

## HISTORIA

# Historia de los glucocorticoides History of glucocorticoids

Humberto Martínez Cordero<sup>1</sup>, Pablo Montenegro González<sup>2</sup>,  
José Félix Restrepo<sup>3</sup>, Federico Rondón Herrera<sup>4</sup>, Gerardo Quintana<sup>4</sup>,  
Antonio Iglesias Gamarra<sup>3</sup>

### Resumen

En este artículo hacemos una completa revisión de la Historia de los corticoides desde Thomas Addison quien describió las características de la enfermedad que lleva su nombre, pasando por Edward Kendall quien fue el primero en sintetizar el compuesto E o cortisona, Philipe Hench y su grupo quienes hicieron la aplicación clínica de los glucocorticoides en una paciente con artritis reumatoide, hasta llegar a Meyer Hermann con los conceptos actuales sobre ciclo circadiano. Es una historia fascinante que nos permite conocer en detalle todos los pasos que llevaron al descubrimiento de los corticoides y su aplicación clínica en diferentes enfermedades como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.

**Palabras clave:** historia, glucocorticoides, mineralocorticoides, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico.

### Summary

In this paper we do a complete review of the history of steroids from Thomas Addison, who described the characteristics of the disease that bears his name, through Edward Kendall who was the first to synthesize the compound E or cortisone, Philipe Hench and his group who made the clinical application of glucocorticoids in a patient with rheumatoid arthritis, up to Hermann Meyer with current concept on circadian rhythms. It is a fascinating story that lets us know in detail all the steps that led to the discovery of steroids and its clinical application in various diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.

**Key words:** history, glucocorticoids, mineralocorticoids, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus.

Es imposible realizar una historia sobre los glucocorticoides sin conocer la vida de este extraordinario galeno como lo fue Thomas Addison (1793-1860), que hizo parte de la tríada de los tres grandes médicos del siglo XIX en la era victoriana. Además de Addison, sobresalieron Richard Bright quien describe la glomerulonefritis y Thomas Hodgkin, médicos del Guy Hospital.

### Thomas Addison (1793-1860)

Thomas Addison (figura 1) nació en Newcastle, pero él se consideraba nativo de Cumberland, por haber residido allí con su familia durante mucho tiempo. Se graduó en Edimburgo, una de las universidades más importantes de la época y se graduó en 1815.

Su talento como semiólogo era muy reconocido al mejor estilo de Joseph Skoda, el clínico de la primera escuela vienesa de medicina. Con Bright describieron la inflamación vermiforme o apendicitis<sup>1,2</sup>. En su obra "*on the Pathology of Phtisie*", describe sus divergencias con Laënnec sobre el pulmón tuberculoso.

1. Residente de Geriátrica, Clínica. Universidad Nacional.  
2. Residente de Medicina Interna, Universidad Nacional.  
3. Profesor Titular Facultad de Medicina, Universidad Nacional.  
4. Profesor Asociado. Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

Recibido: Junio 25 de 2010  
Aceptado: Agosto 27 de 2010

### Figura 1. Thomas Addison.

Uno de sus extraordinarios aportes lo realizó el 15 de marzo de 1849, en la *South London Medical Society*, al describir que algunos pacientes que tenían anemia, fatiga, problemas digestivos, e hiperpigmentación de la piel que denominó melanodermia<sup>1,2</sup>.

En una forma crónica los pacientes tienen alteraciones psiquiátricas y finalmente la muerte. En 1855 en su libro "*on the Constitutional and local effects of the Supra-renal capsules*", (figura 2) describe la destrucción de las suprarrenales y con esta descripción se inicia el nacimiento de la endocrinología<sup>3</sup>. Las glándulas suprarrenales las descubrió Bartolomeo Eustachi en 1564 en su libro *Opuscula anatómica* en la ciudad de Venecia.

Desde esta época, muchos de los investigadores del siglo XVII y XVIII como Gerard van Swieten, Thomas Bartholinus, Thomas Walton, Tommaso Petrucci, Marcelo Malpighi, Morgagni, Senac, Meckel, Valsalvo, Winslow no lograron demostrar la importancia de las suprarrenales, hasta la descripción de Addison en 1855<sup>1</sup>.

Los estudios de Addison, tenían un reconocimiento internacional y por ellos fue invitado a París para atender un paciente de apellido Rothschild durante su visita a París, Arman Trousseau y Auguste Nelaton le organizaron un banquete, hecho que molesto a Addison, por su personalidad esquizoide y depresiva. Trousseau

### Figura 2. Facsímil del libro "On the Constitutional and local effects of the supra-renal capsules".

fue quien propuso el nombre de la enfermedad de Addison para describir la insuficiencia suprarrenal<sup>1,2</sup>. A pesar de este extraordinario descubrimiento las revistas inglesas como el *British Medical Journal* y *Lancet* no le dieron importancia, lo que le aumento la depresión y lo llevo al suicidio. La prensa inglesa no le dio importancia a su muerte y solo el *Times* y *la Gazette* divulgaron la noticia del suicidio. Los restos de Addison reposan en la abadía de Lanercost en el condado de Cumberland y están al cuidado del Guy Hospital<sup>1,2</sup>.

A comienzos del siglo XX se iniciaron los estudios en animales, que al removerles las glándulas suprarrenales, estos animales desarrollaban

una enfermedad parecida a la enfermedad de Addison, que al administrársele extractos de la corteza suprarrenales, estos mejoraban.

Esta información, permitió inferir que existía un compuesto en la corteza de las glándulas suprarrenales que mejoraba la enfermedad de Addison, posteriormente se empezó a utilizar los solventes, hasta que se utilizaron los solventes orgánicos, y se logro un extracto más puro para tratar la enfermedad, pero les permitió a los investigadores plantear la posibilidad una sustancia de origen lipídica<sup>1,2</sup>. En 1934, Edward Calvin Kendall y sus colaboradores en la Mayo Clinic en Rochester, lograron preparar a partir de los extractos de suprarrenales un compuesto que lo denominaron cortina, porque formaba cristales, pero tales cristales conformaban unos 30 compuestos, pero esto no permitía saber cuál de estos 30 compuestos, cuando estaba ausente, era la causa de la enfermedad de Addison<sup>1-4</sup>. El papel de Edward Calvin Kendall y sus colaboradores fue determinante en el descubrimiento de los diferentes compuestos esteroides, que inicia en 1916 con el descubrimiento de la tiroxina le siguen a continuación el descubrimiento de la dehidrocorticosterona con Mason y Edward entre 1935-1936, y la corticosterona con Mason y Reichstein<sup>4</sup>. El objetivo número uno de estos descubrimientos era el tratamiento de la enfermedad de Addison, pero al comienzo de estos descubrimientos no existía ninguna evidencia que estos compuestos pudiesen tener alguna utilidad, por ello la industria farmacéutica no le dio la importancia que se merecía. En septiembre de 1938, se inicia la segunda guerra mundial y existía algún interés de que estos compuestos pudiesen aliviar los problemas musculares, por lo que las fuerzas armadas solicitaron a los departamentos médicos que si las nuevas hormonas pudiesen estar disponibles para afrontar los estragos de la guerra; este logro para esa época era difícil de cumplir ya que "técnicamente era imposible". En 1945, Reichstein sintetizó la corticosterona. En 1946 Sarret y en 1947, Kendall sintetizan el compuesto E que denominan cortisona y el F que denominan hidrocortisona<sup>4</sup>.

Como se explico vide supra, los 30 compuestos que descubrió Kendall, él los iba purificando

y a medida que los purificaba, los denominaba A, B, C, D, E, F, etc. Kendall decidió utilizar el compuesto A, que era el más sencillo. Desde el punto de vista estructural para tratar la enfermedad de Addison, pero no le sirvió a la paciente y el primer paso que dio fue fabricar el compuesto F artificialmente en grandes cantidades y con la ayuda del laboratorio Merck en 1947 se logro fabricar el compuesto E, que si logro aliviar a la paciente con artritis reumatoide, pero el compuesto E, tuvo un problema de comunicación en su inicio, ya que existía la vitamina E y muchos confundían la vitamina E con el compuesto E por lo que Kendall decidió denominarlo Cortisona, debido a que este compuesto se deriva de la corteza suprarrenal<sup>4</sup>.

### Edward C. Kendall (1886-1972)

Edward Calvin Kendall (figura 3) nació el 8 de marzo de 1886 en South Norwalk, Connecticut. En Stamford High School, desarrollo su interés por la química. Inicio sus estudios de química en la universidad de Columbia en 1904. Recibió su grado de M.S en 1909 y Ph D de Columbia en junio de 1910. En septiembre de 1910, inicio su trabajo en los laboratorios Parke Davis y su misión era

*Figura 3. Edward Kendall.*

aislar la hormona de las glándulas tiroideas. Con el interés de esta investigación fue contratado por la Mayo Clinic en el laboratorio que dirigía el Dr. Louis B Wilson (figura 4) y además al lado del Dr. Henry Stanley Plummer, investigador interesado en el estudio de las enfermedades de la tiroides y quien describió la enfermedad que lleva su nombre. Después de múltiples experimentos logro aislar la hormona, al utilizar etanol y ácido acético logro obtener un compuesto puro que denominó "thyroxin", pero más tarde le agregó la letra e al identificar un grupo amino de un aminoácido y la denominó "tiroxine".

