter JD, Tomkins GM. The relationship between glucocorticoid binding and tyrosine aminotransferase induction in hepatoma tissue culture cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970; 65: 709.
91. Baxter JD, Tomkins GM. Specific cytoplasmic glucocorticoid hormone receptors in hepatoma tissue culture cells *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 932.
92. Jensen EV, Suzuki T, Kwashima T, Stymfwe, Jungblut PW, Desombre ER. The two - step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 59: 632.
93. Fang S, Liao S. Androgen receptors: Steroid and tissue specific retention of a 17β - hydroxy - 5ϵ - androstan - 3 - one protein complex by the cell nuclei of ventral prostate *J. Biol Chem* 1971; 246: 16.
94. O'Malley BW. Mechanisms of action of steroid hormones. *N. Engl. J Med* 1971; 284: 370.
95. Ballard PL, Baxter JD, Rousseau GG, Higgins SJ, Tomkins GM. Cytoplasmic receptors for glucocorticoids: General presence in responsive mammalian tissues. *Endocrinol* 1974; 94: 998.
96. Baxter JD, Rosseau GG, Benson MC, Garcea RL, Ito J, Tomkins GM, Role of DNA and specific cytoplasmic receptor in glucocorticoid action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 1892.
97. Hirata F, Schiffman E, Venkata subramanian K, Salomon D, Axelrod J. A phospholipase A_x inhibitory protein in rabbit neutrophil induced by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2533.
98. Hirata F, del Carmine R, Nelson CA, Axelrod J, Schiffman E, Warabi A, De Blas AL, Nirenberg M, Manganiello V, Vaughan M, Kumagai S, Green I, Decker JL, Steinberg AD. Presence of autoantibody for phospholipase inhibitory protein, lipomodulin, in patients with rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3190.
99. Hirata F. The regulation of lipomodulin, a phospholipase inhibitory protein in rabbit neutrophil, by phosphorylatin *J. Biol Chem* 1981; 256: 7730.
100. Hirata F, Notsu Y, Iwata M, Parente L, Di Rosa M, Flower RJ. Identification of several species of phospholipase inhibitory protein(s) by radioimmunoassay for lipomodulin. *Biochem Biophys Res Comm* 1982; 109: 223.
101. Flower RJ, Balckwell GJ. Anti -inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A₂ inhibitor which prevent prostaglandin generation. *Nature* 1979; 278: 456.
102. Blackwell GJ, Carmiccio R, Di Rosa M, Flower RJ, Parente L, Persica P. Macro cortin: A polypeptide causing the antiphospholipase effect of glucocorticoids. *Nature* 1980; 287: 147.
103. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, et al Role of transcriptional activation of IK bol

- in medication of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995; 270: 283.
104. Auphan N, Di Donato JA, Rosette C. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science* 1995; 270: 286.
 105. Bompas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid. Therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198.
 106. Díaz-Jiménez C, López-García E, Merchante A, Perianes J. The treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard. *JAMA* 1951; 157: 1418-1419.
 107. Chasis H, Goldring W, Baldwin DS. Effect of febrile plasma, typhoid vaccine and nitrogen mustard on renal manifestations of human glomerulonephritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 565.
 108. Rohn RJ, Bond WH. Some effects of nitrogen mustard and triethylene melamine in acute disseminated lupus erythematosus. *Am J Sci* 1950; 226: 179.
 109. Dustan HP, Corcoran AC, Haserick JR. Urinary sediment in acute diffuse lupus erythematosus. Nature and response to treatment. Paper read before the National Meeting of the American Federation for clinical Research Atlantic City, NJ, May 1951.
 110. Plaza de los Reyes TM, Monsalve J, Americo A. Casos clínicos: Dos casos de lupus eritematoso generalizado tratados con mostazas nitrogenadas. *Rev Med Chile* 1952; 80: 176-179.
 111. Dubois EL. Nitrogen Mustard in treatment of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1954; 93: 667.
 112. Dubois EL. Systemic lupus erythematosus: Recent advances in its diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1956; 45: 163.
 113. Kellum RE, Haserick JR. Systemic lupus erythematosus. A statistical evaluation of mortality based on a consecutive series of 299 patients. *Arch Intern Med* 1964; 113: 200.
 114. Wilson RM, Maher JF, Schreiner GE. Lupus nephritis: Clinical and histologic survey. *Arch Intern Med* 1963; 114: 429.
 115. Ackerman GL. Alternate day steroid therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970; 72: 511.
 116. Davies BM. Disseminated lupus erythematosus, with renal involvement, treated with nitrogen mustard. *Brit med J* 1956; 1: 670.