Kendall pensaba que era un derivado tri-iodo, hasta que en 1926, C.R Harington de la *University College* de Londres demostró que era un compuesto tetra-iodo. El interés de la Clínica Mayo y el de Kendall a partir de 1926, era el estudio de las glándulas suprarrenales, para analizar cuál era el compuesto misterioso para tratar la enfermedad de Addison. En 1927 el profesor Frank A. Hartman de la universidad de Buffalo utilizó ex-

tractos de glándula suprarrenal de vaca o buey en animales adrenalectomizados y tuvo evidencia de prolongación de la vida. En 1930, Hartman y Katherine A Brownll en Buffalo y J.J Pfiffner y W W Swingle de la universidad de Princeton demostraron que los extractos de la corteza de la glándula suprarrenal mejoraban a los animales adrenalectomizados y mejoraba los síntomas de algunos pacientes con enfermedad de Addison, lo que Hartman y Brownell lo denominó extracto "cortin" en 1927. Pero la observación más importante la realizó el doctor Leonard G Rowntree el 31 de mayo de 1930 al utilizar el extracto Pfiffner-Swingle en un granjero de 39 años con una crisis Addisoniana.

El doctor Rowntree, segundo jefe de medicina interna, después de Plummer informa en su artículo publicado en 1933 titulado "*Diseases of the suprarrenal glands*" el uso del cortin en 33 pacientes. Otros investigadores como AL Muirhead de Creighton University en Omaha y de EM Houghton director de investigación de la compañía Parke Davis en Detroit utilizaron extractos de suprarrenales para tratar la enfermedad de Addison<sup>4</sup>, además de los investigadores americanos, el doctor Tadeus Reichstein (1897-1996), PhD en química de origen alemán, trabajo en Zurich (Suiza) identificó varios compuestos de la cápsula suprarrenal, simultáneamente con Kendall<sup>4</sup>. De los 29 esteroides que identificaron, 6 fueron biológicamente activos, que los denominó: corticosterone, 17-hydroxycorticosterone, 17-deoxy-17-hydroxy corticosterone, 11-dehydrocorticosterone, 17-hidroxy-11-dehydrocorticosterone (cortisone). En 1937, Reichstein y Steiger realizaron una síntesis parcial de la 17-desoxycorticosterone. Otros de las grandes investigadores fue George W. Thorn (1906-2004) quien trabajo con extractos de suprarrenales para tratar la enfermedad de Addison y le informó al biógrafo de John Kennedy el uso inicial de los extractos de suprarrenal para tratar la crisis Addisoniana del futuro presidente de Estados Unidos. Thorn trabajaba en el Johns Hopkins Hospital<sup>4</sup>.

Con estos antecedentes, el equipo de la Clínica Mayo dirigido por Frank C Mann y Kendall empezaron a estudiar y aislar los diferentes

*Figura 4. Dr. Louis B Wilson.  
Con permiso de " Mayo Foundation  
for Medical Education and Research.  
All rights reserved."*

compuestos de los extractos de la glándula suprarrenal y en diciembre de 1933 aislaron una sustancia cristalina de la corteza, posiblemente esta fecha es el primer informe sobre el aislamiento de la cortisona. Casi simultáneamente el doctor Arthur Grollman del Johns Hopkins informo que aisló un compuesto cristalino de la corteza de las ratas. La compañía Parke Davis le colaboro a Kendall al suministrar semanalmente extractos de suprarrenal del buey<sup>4</sup>. Durante los años de 1933 a 1936 se logro por este grupo, avances importantes y Kendall separo 30 compuestos de la corteza suprarrenal del buey y de estos lograron purificar a 5 de estos compuestos; no solo el grupo de la Mayo Clinic trabajaban en este propósito sino que JJ Pfiffner y WW Swingle se fueron a trabajar con el Dr. Oscar Wintersteiner de Columbia University y fueron los primeros en aislar unos pocos miligramos del compuesto E, pero ni ellos, ni Reichstein pudieron reconocer el compuesto activo, logro que si pudo realizar Kendall quien ya en 1935, utilizaba el compuesto E para la prueba de trabajo muscular<sup>4</sup>.

El profesor FC Kuch de la universidad de Chicago, logro con Kendall demostrar que era un esteroide. Con la ayuda de las compañías Merck, Armour y el laboratorio Up John se empezó la producción de la cortisona por vía parenteral al inicio y Up John en mayo de 1949 pudo lograr la presentación oral. Con Edward C Kendall, Philip S Hench y Tadeus Reichstein recibieron el premio nobel en Medicina y Fisiología en 1950. Kendall ese año fue incluido en la Academia de Ciencias de Estados Unidos. En 1951 se retiro de la Mayo Clinic, pero se fue a trabajar a Princeton en New Jersey<sup>4</sup>.

Murió en forma súbita de un infarto el 4 de Mayo de 1972. Kendall fue uno de los grandes de la medicina y su legado es extraordinario, solo con el uso de la tiroxina y de la cortisona ayudo a millones de seres humanos para resolver sus enfermedades<sup>4</sup>.

De acuerdo con la narración de Philip S. Hench presentada en Estocolmo el 11 de diciembre de 1950 al recibir el premio Nobel de medicina, y su relato de mayo de 1953, la historia de

los esteroides se remonta a abril de 1929, cuando un paciente de la clínica mayo expresó que la inflamación articular que padecía había mejorado después de un episodio de ictericia pero que la sintomatología había reaparecido tras la mejoría de ésta<sup>5</sup>. Así mismo se observo mejoría de la artritis durante el embarazo. Hench planteaba esta observación de la siguiente forma: "parece razonable creer que la fuente de la mejoría de la artritis reumatoide está relacionada con una sustancia química específica, que es más normal en el organismo humano que una materia anormal"<sup>6</sup> y además infiere que debe existir una sustancia X que podría tener efecto antirreumático y antialérgico<sup>7</sup>. Así lo describió Hench: "las características de la sustancia X son: 1) es antirreumática y antialérgica 2) en otras palabras, actúa sobre un grupo específico más que sobre una enfermedad específica; en pacientes ictericos, más lentamente en pacientes embarazadas, parece operar en esos pacientes durante un periodo característico de tiempo, y 3) los efectos clínicos se realizan rápidamente y son más o menos completos, pero son transitorios<sup>8</sup>. Acerca de esas dos observaciones Hench pensaba que durante el embarazo, la sustancia X se incrementaba, y que durante la ictericia y la hepatitis, la sustancia X, que es un producto normal, no se metabolizaba; por lo tanto se incrementaban sus niveles y de ahí su efecto "antiartrítico". Hench continuo sus estudios en la Clínica Mayo en la década de 1930<sup>5-8</sup>.

A comienzos de esta misma década, Edward C Kendall, PhD, jefe de la División de Bioquímica de la Clínica Mayo, inicio la investigación química y fisiológica de la corteza suprarrenal. Además de Kendall en la Clínica Mayo, otros investigadores como Tadeus Reichstein en Suiza, Swingle en Princeton, Oscar Wintersfeiner y JJ Pfiffner en la Universidad de Columbia, trabajaron en el aislamiento de los corticoides adrenales. Aunque se aislaron treinta 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 D. Dos años después con la ayuda de otros investigadores como Mason y Myers, aislaron y analizaron la sustancia química de estos compuestos,

que denominaron E y F. En 1948 Mason, Hench y Kendall publicaron los aspectos químicos y la estructura de estos compuestos<sup>5,6</sup>.

En la década de 1940 las dificultades para Kendall eran la separación de estos compuestos de la glándula suprarrenal debido a la mezcla con grasa, proteínas, agua y otros materiales glandulares y por ello se pensó en su síntesis parcial. Así, en 1944, en los laboratorios de investigación de la Clínica Mayo, se sintetizó una pequeña cantidad de dehidrocorticosterona o compuesto A. La compañía farmacéutica Merck Y Co. Inc. produjo una mayor cantidad del compuesto A y se utilizó para la enfermedad de Addison. Pero este descubrimiento no fue bien utilizado<sup>5-8</sup>.

Antes de que los americanos entraran en la contienda de la II guerra Mundial, a causa del ataque de los Japoneses a Pearl Harbor en el otoño de 1941, los departamentos médicos de la Armada y la Marina 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. 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 de 40.000 pies, protección contra las infecciones e incrementar la energía corporal. De esta manera, el National Research Council encargó a veintidós laboratorios nacionales la preparación de hormonas de la corteza adrenal; para ello se realizaron reuniones preparatorias en Washington y participaron varios investigadores que aportaron algunas contribuciones<sup>5,6</sup>. Todas estas noticias resultaron falsas, pero le permitió a Estados Unidos la posibilidad de obtener a través de la industria farmacéutica en crecimiento hormonas sintéticas.

Ingle<sup>9</sup>, un investigador del laboratorio de Kendall, inició sus trabajos analizando la capacidad física de las ratas adrenalectomizadas y tratadas con el compuesto E; posteriormente observó el efecto positivo sobre la fuerza y la actividad musculares en algunos pacientes. Luego

se hicieron otras observaciones en relación con el compuesto E y sus efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos y la resistencia al estrés. Con estos antecedentes, Kendall y sus asociados en la Clínica Mayo y los laboratorios Merck y Co. Inc. bajo la dirección del doctor Lewis Hasting Sarett, investigador de Merck y después de un investigación grande, lograron preparar 5 gr del compuesto E en mayo de 1948<sup>5-8,10</sup>. Uno de los aportes de Sarett fue la incorporación del grupo hidroxilo a nivel del carbono 17 de la molécula del ácido desoxicólico en el año de 1947, después de varios procesos en la manufactura del producto. Finalmente el compuesto E se terminó de elaborar en Mayo de 1948 y con la ayuda de Merck se pudo preparar una mayor cantidad, lo que permitió su utilización en la investigación clínica<sup>5-8,10</sup>.

Sarett intentó una síntesis alternativa de cortisona, utilizando materia prima de carbón, oxígeno y agua: es decir quería utilizar materiales naturales para la síntesis de medicamentos sintéticos, Sarett trabajó durante 38 años en Merck y colaboró con más de 100 pacientes, pero lo más importante es la 2.462 133 que se denominó "*Process of Treating*" "*Pregnene Compounds (cortisone)*" otro investigador a quien no se le ha dado importancia es a Percy Lavon Julián, quien se graduó en la universidad de Harvard, y trabajó en la universidad Depaw, quien logró la síntesis de la fisostigmina y la cortisona a partir de los frijoles de Soya, reduciendo de esta forma los costos de producción.

Simultáneamente en la Clínica Mayo se empezaba a desarrollar la especialidad de la reumatología, uno de cuyos promotores fue Howard F. Polley, quien recibió el grado de médico en la Universidad de Ohio en Columbus. Ingresó como Asistente en Reumatología en 1942 y culminó su carrera como profesor Emérito<sup>11</sup>. Fue el primer *Chairman* 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<sup>11, 12</sup>. 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 de Philip S. Hench, jefe de la división de artritis, a su investigador asociado, Charles H. Slocumb y a Edward C. Kendall, jefe del laboratorio de bioquímica<sup>1,13</sup> (figura 5).

Es necesario mencionar al ayudante de Kendall, Harold S. Mason, PhD, quien fue el investigador senior de la publicación en la que se aisló y cristalizó la hormona adrenocortical, inicialmente conocida como compuesto E de Kendall. Posteriormente, este compuesto se caracterizó bioquímicamente como la 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona, que genérica y comercialmente se conoce como cortisona<sup>5-8,10</sup>.

Varios de estos compuestos fueron administrados a voluntarios con artritis reumatoide por Hench. 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<sup>5</sup>.

En 1948 Hench, Kendall, Slocumb y Polley recibieron una pequeña cantidad de cortisona, con el patrocinio de Merck and Co. Inc.; así se inició la colaboración de la industria farmacéutica en la investigación básica y clínica. La cortisona fue utilizada en una mujer casada de veintinueve años que tenía artritis reumatoide de cuatro años y medio de evolución: en los estudios de rayos X, se observaron cambios destructivos en la cadera derecha y muchas articulaciones que además de inflamadas, se encontraban rígidas. 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 intramusculares del compuesto E. El día 24 de septiembre la paciente pudo levantarse y caminar. El día 27 de septiembre, una semana después del inicio del tratamiento con el compuesto E, la mejoría de las manifestaciones articulares, la rigidez muscular y el dolor fueron espectaculares. Ocho días se mantuvo la terapia con una dosis de 100 mg/día y luego se redujo a 25 mg día; con esta dosis hubo recaída. La alegría y el entusiasmo de Hench y sus colaboradores fueron grandes. Reunieron a otros trece pacientes con artritis reumatoide, es decir, que hubo catorce en total en el informe preliminar que recibieron cortisona y otros dos que recibieron corticotropina<sup>1</sup>. La administración de la cortisona a manera de acetato resultó en una pronta mejoría de las manifestaciones esqueléticas, constitucionales y de laboratorio<sup>5</sup>.

Los investigadores observaron la recaída al suspender la cortisona dos a cuatro días después y describieron los signos del hiperadrenalismo con la administración prolongada y su mejoría al discontinuarla. De esta manera, Philip Hench fue el primero en introducir los glucocorticoides en la medicina clínica al tratar con ellos a una paciente con artritis reumatoide<sup>5</sup>.

Ya organizado el grupo y aislada la cortisona, en el invierno de 1948-1949, *The Mayo Team* aplicó el compuesto E a los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, fiebre reumática, artritis

*Figura 5. Drs. Charles H. Slocumb (left), Howard F. Polley, Edward C. Kendall and Philip S. Hench en el laboratorio donde se descubrió la prednisona. Los doctores Kendall y Hench compartieron el premio nobel de Medicina en 1950, por el aislamiento y primer uso de la cortisona. Con permiso de " Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved."*

reumatoidea y otras enfermedades, como la panarteritis nodosa y la polimiositis, con buenos resultados en la mayoría de ellos. Al observar las propiedades antiinflamatorias y antirreumáticas de la cortisona, se presentan los hallazgos de Rochester, en Atlantic City y en Nueva York durante los meses de abril, mayo y junio de 1949, cosechando grandes aplausos como muy pocas veces se ha observado en la medicina<sup>5,8</sup>. En ese mismo año *Hench, Kendall, Slocumb y Polley en el Proceeding of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* realizaron el primer informe sobre el tratamiento de la artritis reumatoidea con el compuesto E<sup>5,6</sup>. Un año después el Dr. Jhon Mote de los laboratorios Armour provee al Dr. Hench otra hormona aislada por otro grupo de investigadores de la glándula pituitaria, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que al ser aplicada a los pacientes con artritis reumatoide produce los mismos resultados que el compuesto E<sup>5,11</sup>.

En marzo de 1949, los doctores Hench, Slocumb y Polley recibieron del doctor Harlod Hailman, de los laboratorios Upjohn, otro compuesto derivado de la corteza adrenal que se denominó compuesto F de Kendall (o hidrocortisona), que también se utilizó en otro paciente con artritis por dos semanas y cuyos efectos fueron comparables al compuesto E y a la ACTH<sup>5,11</sup>.

El equipo de la Clínica Mayo y los investigadores de Merck quisieron que el compuesto E se utilizara en otras partes de los Estados Unidos y para ello Hench invitó a cinco investigadores americanos a la Clínica Mayo para analizar las observaciones de su equipo. Invitaron a los doctores Walter Bauer de Boston, Edward Boland de Los Ángeles, Richard Freyberg de Nueva York, Paul Holbrook de Tucson y Edward Rosenberg de Chicago. Durante cinco días observaron a dos pacientes con artritis reumatoide tratados con el compuesto E y revisaron los expedientes de los pacientes tratados con el compuesto E, el compuesto F y la ACTH<sup>5,11</sup>. La compañía Merck les proporcionó a los cinco investigadores el compuesto E para que estudiaran a dos pacientes en dos semanas, analizaran los resultados y se los enviaran a Hench y colaboradores para ser presentados en el VII Congreso Internacional de

Enfermedades Reumáticas que se llevó a cabo del 30 de mayo al 3 de junio de 1949 y al cual asistieron quinientos médicos e investigadores. Fue el primer congreso importante de reumatología después de la II Guerra Mundial y el tema más relevante fue la presentación del trabajo de Hench, Kendall, Slocumb y Polley, previamente presentado en la Clínica Mayo del 20 de abril de 1949<sup>5,11</sup>. El impacto de la presentación del compuesto E en el tratamiento de la artritis reumatoide fue extraordinario y ocupó las páginas del *New York Times*, periódico que colaboró en ese momento con la difusión del conocimiento sobre el reumatismo.

Los periódicos *New York Times* de Estados Unidos y el *Times* de Inglaterra fueron los primeros en informarles a los médicos sobre el descubrimiento de la cortisona en la Clínica Mayo. Las primeras noticias sobre el descubrimiento que aparecieron en las publicaciones científicas después del *Proceeding of the Staff Meeting of the Mayo Clinic* fueron un pequeño resumen de la revista Inglesa *Lancet* el 23 de abril de 1949, y una semana después, el 30 de abril de 1949 veintidós líneas en el *Primer on Rheumatic Diseases* en *JAMA*. La fecha exacta en la que Hench presentó los hallazgos de la Cortisona fue el 30 de mayo de 1949, en el VII Congreso Internacional de Enfermedades Reumáticas en Nueva York. Con la publicación sobre la acción de la Cortisona sobre todo en la artritis reumatoide, los médicos recibieron la presión de los pacientes por los informes aparecidos en los periódicos, como nunca se había observado en el lanzamiento de un producto<sup>5-8,10,12,13-17</sup>.

El descubrimiento de los compuestos E, F y la ACTH y su aplicación en el tratamiento de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, la fiebre reumática y otras enfermedades autoinmunes, permitió que se ampliaran los estudios clínicos no solo en los Estados Unidos, sino en otras partes del mundo. En el VII Congreso Internacional de Reumatología, al cual asistieron los primeros reumatólogos de muchos países de Latinoamérica, se inició la difusión de estos hallazgos en estas latitudes y se demostró la importancia del uso oral de la cortisona<sup>11</sup>. En 1951 Joseph

Hollander, Jessar y Brown, demostraron el efecto benéfico de la hidrocortisona a nivel intra-articular<sup>5,18</sup>.

El descubrimiento y la utilización exitosa de la cortisona en las enfermedades reumáticas multiplicaron las ventas de estos productos, los más utilizados en la década de 1950, con más de cincuenta millones de prescripciones. Gracias al descubrimiento de los compuestos E, F y de la ACTH, su efecto beneficioso en algunas enfermedades reumáticas y su impacto universal, los doctores Hench, Kendall y el Suizo Reichstein fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina en diciembre de 1950, es decir, casi dos años después de su primer informe<sup>5,11</sup>. Hench se convirtió en el primer reumatólogo en recibir ese galardón. El impacto de este descubrimiento fue enorme ya que se implementó rápidamente su uso en terapéutica, con amplia acogida en el campo científico, se aplicó en la investigación clínica y finalmente impulsó las campañas contra el reumatismo<sup>5,11</sup>.