 117. Schreiner GE. Some observations on telescoped urinary sediments. *Ann Intern Med* 1955; 42: 826.
 118. Schreiner GE. The nephrotic syndrome. In *diseases of the kidney*. MB. Strauss and LG. Welt. Eds. Boston, Little, Brown & Co 1963; 335-444.
 119. Steinberg AD, Kaltreider B, Staples PJ, Goetzl EJ, Talal N, Decker JL. Cyclophosphamide in lupus nephritis: A controlled trial. *Ann Intern Med* 1971; 75: 165.
 120. Steinberg AD, Decker JL, Aptekar RG. Completed ten-week trial of cyclophosphamide or azathioprine or placebo in lupus nephritis (Abst). *Arthritis Rheum* 1973; 16: 572.
 121. Dillard MJ, Dujovne I, Pollak VE, Pirani CL. The effect of treatment with prednisone and nitrogen mustard on the renal lesions and lifespan of patients with lupus glomerulonephritis. *Nephron* 1973; 10: 273.
 122. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JR, Foruuzesh S, Dubois EL. Lupus nephritis: Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J med* 1982; 72: 209.
 123. Cruz O, Sessoms LR, Romanski R, Venkatachalam KK, Lewin NW. Mechlorethamine (HN2) therapy for severe SLE. *Kidney Int* 1982; 21: 148.
 124. Moncrieff MW, White RHR, Ogg CS, Cameron JS. Cyclophosphamide therapy in the nephrotic syndrome in childhood. *Br Med J* 1969; 5645: 666.
 125. Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970; 2: 479.
 126. Fries JF, Sharp GC, McDevitt HO, Holman HR. A controlled trial of cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 154.
 127. Aptekar RG, Decker JL, Steinberg AD. Exacerbation of SLE nephritis after cyclophosphamide withdrawal. *N. Engl. J Med* 1972; 286: 1159.
 128. Decker JL, Klippel JH, Plotz PH, Steinberg AD. Cyclophosphamide or azathioprine in lupus glomerulonephritis. A controlled trial: results at 28 months. *Ann Intern Med* 1975; 83: 606.
 129. Rooney PJ, Decker JL, Steinberg AD. A controlled trial of cyclophosphamide and azathioprine in lupus glomerulonephritis. A report on the status at four years of follow up (Abstr). *Arthritis Rheum* 1976; 19: 819.
 130. Shulz EJ, Menter MA. Treatment of discoid and subacute lupus erythematosus with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1971; 85: 60.
 131. Walport M, Hubbard WN, Hughes GRV. Reversal of aplastic anemia secondary to systemic lupus

- erythematosus by high dose intravenous cyclophosphamide *Br Med* 1982; 285: 769.
132. Decker JL, Steinberg AD, Reinertsen JL, Plotz PH, Balow JE, Klippel JH. Systemic lupus erythematosus: evolving concepts. *Ann Int Med* 1979; 91: 587.
133. Dinant RJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Int Med* 1982; 96: 728.
134. Currence S, Klippel JH, Decker JL, Austin HA, Plotz PH, Steinberg AD, Balow JE. Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis: A long-term follow-up. *Ann Intern Med* 1983; 99: 1.
135. Balow JE, Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Klippel JH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JE. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *New Engl J Med* 1984; 311: 491.
136. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis: Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382.
137. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689.
138. Sessoms SL, Kovarsky J. Monthly intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 247.
139. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N. Engl J Med* 1984; 311: 1528.
140. Fries JF. Immunosuppressive drugs plus prednisone versus prednisone alone in lupus nephritis. *N. Engl J Med* 1985; 312: 921.
- 140A. Amano H, Morimoto S, Kaneko H, Tokano Y, Yashimoto H. Effect of intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus: relation to lymphocyte subset and activation markers. *Lupus* 2000; 9: 26-32.
141. Mellvanie DK, Dittman WA. Chlorambucil in treatment of SLE. *Med Tribune* 1962, vol 2 (oct 8).
142. Amor B, Kahan A, Pompidou A, Delbarre F. Efficacy of immunosuppressant in SLE. Comparisons of a series of 13 treated cases and 12 control (origin in French). *Nouv Presse med* 1972; 1: 699.
143. Ivanova MM, Nassonova Va, Soloviev SK, Speransky AI, Akhanzarova VD, Decker JL, Steinberg AD. Cyclophosphamide azathioprine or chlorambucil for systemic lupus erythematosus nephritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 624.
144. Schwartz R, André J. The chemical suppression of immunity. In: Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reaction, II International Symposium on Immunopathology, P Grabar and P Miesher ed. New York, Grune & Stratton, 1962; 385-409.
145. Schwartz R, Dameshek W. The treatment of autoimmune hemolytic anemia with 6-mercaptopurine and thioguanine. *Blood* 1962; 19: 483.
146. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity; effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951; 221: 176.
147. Miescher PA, Riethmüller D. Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Hematology* 1965; 2: 1.
148. Abud - Mendoza C, Stutbaum AK, Vásquez - Compean R, González - Amaro R. Methotrexate therapy in childhood lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 731.
149. Gan Saugé S, Breitbart A, Rinaldi N, Schwarz - Eywill M. Methotrexate in patients with moderate systemic lupus erythematosus. (Exclusion of renal and central nervous system disease). *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 382.
150. Wilke WS, Krall PL, Scheetz RJ, et al. Methotrexate for systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 17 unselected cases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 581.
151. Wilson K, Abeles M. A year, open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 1674.
152. Walz Leblanc BA, Dagenais P, Urowitz MB, Gladman DD. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 836.
153. Galarza D, Esquivel J, Villareal M, De la Garza N, Garza M. Methotrexate in lupus nephritis: An uncontrolled study, preliminary results. *Arthritis Rheum* 1992; 34: 5187.
154. Kay DR, Valentine TV, Waker SE, Valentine MH, Bole GG. Fretizole therapy of active systemic lupus erythematosus arthritis. *Rheum* 1980; 20: 1381.
155. Davis JC, Austin HA, Boumpas D et al. A pilot study of 2-chloro-2'-deoxy adenosine in the treatment of glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 31: 335.

156. Doodley MA, Nachman PH, Satterley KK, et al. Mycophenylate mofetil therapy in resistant or relapsing diff use proliferative lupus nephritis (SLE – DPGN) following cyclophosphamide (Cyp) therapy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 558.
157. McMurray RW, Elbourne KB, Lal S. Mycophenolate Mofetil prevents lupus nephritis and mortality in the female B/W mouse model of SLE. *Arthritis Rheum* 1997; 40:5324.
158. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J. kidney Dis* 1998; 32: 318.
159. Briggas WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J. kidney Dis* 1998; 31: 213.
160. Ho A, Magder L, Petri M. The effect of azathioprine mycophenolate on systemic lupus erythematosus activity. *Arthritis. Rheum* 1998; 41: 5281.
161. Bergisk EC, Bael HJ, de Heer E, et al. Prevention of glomerulosclerosis by early ciclosporine treatment of experimental lupus nephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 1663-1673.
162. Warner LM, Adams LM, Sehgal SN. Rapamycin prolongs survival and arrests patophysiologic changes in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 289-297.
163. Woo J, Wright TM, Lemster B, et al. Combined effects of FK 506 (tracolumus) and cyclophosphamide on atypical Bzso + T cells, cytokine gene expression and disease activity in MRL / MpJ – lpr / lpr mice. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 118-125.
164. Tokuda M, Kurata N, Mizoguchi A, et al. Effects of Low – dose cyclosporine A on systemic lupus erythematosus – *Arthritis Rheum* 1994; 37: 551-558.
165. Radhakrishnan J, Kunis CL, D'Agati V, et al. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 42: 147-154.
166. Lavalle C, Graef A, Baca V, et al. Prolactin and gonadal hormones: a key relation ship that may have clinical, monitoring and therapeutic implications in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 71-75.
167. Walker SE, Allen SH, Hoffman RW, et al. Prolactin a stimulator of disease activity systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 3-9.
168. Blank M, Krause I, Buskila D, Et al. Bromocriptine immunomodulation of experimental SLE and primary antiphospholipid syndrome via induction of non – specific suppressor cells. *Cell Immunol* 1995; 162: 114-122.
169. Rabinovich CE, Schanberg LE, Kredich DW. Intravenous immunoglobulin and bromocriptine in the treatment of refractory neuropsychiatry systemic lupus erythematosus. (Abstract). *Arthritis Rheum* 1990; 33: R22.
170. McMurray RW, Weidensaul D, Allen SH, Walker SE. Efficacy of bromocriptine in an open – label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. (Abstract). *Lupus* 1995; 4: 66.
171. Gutiérrez MA, Molina JF, Cuellar ML, Gutiérrez Ureña S, Gharavi A, Espinoza LR. Prolactin and systemic lupus erythematosus: prolactin secretion by SLE lymphocytes and proliferative (autocrine activity) *Lupus* 1995; 4: 348-352.