La búsqueda de los glucocorticoides 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 2<sup>5,11</sup>. Este fue uno de los descubrimientos más importantes en la década de 1950, por la corporación Schering. Durante esta época la demanda por estos nuevos glucocorticoides fue muy alta y la producción apenas la cubría<sup>5</sup>. Los primeros estudios clínicos con estos compuestos fueron realizados en el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y dirigidos por J. J. Bunim y sus colaboradores<sup>19</sup>. Informaron que estos compuestos eran tres a cuatro veces más efectivos que la cortisona miligramo por miligramo y que los efectos indeseables como la retención de sodio eran menores. Posteriormente se introdujo el radical fluoruro en el carbono 9 de la prednisolona y se originaron los nuevos compuestos fluorados como la triamcinolona y la dexametasona<sup>5</sup>. Estos compuestos son más efectivos en pequeñas dosis, pero tam-

bién 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 es un legado importante para el desarrollo de la reumatología y de la medicina, que nació con el descubrimiento del compuesto E.

En un artículo de Hench, publicado en 1952, en *Annals of Internal Medicine*, el autor analizó 335 referencias explicando la mejoría y la reversibilidad de las enfermedades reumáticas<sup>7</sup>. Después de la experiencia del grupo de la Clínica Mayo en 1948 y 1949, en el tratamiento de la artritis reumatoide con la cortisona y la ACTH, estos medicamentos se empezaron a utilizar en casos de pacientes con lupus en tres centros importantes de los Estados Unidos: La clínica Mayo, Rochester (Minnesota), Mount Sinai en Nueva York y en Los Ángeles<sup>11</sup>, posteriormente se difundió a otros centros en Estados Unidos.

Antes de 1948 el diagnóstico de 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 con fiebre y presencia del eritema malar. Este año de 1948 fue fundamental no solo por el descubrimiento del compuesto E y su utilización en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, sino también por el descubrimiento de la célula L.E. por Hargreaves. Solo hasta 1964 se consideró al lupus como prototipo de una enfermedad autoinmune por los estudios desarrollados por Henry Kunkel<sup>20</sup>.

Elkinton, Hundt, Godfrey, McCrory, Rogerson y Stokes<sup>21</sup> realizaron el primer informe sobre ACTH para el tratamiento del lupus sistémico, informe que se publicó en la revista *JAMA*, en 1950. En 1949 Combes<sup>22</sup>, como investigador Senior en el *Proceeding Society Experimental Biological Medicine* informó sobre la remisión del lupus eritematoso diseminado con el tratamiento de ACTH. Por primera vez en el mundo se habla de "remisión" en el lupus eritematoso sistémico. Otro artículo publicado en 1949 es el de Harvey y col.<sup>23</sup> sobre ACTH y lupus. Finalmente, Thorn y col.<sup>24</sup> analizaron la relación entre hipófisis, suprarrenal y enfermedad reumática en

el *New England Journal of Medicine*. Los cuatro artículos publicados en 1949 en los que su utilizaba la cortisona y la ACTH en el lupus suscitaron el interés de las escuelas antes mencionadas, y dieron comienzo a la utilización de la cortisona en series de casos.

Así como el año 1948 marcó el comienzo del uso de la cortisona en la artritis reumatoide, 1949 fue el año del inicio del tratamiento del lupus con la cortisona.

En estos informes, la dosis variaba de acuerdo con los criterios de los autores y con la respuesta de los pacientes; además cuando se suspendía bruscamente el medicamento las recaídas se presentaban rápidamente, pero en algunos pacientes la enfermedad se apagaba por un periodo largo de tiempo.

Los años 1949 y 1950 fueron de aprendizaje de la respuesta de los esteroides al tratar a los pacientes con lupus. Brunsting, Slocumb y Didcott<sup>25</sup> de la Clínica Mayo trataron a siete pacientes en 1950, se les administraron 200 a 300 mg de cortisona por pocos días y posteriormente 100 mg. Los síntomas agudos mejoraron pero se presentó una recidiva al reducir la dosis.

Luis J. Soffer, Marvin F. Levitt y George Baehr<sup>26</sup> del Mount Sinai de Nueva York, con el auspicio de *The United States Public Health Service and the New York Foundation*, utilizaron la cortisona y la ACTH en 34 pacientes con varias enfermedades (catorce pacientes con lupus, seis con hipertiroidismo, dos con Poliarteritis nodosa, tres con artritis reumatoide, uno con dermatomiositis, uno con síndrome nefrótico, uno con glomerulonefritis crónica, uno con síndrome de Loeffler, uno con pénfigo, uno con esclerodermia y dos con fiebre reumática). Utilizaron 150 a 200 mg día de cortisona y 100 a 150 mg día de ACTH; los fármacos se administraron en 4 dosis. Los pacientes se trataron por dos a cuatro semanas; rápidamente la mayoría de los síntomas, la leucopenia, la trombocitopenia y la nefritis mejoraron, pero al suspender el tratamiento se producía una recaída para la ACTH entre doce y dieciocho horas después de la suspensión y para la cortisona entre los dos y los cuatro días. Once de los catorce pacientes con lupus 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 cardíaca congestiva, alcalosis y diabetes. A mi juicio, este artículo es histórico ya que describió las indicaciones de los esteroides, sus complicaciones y su uso a largo plazo en estas enfermedades, y marcan el comienzo de la utilización racional de los esteroides en las enfermedades reumáticas.

Soffer fue jefe de endocrinología del Hospital Mount Sinai desde 1935 hasta 1972, pionero en el estudio de las glándulas suprarrenales y en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Addison y de la enfermedad de Cushing. En 1946 escribió su libro monográfico *Diseases of the Adrenals*. Soffer, J. Lester Gabrilove y col.<sup>27</sup> fueron los primeros en utilizar la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en una enfermedad y en demostrar su efectividad terapéutica en la miastenia gravis. Así pues Soffer utilizó la ACTH antes que el grupo de Hench, que ganaría el premio Nobel.

Soffer y sus colaboradores iniciaron en 1949 la utilización de la cortisona, en el Mount Sinai. En su primer artículo los autores analizaron la necesidad de utilizar la cortisona de manera prolongada, pero sólo hasta 1952 Soffer y Bader<sup>28</sup> plantearon la posibilidad de su uso prolongado, en un artículo que titularon "*Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus. Results of long-term use*", sobre el estudio de dieciocho pacientes con lupus (doce mujeres y seis hombres) que fueron observados entre tres y veinte meses. Baehr, Soffer y Levitt<sup>29,30</sup> escribieron tres artículos en 1950 en diferentes revistas y presentaron sus hallazgos en la II conferencia sobre ACTH que se llevó a cabo en Filadelfia en 1951<sup>31</sup>. Estos artículos fueron la base de las observaciones clínicas para el uso a largo plazo de los esteroides. En un artículo de 1952<sup>28</sup> concluyeron que los esteroides mejoraban la fiebre, el rash, la artritis, pleuritis, la pericarditis, pero manifestaron que las células LE persistían, lo mismo que el daño

renal; además de lo anterior, plantearon los riesgos y los efectos colaterales de los esteroides. Dieciséis de los dieciocho pacientes se observaron hasta veinte meses; de éstos, doce mejoraron y seis murieron en el curso de la terapia.

En 1954 Soffer, Elster y Hamerman<sup>32</sup> informaron los resultados después de observar a 32 pacientes tratados con cortisona y ACTH; algunos de estos pacientes tenían cuarenta meses de observación. Estudiaron a seis hombres y a veintiséis mujeres cuyas edades oscilaban entre once y sesenta años. 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 y describieron tres casos de osteoporosis. Además describieron la fractura por compresión de la primera vértebra lumbar y la última dorsal; en otras palabras, describieron por primera vez la osteoporosis inducida por esteroides. Utilizaban la metiltestosterona para el dolor, pero hacen hincapié en que no hay mejoría radiológica. Un año después Soffer, Ludeman y Brill<sup>33</sup> trataron a 55 pacientes (46 mujeres y nueve hombres), con edades entre seis y setenta años, de los cuales 38 mejoraron y diecisiete murieron; trece de las muertes fueron por insuficiencia renal crónica. En este artículo en 1955 Soffer y cols.<sup>33</sup> planteaban que la lesión renal en algunos casos no respondía a los esteroides, algunos pacientes tenían sesenta meses de tratamiento y revelaban que se emplearon dosis de cortisona hasta de 800 mg/día; posiblemente este artículo constituya el origen del uso de los bolos de cortisona. Utilizaron varios corticoides de la época como la cortisona, la alfa 9 fluorohidrocortisona y la corticotropina. 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 & Co. En ese mismo año, Muerhrcke, Kark, Pirani y Pollak<sup>34</sup> empezaron a realizar de forma racional la biopsia renal en los pacientes con nefropatía lúpica y a utilizar grandes dosis de esteroides para su tratamiento. Otros investigadores de la década de 1950 también trataron a pacientes con ACTH y cortisona, y publicaron sus resultados: en 1948, Conn, Louis y

Wheeler<sup>35</sup> demostraron la diabetes en el hombre con el uso de ACTH; en 1950 Carey, Harvey y Howard<sup>36</sup> del Johns Hopkins, Reiner<sup>37</sup> Hoefler y col.<sup>38</sup>, Woodbury y col.<sup>39</sup>, Groekest y col.<sup>40</sup>, Robinson, Wolfson y Duff<sup>41</sup>, y Vaughan y col.<sup>42</sup> en 1951, Boas y Soffer<sup>43</sup>, Ransohoff<sup>44</sup>, Eliel y col.<sup>45</sup>, sobre la pérdida de sodio, cloro y agua con la administración de cortisona y ACTH; Heller y Jacobsen y Hammerten<sup>46</sup> acerca del efecto de la cortisona en la glomerulonefritis lúpica; Dorfman y col.<sup>47</sup>, sobre la ACTH y la epilepsia en el lupus, y Haserick y col.<sup>48</sup> sobre el uso de la cortisona y la ACTH en la epilepsia secundaria al lupus.