172. Jara LJ, Gómez – Sánchez C, Silveria LH, Martínez Osuna P, Vasey FB, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-226.
173. MA Gutiérrez, Molina JF, Jara LJ, García C, Gutierrez – Ureña S, Cuellar ML, Gharavi A, Espinoza LR. Prolactin – induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cell from systemic lupus erythematosus and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 229-335.
174. Jacobson JD, Nsula BC, Steinberg AD. Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin releasing hormone analogs. *Endocrinology* 1994; 134: 2516-23.
175. Catania A, Mangone I, Motta P, et al. Administration of gonadotropin – releasing hormone analog as adjunctive therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1186.
176. Brickman CM, Doyle TH. Safety, tolerance and efficacy of leuprolide acetate (LupronÒ depot) in the treatment of lupus patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36: S227 (Abstract).
177. Miyagawa S, Shirai T, Shimamoto I, et al. Worsening of systemic lupus erythematosus associated thrombocytopenia after administration of gonadotropin – releasing hormone analog *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1708-1709.
- 177A. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shtenberg M, Avivi I, Nahie M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 2000; 9: 401-405.

178. Lahita RG, Bardlow HL, Okunkel HG, Fishman J. Increased oxidation of testosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1517-1520.
179. Daynes RA, Dudley DS, Aranco BA. Regulation of murine lymphokine production in vivo. Dehydroepiandrosterone as a natural enhancer of interleukin synthesis by helper T cells. *J Immunol* 1990; 20: 793-802.
180. Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1995; 90: 251-255.
181. Van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. An open study of dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1303-1310.
182. Van Vollenhoven FR, Engleman EG, McGuire JL. Dehydroepiandrosterone (DHEA) in systemic lupus erythematosus. Results of a double - blinded, placebo - controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1826.
183. Plunkett ML, Iverson GM, Crisologo J, et al. LJP394: a novel clinical candidate for the treatment of lupus nephritis *lupus* 1995; 4(supple 2): 99.
184. Weisman MH, Bluestein HG, Berner CM, de Haan HA. Reduction in circulating ds DNA antibody titer after administration of LJP394. *J Rheumatol* 1997; 24: 314.
185. Jones JV, Cumming RH, Bucknal RC, et al. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1976; 1: 709.
186. Stricker Rb, Davis JA, Gershow J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmaphoresis era. *J Rheumatol* 1992; 19: 1469-1473.
187. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus erythematosus with plasmapheresis. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24: 114-123.
188. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The lupus nephritis collaborative study group *N Engl J Med* 1992; 326: 1373.
189. Euler H, Schroeder JO, Harten P, et al. Treatment - free remission in severe lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1784-1794.
190. Saven A, Piro LD. 2-chlorodeoxyadenosine: a newer purine analog active in the treatment of indolent lymphoid malignancies. *Ann Intern Med* 1994; 120: 784-791.
191. Lee ML, Spertini F, Leimgruber A, et al. Phase I Clinical results with and idiotypic vaccine (3E10) for systemic lupus erythematosus. (Abstract). *Lupus* 1995; 4: 103.
192. Adachi Y, Inaba M, Amoh Y, et al. Effect of bone marrow transplantation of antiphospholipid antibody syndrome in murine lupus *nice*. *Immunobiology* 1995; 192: 218-230.
193. Levite M, Zinger H, Zisman E, et al. Beneficial effects of marrow transplantation on the serological manifestations and kidney pathology of experimental systemic lupus erythematosus *cell immunol* 1995; 1(62): 138-145.
194. Karussis DM, Vourka - Karussis U, Lehmann D, et al. Immunomodulation of autoimmunity in MRL / lpr mice with syngenic bone marrow. Transplantation. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 111-117.
195. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science* 1994; 265: 1225-1227.
196. Burn C, Early G, Laman J, et al. Anti - CD40 ligand antibody treatment of N2B/N2w murine lupus - line nephritis (Abstract). *Arthritis Rheum* 1994; 37: S390.
197. Raz E, Dudler J, Lotz M, et al. Modulation of disease activity in murine systemic lupus erythematosus by cytokine gene delivery. *Lupus* 1995; 4: 286-292.
198. Bootma H, Spronk P, Derkensen R et al. Prevention or relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345: 1595.
199. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, et al. Laboratory testas predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus: why some test fail. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 370.
200. Xuan Z, Yi D, Fu-lin T, Fen - Chun Z. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus in a hospital - based study of 171 cases the possible therapeutic role of intrathecal therapy *J. Clin Rheumatol* 1999; 6: 314-319.