En 1952 Edmund L. Dubois, Robert R. Commons, Paul Starr, Charles S. Stein Jr. y Robert Morrison<sup>49</sup> estudiaron a 64 pacientes con lupus eritematoso. Compararon a treinta que recibieron cortisona y ACTH para el tratamiento del lupus con 34 que consultaron al Hospital del Condado de Los Ángeles entre enero de 1935 y enero de 1950, que no recibieron tratamiento. Describieron los autores "la remisión espontánea en el 20% de los pacientes no tratados". Compararon la expectativa de vida de los pacientes que iniciaron el lupus y que no recibieron tratamiento con la serie de Klemperer y col.<sup>50</sup> cuyo promedio de vida era de nueve meses; y con la serie de Tumulty y Harvey<sup>51</sup> cuyo promedio de vida era de 52 meses; en la serie de Dubois (entre 1935 y 1950) el promedio fue de veinticuatro meses. Este artículo aportó nuevas observaciones al tratamiento del lupus, acerca de la dosis de esteroides, ya que Dubois y col.<sup>49</sup> afirmaron que la dosis variaba de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, que en casos avanzados era imposible lograr la remisión aún utilizando dosis altas y que la remisión de la enfermedad se podía mantener con dosis bajas de esteroides. Llama la atención la utilización de ésteres de testosterona para tratar mujeres con lupus. Los artículos de Soffer<sup>26</sup> y de Dubois<sup>49</sup> plantearon desde el inicio de 1950 las complicaciones de los esteroides, su uso racional, el tratamiento de la remisión y la dificultad para tratar a algunos pacientes con nefritis lúpica. Dubois realizó los primeros estudios sobre morbilidad en el lupus.

Creemos que es importante comentar algunas observaciones realizadas por otros investigadores

como Haserick, Corcoran y Dustan<sup>48</sup> en 1951 sobre la importancia de utilizar la cortisona en la crisis aguda producida por el lupus: en un paciente ellos utilizaron hasta 230 mg por veinticuatro horas. A nuestro juicio, este artículo es uno de los que planteó la posibilidad de utilizar dosis altas de esteroides, posteriormente denominados "bolos de esteroides" para tratar a los pacientes con lupus agudo y activo. Otro artículo es el de Shearn y Pirofsky<sup>52</sup> en 1952 quienes informaron sobre el uso de la cortisona en el tratamiento de veinte pacientes, de los cuales cuatro murieron durante el tratamiento y otros dos, con nefritis que murieron al suspender la terapia. En el artículo de Carey, Harvey y Howard<sup>36</sup> del Johns Hopkins ya comentado previamente, se describió el uso de la cortisona desde junio de 1949 y se evaluó el tratamiento después de doce meses: los autores encontraron mejoría desde catorce hasta 59 días después del inicio de la terapia y observaron remisión por varios meses. Ellos ampliaron su casuística a 62 pacientes que se informaron en 1954 en la revista *Medicine*<sup>53</sup>. De los 62 pacientes, dieciocho murieron. La rápida mejoría de los pacientes agudos y activos fue informada desde 1949 por Grace y Combes<sup>22</sup>, Harvey y col.<sup>23</sup>, Brunsting y col.<sup>25</sup>, Soffer, Levitt y Baehr<sup>26</sup>, Soffer y Bader<sup>28</sup>, Carey y col.<sup>36</sup>, Haserick y col.<sup>48</sup>, Shearn y Pirofsky<sup>52</sup>, Irons y col.<sup>54</sup>. El "fenómeno de rebote" fue descrito en 1954, por Harvey y col.<sup>53</sup> en diecinueve pacientes tras suspenderles el medicamento al reducirles la dosis.

En América Latina, los primeros en utilizar los esteroides fueron los chilenos Rodolfo Armas-Cruz, Joaquín Harnecker y E. Parrochia<sup>55</sup>, quienes empezaron a estudiar a los pacientes con lupus desde 1944 y a partir de 1951 utilizaron los esteroides en 25 de ellos.

En la nefritis lúpica los primeros que utilizaron la cortisona y la ACTH fueron Elkinton y col.<sup>21</sup>, en 1949; Thorn y col.<sup>24</sup> y Carey y col.<sup>36</sup>, en 1950; Brunsting y col.<sup>25</sup>, Heller y col.<sup>46</sup> y Haserick y col.<sup>48</sup>, en 1951, Soffer y Bader<sup>28</sup> y Dubois y col.<sup>49</sup>, en 1952. En todos estos grupos observaron mejoría de la proteinuria, la hematuria y la cilindruria, pero también plantearon que algunos pacientes no respondieron cuando el tratamiento se hizo de manera tardía o en algunos casos de nefritis

acelerada. Estos mismos grupos utilizaron cortisona y ACTH para el compromiso cardíaco, pulmonar y gastrointestinal, hepático, esplénico, retiniano y hematológico.

Con el advenimiento de la biopsia renal en 1954-1955 se inició el uso de los esteroides de manera regular. Muehrcke y col.<sup>34</sup> administran 50 mg/día de cortisona a veintidós pacientes encontrando en las biopsias renales una progresión de la histopatología. Posteriormente se realizaron otros estudios por Pollak y col.<sup>56</sup>, en 1961 y 1964; Ackerman<sup>57</sup>, en 1964; Drinkard y col.<sup>58</sup>, Cameron y col.<sup>59</sup>, y Hadidi<sup>60</sup>, en 1970, y Shelp y col.<sup>61</sup>, Szteinbok y col.<sup>62</sup>, y Steinberg y col.<sup>63</sup>, en 1971. No se pueden pasar por alto los estudios de Cameron<sup>59</sup> y Hadidi<sup>60</sup> que fueron los primeros en utilizar la ciclofosfamida en 1970 para el tratamiento de la nefritis lúpica; Hadidi<sup>60</sup> informó que la asociación de prednisona y ciclofosfamida es mejor que la prednisona sola. Drinkard y col.<sup>58</sup> 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 extrarrenales.

En las décadas de 1950 y de 1960 se sintetizaron la mayoría de los glucocorticoides, y se estudiaron su metabolismo y su vida media. Por ello la clasificación de glucocorticoides es de vida media corta, mediana y prolongada, de acuerdo con su vida media plasmática que oscila entre treinta minutos para la hidrocortisona (Hydrocortone® y Crotef®), prednisona (Meticorten®, Deltasone®, Orasone®), prednisolona (Meticortelone®, Hydeltra®), metilprednisolona (Medrol®), triamcinolona (Arsistocort®, Kenacort®), Dexametasona (Decadron®, Deronil®), betametasona (Celestone®), Fluprednisolona (Alfadrol®). Es interesante la revisión de E.W. Boland<sup>64</sup> publicada en *Annals of Rheumatic Diseases* en 1962, donde analizó los nuevos corticoides, su farmacodinamia y su utilización en las enfermedades autoinmunes. Esta fue precedida por la revisión y el análisis de la farmacodinamia de los esteroides "Química de las Hormonas Esteroideas", publicada por Lieberman y Teich<sup>65</sup>.

Lloyd Axelrod realizó una de las revisiones modernas sobre los glucocorticoides, publicada en la revista *Medicine*, en 1976<sup>66</sup>. La publicada en la primera edición del libro de W.H. Kelley, Harris, Ruddy y Sledge en 1981<sup>107</sup> es, a nuestro juicio una de las mejores revisiones sobre los glucocorticoides y su utilización en la reumatología. Pero no queremos pasar por alto el capítulo XVII escrito por Richard H. Freyberg<sup>68</sup>, titulado Corticotropina, cortisona e hidrocortisona, de la quinta edición del primer libro escrito sobre reumatología, editado por Bernard Isaac Comroe quien se graduó y fue profesor de la Universidad de Pennsylvania y 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 de la artritis se dio cuenta, como todo el mundo, 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 antes de morir en 1945. Joseph L. Hollander publicó la cuarta edición en 1949 y la quinta en 1953. En la quinta edición de 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 en Barcelona, se publicó por primera vez una revisión sobre los glucocorticoides por Freyberg. Este autor narra lo siguiente: "En la vida de un médico se produce alguna vez la explosión de una bomba científica a manera del 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 Polley<sup>5, 6</sup> 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 tanto más celebrado por cuanto 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 intra-articular de hidrocortisona (infiltraciones).

En la quinta edición del libro de Comroe y Hollander<sup>68</sup>, este último investigador había practicado con su grupo (Brown, Jesson, Brown), 7352 inyecciones intraarticulares de hidrocortisona a 723 pacientes<sup>18</sup>.

Al descubrirse el efecto antirreumático de la cortisona, G.W. Thorn<sup>24</sup> inyectó 10 mg del compuesto F (hidrocortisona) en la rodilla de una paciente de poliartritis crónica; al día siguiente la rodilla tratada había mejorado considerablemente, así como el estado general del paciente. Thorn<sup>69</sup> supuso que éste enfermo era muy sensible a la acción de la hormona y no efectuó ulteriores experimentos en este sentido.

En 1950 se había observado el efecto antiinflamatorio de la cortisona en el globo ocular. El grupo de Freyberg<sup>70</sup> (Patterson, Adams, Durivage y Traeger) observaron algunos buenos resultados con la aplicación de inyecciones intra-articulares de cortisona en pacientes con poliartritis crónica. El grupo de Hollander (Brown, Jessar y Brown) al ensayar con inyecciones de 25 mg o más de acetato de cortisona en las rodillas de pacientes con poliartritis crónica, solo observó mejoría subjetiva en menos del 25% de los casos y poca mejoría de la inflamación. Al acumularse más información de que la principal hormona antiinflamatoria 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 poliartríticos crónicos<sup>18</sup>. La compañía Merck elaboró este preparado en el mes de enero de 1951. De esta manera se observó una franca mejoría de la inflamación intra-articular y la supresión de la inflamación se observaba en el 90% de los casos a las veinticuatro horas de la inyección de 25 mg de hidrocortisona en la cavidad articular, la duración del efecto beneficioso variaba considerablemente desde dos días hasta varias semanas. También se observó para esta época la eficacia clínica en pacientes con gota, bursitis agudas y en las artritis de los pacientes con lupus eritematoso. Otros investigadores de la época, como Rawls<sup>56</sup>, Ropes<sup>70</sup>, Stevenson, Zuckner y Freyberg<sup>5</sup>, y M. Ziff y J.J. Bunim<sup>5</sup> confirmaron en el Congreso Americano celebrado en junio de 1952, en Chicago, los hallazgos de Hollander y col.<sup>18</sup> de 1951.

Entre los antecedentes de las infiltraciones intra-articulares, al parecer la idea surgió de los pacientes reumáticos quienes desesperados preguntaron a los médicos por qué no se les podía dar algo "directamente para las articulaciones que dolían"; a finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX se les aplicaba calor, ungüentos y linimentos en las articulaciones. Se intentó la aplicación de vaselina líquida articular con el fin de procurar una mejor lubricación, pero esta sustancia se aislaba en el fondo de saco de la membrana sinovial. El lipiodol se utilizó en la década de 1920 y 1930 para poner de relieve el saco sinovial en las radiografías y luego se utilizó en el tratamiento de la artritis, pero esta sustancia también se quedaba en el fondo de saco sinovial. Posteriormente se utilizó el clorhidrato de novocaína. Algunos médicos británicos como Waugh en 1939 y 1945<sup>5,71</sup> y Mawson<sup>72</sup> utilizaron inyecciones de ácido láctico para estimular las reacciones locales naturales de los tejidos y facilitar los procesos de reparación en las articulaciones traumatizadas, pero no fueron aceptadas por los reumatólogos, aunque sirvió de orientación para la utilización de la cortisona y la hidrocortisona en los procesos inflamatorios articulares por los investigadores americanos.

El primer ensayo clínico evaluando la utilización en días alternos de los glucocorticoides fue

realizado por Walton, Watson y Ney en 1970<sup>73</sup> en los Archives of Internal Medicine; otro estudio interesante sobre la terapia en días alternos fue realizada por Dale, Fauci y Wolff en veinte pacientes, de los cuales cuatro tenían lupus, publicado en el *New England Journal of Medicine* en 1974<sup>74</sup>. Se analizó la cinética de los leucocitos y se describió la neutrofilia inducida por los esteroides, una monocitopenia y una disminución de la respuesta de los monocitos y los neutrófilos al utilizar la ventana de Rebeck; se observó además una reducción de las infecciones.

Otro estudio fue el de Ackerman<sup>75</sup> al tratar a seis pacientes con nefritis lúpica utilizando 100 a 120 mg de prednisona, quien observó mejoría en cinco pacientes y ausencia de Cushing, pero los pacientes presentaron artralgias, pleuritis y fiebre y otras manifestaciones clínicas entre veinticuatro y 36 horas después de recibir la primera dosis. El otro problema observado fueron los cambios de personalidad de los pacientes, al sentir euforia cuando reciben los esteroides y depresión cuando no los reciben, Observaron pocas infecciones.

### "Pulsos" de glucocorticoides

E.S. Cathcart, M.A. Scheinberg, B.A. Idelson y W.G. Couser<sup>76</sup> publicaron en *Lancet* en 1976, la utilización de pulsos de 1 gm de metilprednisolona por infusión en siete pacientes con nefritis lúpica y observaron beneficios en cinco; los linfocitos T y B se incrementaron, pero la subpoblación de las células null (nula) no tuvo ninguna modificación. De acuerdo con este estudio, la dosis farmacológica de esteroides interfirió con la síntesis del ADN, bloqueó la síntesis de linfoquinas por los linfocitos y pudo ocasionar toxicidad en los linfocitos T y B.

H.D. Pérez, R.P. Kimberly, H.B. Kaplan, H. Edelson, R.D. Innon y L.M. Goldstein<sup>77</sup> estudiaron la cinética de los neutrófilos en once pacientes lúpicos que recibieron pulsos de metilprednisolona: observaron una disminución de la respuesta a los estímulos quimiotácticos y una disminución en la degranulación. Boghossian y col.<sup>78</sup> observaron que aquellos pacientes con lupus que recibieron bolos de metilprednisolona

se encontraban más expuestos a las infecciones que aquellos que recibieron dosis bajas de esteroides, debido a la alteración y los efectos de los esteroides en la cinética de los neutrófilos.

### Mecanismo de acción de los glucocorticoides

Con el descubrimiento de los glucocorticoides en 1949 por Hench y col.<sup>6</sup> el desarrollo de la reumatología tuvo un curso paralelo al desarrollo y conocimiento de los esteroides. A pesar de que se publicaron numerosos artículos sobre los efectos antiinflamatorios e inmunológicos de los glucocorticoides, los mecanismos de acción que se planteaban no fueron muy claros:

Efecto a nivel de la microvasculatura; disminución de la inflamación endotelial; disminución del influjo de los polimorfonucleares; estabilización de membranas lisosómicas; disminución de los niveles de complejos inmunes; migración transendotelial de células inflamatorias y paso de los complejos inmunes hacia el sitio de la agresión; alteración de la fagocitosis; eosinopenia, monocitopenia y linfopenia; neutrofilia periférica; inhibición del sistema de las calicreínas; efecto antiprostaglandinas; alteración de las proteínas del complemento; alteración de la inmunidad humoral y celular.

A pesar de todas estas observaciones, el mecanismo de acción de los esteroides se desconocía completamente; sólo hasta 1957 y 1958 Lin y Knox<sup>79, 80</sup> empezaron a realizar los estudios básicos sobre algunos mecanismo de acción y observaron cómo los glucocorticoides activan la enzima aminotransferasa de tirosina e incrementan sus niveles en varios animales de experimentación, especialmente al aumentar la síntesis de la enzima. En 1962 Greengard y Acs<sup>81</sup> demostraron que la actinomicina bloqueaba el ARN hepático y la síntesis de proteínas, y así se lograba bloquear la inducción de la enzima aminotransferasa de tirosina. En 1964, Pitot y col.<sup>82</sup> establecieron algunas líneas de cultivo de células de hepatoma de ratas, y dos años después, Thompson y col.<sup>83</sup> indujeron el incremento de la producción de la enzima aminotransferasa de tirosina en estas células tumorales. Este modelo

de las células de hepatoma de ratas podría ser utilizado para el estudio del mecanismo de acción de los glucocorticoides. Peter kofsky y Tomkins<sup>84, 85</sup> demostraron en 1967 y 1968 que para que se incrementara la aminotransferasa de tirosina era necesario que se acumulara ARN; también plantearon que para la acción de los glucocorticoides era necesaria la presencia de mARN y que a su vez éste era necesario para la síntesis de una proteína selectiva; es decir, los esteroides alterarían la síntesis selectiva de proteínas específicas y los niveles de mARN específicos. 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-Johnsons<sup>86</sup> y por Schaumburg y Bkojesen<sup>87</sup> en timocitos de ratones. Posteriormente se logró demostrar en células Hela, 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.

En 1970 surgieron dos grupos de investigadores de California, Lorin K. Johnson (*California Biotechnology de Mountain View*) y John D. Baxter director de *Metabolic Research Unit, Departament of Medicine, Biochemistry and Biophysics* de la Universidad de California en San Francisco, que desarrollaron los experimentos para la comprensión del mecanismo de la unión del esteroide con el receptor, la traslocación al núcleo y la activación de los elementos de respuesta a los esteroides<sup>88-90</sup>. Estos estudios se realizaron de la siguiente manera: en 1970, Baxter y Tomkins<sup>91, 92</sup> incubaron células HTC con glucocorticoides radiomarcados; el esteroide radiomarcado se encontró en el núcleo, lo que indicaba que el complejo receptor esteroide actuaba en el núcleo, postulado que se confirmó en otros laboratorios. Un año después el mismo grupo lo demostró en células de linfoma S 49 estudiando algunos mecanismos de resistencia<sup>92</sup>. Este mecanismo también lo propusieron Jensen y col.<sup>93</sup> para el estradiol en 1968, Fang y Liao en 1971 para los andrógenos y la progesterona<sup>94</sup>. En 1971 O'Malley<sup>95</sup> en un artículo en el *New England Journal of Medicine* explica en una forma clara

los mecanismos de acción de los glucocorticoides. Ballard y col.<sup>96</sup> informaron en 1974 que los receptores de los glucocorticoides se encontraban en la mayoría de las células de los mamíferos. En 1972, Baxter y col.<sup>97</sup> demostraron que los esteroides también se unían al ADN y no al ARN ribosomal. A partir de 1978, Johnson y Baxter<sup>90</sup> demostraron la importancia de la regulación de la expresión de genes por los esteroides y su influencia en la estructura de la cromatina, y ya 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 respuesta<sup>88</sup>.

Entre 1980 y 1982, y en cuatro artículos clásicos, Hirata y col.<sup>98-101</sup> confirmaron los hallazgos de Flower y Blackewell publicados en 1979 y 1980<sup>102,103</sup>, respectivamente, en los que se demostraba que los polimorfonucleares tratados con dexametasona secretaban un factor que suprimía la síntesis de la producción de prostaglandinas; denominaron este factor como macrocortina, y plantearon la hipótesis que este factor mediara el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides; también demostraron que las células incrementaban este factor treinta a sesenta minutos después de la inducción de los glucocorticoides y que a su vez inhibía la fosfolipasa A<sup>103</sup>. Hirata y col.<sup>98-101</sup> en sus cuatro trabajos demostraron este "inhibidor" en los neutrófilos del peritoneo de conejos al aplicar esteroides, que denominaron lipomodulina. Un año después Hirata, con Axelrod y Steinberg y varios investigadores del Instituto Nacional de Salud<sup>100</sup> demostraron la presencia de anticuerpos contra la lipomodulina en pacientes con lupus. En 1982 Hirata y col.<sup>101</sup> demostraron que la macrocortina y la lipomodulina eran una misma proteína.

Aún no se habían clarificado algunos mecanismos de acción de los glucocorticoides, sobre todo en lo relacionado con la inhibición en la producción de citoquinas, que sólo se pudieron aclarar en 1995 cuando se publicaron los dos artículos de Scheinman y col.<sup>104</sup> y Auphan y col.<sup>105</sup> en la revista *Science*, en los que explican algunos mecanismos moleculares. Como la interacción con el receptor de los esteroides con los factores de transcripción como el NF-kB, la proteína I

activadora, a través del I kB y los elementos de respuesta, alterando los mecanismos traslacionales, lo que se traduce en la inhibición de citoquinas pro-inflamatorias.

En la excelente revisión de Boumpas, Chrousos y col.<sup>106</sup> sobre los mecanismos de acción de los glucocorticoides publicada en 1993 en *Annals of Internal Medicine* se explica claramente que los glucocorticoides entran a la célula y se unen a su receptor citoplasmático. El complejo receptor-glucocorticoide se mueve hacia el núcleo (traslocación) y actúa como un factor de transcripción capaz de unirse a genes y activar o suprimir 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-t, la unión a otros genes como el gen de la colagenasa y suprimir la expresión de algunos 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 NF-kB es un hetero-dímero formado por dos subunidades P50 y P65. En respuesta al estímulo inflamatorio, las moléculas represoras como la familia inhibidora del kb (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 $\alpha$ , IFN $\alpha$ , GM-CSF, las moléculas de clase I, II, el ELAM-1 y el ICAM-1. Por lo tanto uno de los mecanismos de acción de los glucocorticoides es inhibir la producción de las moléculas anteriores al incrementar la expresión del I kB, una proteína que impide el acceso del factor NF-kB y de esta forma evita la activación de los diferentes genes relacionados con la producción de las citoquinas. Por ello, estos dos estudios, publicados en la revista *Science*, en 1995, constituyen la segunda luna de miel de los glucocorticoides, ya que después de cincuenta años hemos podido entender por qué estas sustancias tienen un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor.

Debido a que la gran necesidad actual es lograr un glucocorticoide sintético con pocos efec-

tos colaterales pero que posea de manera intacta los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, se generaron el deflazacort (un análogo oxazolino de la prednisona) con una vida plasmática corta y con pocos efectos mineralocorticoides, y la budesonida, con una actividad tóptica excelente y pocos efectos sistémicos. Este último compuesto se deriva de la 16- $\alpha$ -hidroxiprednisolona<sup>107, 108</sup>.

Lu y Cidlowski<sup>109</sup> en un artículo extraordinario analiza el origen y las múltiples funciones de los isoformas de los receptores de los glucocorticoides humanos y que en forma magistral Rhen y Cidlowski<sup>110</sup> de una manera sencilla explica las diferentes vías moleculares producen antiinflamación en el *New England Journal Medicine*.

### Ciclo circadiano de glucocorticoides y citoquinas

*“La regularidad es una señal de salud; mientras que, la pérdida indica o promueve la enfermedad” (Hipócrates)*

Desde las primeras observaciones de Hench en 1929 hasta nuestros días, los descubrimientos en cuanto a los Glucocorticoides han sido impactantes e importantes para la Historia de la Medicina; sin embargo solo en los últimos años hemos podido entender su mecanismo de acción<sup>5</sup>.

El uso de los glucocorticoides en la medicina clínica se hizo de forma empírica, ya que los mecanismos fisiológicos de la acción de los esteroides sobre su receptor y su acción sobre los diferentes órganos no se conocieron sino hasta después de la década del 90, momento en el cual se reconoce su acción sobre el receptor específico y sobre la estructura genómica de la célula y solo hasta comienzos del siglo XXI se empezó a conocer sus efectos sobre citoquinas y sobre el ciclo nictemeral (O nietameral). El uso racional de los esteroides en la aplicación clínica depende en gran magnitud de este conocimiento y como consecuencia de él se abrirán nuevos caminos para el mejor tratamiento de las enfermedades reumáticas, entre estas la artritis reumatoide<sup>111</sup>.

Es notorio como todos los mamíferos, e incluso los microorganismos más antiguos como las

cianobacterias poseen ciclos de actividad biológica con una duración aproximada de 24 horas, denominados circadianos debido a que su duración se aproxima a un día (del latín *circa*, cerca, aproximadamente, y *día*, día), hecho que se puede observar en toda la naturaleza como por ejemplo los patrones de alimentación de ciertos animales a determinadas horas del día, el ciclo de sueño y vigilia, la dirección de las hojas de las plantas para captar mayor luz solar y en lo que nos compete para este título, los ciclos de liberación de hormonas que controlan las actividades biológicas de los animales y del hombre<sup>112</sup>.

Tharp y Folk en 1965<sup>113</sup> en cultivos de células cardíacas, como en trabajos previos con Andrews en 1964<sup>114, 115</sup> sobre cultivos de glándulas adrenales, se planteó la posible existencia de un marcapaso en los órganos comúnmente denominados “periféricos” dada la creencia hasta ese entonces, de un marcapaso ubicado exclusivamente en ciertas estructuras especializadas del sistema nervioso central, en vertebrados inferiores, en la retina y en la glándula pineal.

Posteriormente se continuó la investigación de posibles genes que explicaran la ritmicidad de la actividad biológica de los animales y se logró clonar por primera vez el gen *clock* del ratón, que codifica un factor de transcripción denominado bHLH-PAS; pero fue Whitmore en 1998<sup>116</sup> el primero en documentar que genes con características circadianas se encuentran en otros animales, y que no solo se expresan en estructuras “centrales” como el ojo y la glándula pineal, sino que también se pueden aislar en tejidos “periféricos” como el riñón y el corazón, los cuales continúan oscilando incluso *in vitro*. Esto abrió el campo para las posteriores investigaciones acerca de ritmos circadianos autoperepetuables tanto en animales invertebrados como vertebrados, los cuales condujeron finalmente no solo al concepto moderno de la interacciones entre el sistema endocrino y nervioso, sino también al de actividad coordinada entre el marcapasos central y los periféricos.

La luz afecta los ritmos circadianos de los mamíferos. Esta afirmación fue realizada por Engeland y Arnhold<sup>117</sup> al analizar experimentos previos en terneros, perros y ratas, y se explica

por la acción que tiene la luz sobre la actividad de los núcleos hipotalámicos, y la posterior modulación de la glándula suprarrenal, a través de la intrincada red del sistema nervioso, que incluye inervación tanto simpática como sensitiva. La inervación simpática consiste en fibras preganglionares colinérgicas y fibras postganglionares catecolaminérgicas en tanto que la inervación sensitiva consiste en fibras aferentes primarias.

Los experimentos iniciales de Edwards y Jones en 1987<sup>118</sup> en terneros, y posteriormente los de Engeland y Gann en 1989<sup>119</sup> en perros, demostraron que la estimulación eléctrica esplácnica modula la respuesta adrenal a la ACTH; Claire Dominique Walker en 1995<sup>119</sup> demostró en ratas recién nacidas que la simpatectomía química disminuye la elevación (normal) de los niveles de corticosteroides como respuesta a la hipoxia, sin que se afecten los niveles plasmáticos de ACTH; estos datos sugirieron inicialmente que la inervación simpática de la glándula suprarrenal contribuye a la respuesta al estrés en los animales; los datos obtenidos fueron los que incentivaron a Engeland y Arnhold<sup>120</sup> a plantear su hipótesis de que las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo reciben información del núcleo supraquiasmático y pueden enviarla hacia las neuronas simpáticas preganglionares de la médula espinal proporcionando estímulos tanto inhibitorios como excitatorios a la corteza de la suprarrenal, lugar en donde se encuentra el marcapaso endógeno de la glándula.

Klein y cols. en 1991<sup>121</sup> identificaron que en los mamíferos los ritmos biológicos y los comportamientos, así como muchos otros aspectos de la fisiología animal estaban relacionados con un par de núcleos a nivel hipotalámico, los núcleos supraquiasmáticos. El sistema nervioso central recibe la información a través del tracto retino hipotalámico; el principal sistema encargado de detectar los cambios diarios relacionados con la luz no son los conos y bastones como se pensó en un principio<sup>122</sup>, sino las células ganglionares retinales que expresan melanopsina, un fotopigmento particular que altera la fisiología celular conforme a la información recibida del medio ambiente<sup>123</sup>; posteriormente la información se transmite al sistema nervioso central para conti-

nuar el proceso de modulación de los ciclos biológicos de sueño vigilia, un proceso denominado fotoentrenamiento<sup>124</sup>. La primera descripción amplia de la sustancia la realizan Provencio, Jiang, De Grip, Hayes y Rollag en 1998<sup>125</sup>, en la rana africana de uñas *Xenopus laevis*, una especie acuática de anuro sudafricano, la cual se expresa en los tejidos hipotalámicos y en el iris, las dos estructuras que se conocían fotosensibles en anfibios. Su expresión en tejidos tanto retinianos como no retinianos sugirió como primera posibilidad su relación con la función visual y la no visual, es decir, el control de la pigmentación de la piel inducida por la luz, la apertura ocular y en la fisiología circadiana y fotoperiódica.

Buijs y cols. en 1993<sup>126</sup> lograron demostrar que los niveles de corticosterona aumentan luego de la ablación del SNC en ratas, lo cual indica, por lo menos en forma indirecta, un control parcial no solo estimulante a través de otras estructuras, sino también inhibitorio a través de una sustancia desconocida sobre el control circadiano. Kalsbeek y cols. en 1992<sup>127</sup> demostraron que la infusión de vasopresina en el hipotálamo dorso-medial y paraventricular inhibe la secreción de corticosterona; estos hechos refuerzan la teoría de la inhibición del automatismo de la glándula suprarrenal a través del SNC y específicamente a través de la vasopresina.

De acuerdo a todo lo anterior parece ser que la secreción de glucocorticoides no depende de forma primaria del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal, sino mas bien por el marcapaso endógeno suprarrenal y el influjo simpático hacia la glándula, y es autorregulado gracias a los efectos celulares y ambientales de todos los sistemas. Sin embargo, los glucocorticoides no solo son el resultado final del ciclo circadiano, sino que ellos mismos influyen en el reloj, concepto que sería fundamental para iniciar la construcción del concepto moderno del ciclo circadiano<sup>128</sup>. Los genes reloj (clock genes), fueron descritos por primera vez por Konopka y Benzer en 1971<sup>129</sup> en la *Drosophila melanogaster* (mosca del vinagre o mosca de la fruta), y Feldman y Hoyle en 1973<sup>130</sup> en la *Neurospora crassa* (un moho de la familia Ascomycota) por su papel en el mantenimiento de los ritmos circadianos de los

tejidos por fuera del sistema nervioso central. En el momento es ampliamente aceptado que las células periféricas tienen su propio reloj circadiano similar a las neuronas del sistema nervioso central, pero solo estas últimas son capaces de mantener su ritmo de manera independiente, y los marcapasos periféricos jugarían un papel crucial en condiciones especiales como la restricción calórica. Este término de reloj sería retomado posteriormente y utilizado en los estudios de Welsh y cols. en 1995<sup>131</sup> que documentaron ritmos circadianos de actividad eléctrica en células del sistema nervioso central y por Roenneberg y Mellow en 2002<sup>132</sup> quienes documentaron la presencia de ritmos constantes en organismos unicelulares y son capaces de interactuar con otros relojes y regular los procesos fisiológicos del cuerpo.

La comprensión de la fisiología circadiana es compleja debido al comportamiento no lineal de la red neuroendocrina-inmune. Kowanko en 1982<sup>133</sup> estudio la dinámica circadiana de esta relación neuro-inmuno-endocrinológica en pacientes con artritis reumatoide observando el comportamiento clínico de los pacientes. Encontró una relación directa del empeoramiento del paciente en horas de la mañana y la relativa mejoría a lo largo del día así como variación del dolor y la rigidez en días distintos<sup>133</sup>. Recientemente, la ciencia del ritmo circadiano ha señalado el camino a la intervención racional en la producción de hormonas nocturna para modular el sistema inmune o reacciones inflamatorias en los pacientes con AR<sup>134</sup>.

Petrovsky y Harrison en 1998<sup>135</sup> logró demostrar que la producción de citoquinas en la sangre humana muestra ritmicidad diurna. El pico de producción de las citoquinas pro-inflamatorias IFN-gamma, TNF-alfa, IL-1 e IL-12 se produce durante la noche y temprano en la mañana en un momento en el que el cortisol plasmático es más bajo. Demostró además que el aumento en la producción de cortisol resultaba en una disminución en la producción de citoquinas inflamatorias y que además del cortisol, otras hormonas actúan bajo ritmos circadianos como la 17 hidroxiprogestero, la melatonina y dehidroepiandrosterona (DHEAS). Se plantea en

tonces la posibilidad de que la respuesta inmune podría ser terapéuticamente manipulada por la administración conjunta de inmuno-reguladores, como las hormonas glucocorticoides. En los pacientes con AR, el máximo pico de TNF parece estar presente a las 6 AM, y el pico máximo de la IL-6 a las 7 AM; lo que explica la rigidez matutina de los pacientes y el dolor; al compararlo con personas sanas se observa que estos niveles picos ocurren 3 horas más tarde, de los que fisiológicamente ocurre en pacientes con AR, pero lo más importante que observaron fue un notable incremento de los niveles de TNF y de IL 6, son 10 veces mayor en paciente con actividad moderada de la artritis que en los controles, pero la duración del pico es similar en los dos grupos. Es importante anotar que en los pacientes con AR la producción de citoquinas, además de incrementarse casi 10 veces su valor normal, no guarda la misma relación temporal con la producción de cortisol, que reprimiría su acción. Igualmente la duración del pico de estas sustancias proinflamatorias es ligeramente más amplio (casi 1 hora) lo que hace sospechar que la secreción de cortisol es inadecuada en relación con la cantidad de estas sustancias en los pacientes con artritis reumatoide. La presencia de ritmos circadianos alterados explicaría en parte el desarrollo de síntomas en la artritis reumatoide<sup>135</sup>. Estos cambios y particularmente la producción insuficiente de cortisol podría explicar los síntomas en los pacientes con polimialgia reumática dados los cambios en el sistema endocrino generados por la inmunosenescencia<sup>136</sup>.

Cutolo y col.<sup>137</sup> analizan la posible influencia de la melatonina en la regulación de ciclos circadianos en el medio interno regulados por fotoperiodos y como se estimula la producción de interleuquina 6 (IL6), TNF y de células T ayudadoras tipo 1 (Th1) relacionados con las citoquinas como la interleuquina 2 (IL-2) y el interferón. Demostraron también que la administración nocturna de hidrocortisona puede interferir con la producción de TNF nocturna y que la variación en cuanto a sintomatología y prevalencia podría estar influenciada además por el tipo de ubicación geográfica, evidenciándose que estas dos son mayores en aquellos países con

periodos nocturnos más largos como en Estonia que fue de 19 horas para el estudio y menor en países con periodos nocturnos de 15 horas como en Italia que fue de 15 horas<sup>137</sup>.

Meyer-Hermann y cols.<sup>138</sup> diseñaron un modelo matemático que simula las interacciones no lineales entre factores clave del sistema neuro-inmuno-endocrino; demuestran claramente el fenómeno de la insuficiencia de la secreción de cortisol en relación con los niveles plasmáticos del TNF, como consecuencia de la deficiencia adrenal. Cuando el cortisol fue administrado en la noche, el pico circadiano del cortisol se mantiene sin alteración, sin embargo suprimió el pico normal de TNF en la noche. Cuando se suministró cortisol en la mañana, el pico normal de cortisol en la noche fue elevado, mientras que los niveles de TNF no cambiaron. Utilizando el modelo de la AR, se encontró que al administrar los esteroides entre la medianoche y las 2:00 a.m., se obtenía un mayor efecto inhibitorio sobre la secreción del TNF, hallazgo que apoya los estudios recientes sobre la terapia de la AR<sup>138</sup>.

Dados estos últimos hallazgos y desarrollos acerca del tratamiento con glucocorticoides y su relación con el ciclo circadiano, las recomendaciones para el uso de este tipo de fármaco han recalado que la hora de administración es importante y debe ajustarse al ciclo fisiológico, lo cual mejoraría los resultados obtenidos, como se informó previamente entre la media noche y las 2:00 a.m. de acuerdo al ciclo nictameral<sup>139</sup>. Los resultados utilizando dosis bajas de glucocorticoides podrían ser más beneficiosos para los pacientes con A.R.

En este sentido es importante nombrar el estudio desarrollado por Frank Buttgerit, Doering, Schaeffer de la universidad de Genova en Italia en cuanto a tratamiento de AR con glucocorticoides que demostró que los esteroides de liberación controlada fueron bien tolerados, con una mejor conveniencia en cuanto a la forma de administración y producen una reducción importante de la rigidez articular matinal en los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide comparados contra los medicamentos de liberación usual<sup>140</sup>. Existen avances prometedores

para el futuro perfeccionamiento de nuevos blancos terapéuticos en cuanto al desarrollo de nuevas moléculas de glucocorticoides como el desarrollo de vehículos liposomales o la inhibición de 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa que aumentarían las concentraciones circulantes de las mismas y aumentarían así el tiempo de represión en la producción de citoquinas proinflamatorias<sup>141-143</sup>.

Han transcurrido 62 años, desde que se inició el uso de los glucocorticoides el 21 de septiembre de 1948 en el tratamiento de la AR y solo en los últimos años se ha logrado vislumbrar claramente el uso de estos extraordinarios medicamentos no solo para la AR sino para muchas enfermedades. El uso de glucocorticoides se inició para tratar la artritis reumatoide, pero solo en la última década, estamos entendiendo como utilizarlos racionalmente, debido a los últimos avances para comprender el ritmo circadiano y los relojes biológicos.

## Referencias

1. Estralgo L. Historia de la medicina moderna y contemporánea. Barcelona, Ed. Médico-científica 1963:433-434.
2. Thorn G. Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency. Springfield, Ed. Thomas 1951.
3. Stoll W. Die Psychiatrie des Morbus Addison. Stuttgart, Thieme Verlag 1953.
4. Ingle D, Edward C, Kendall (1866-1972) Nat Acad of Sciences, Washington D.C. pp. 246-290.
5. Iglesias Gamarra Antonio. Historia del Lupus. Panamericana. Formas e impresos Primera edición agosto 2003, pp. 503-513.
6. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effect of a hormone of the adrenal cortex (17 Hydroxy - 11 Dehydrocorticosterone, Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on Rheumatoid Arthritis: Preliminary Report. Proc Staff Meet Mayo Clinic 1949;24:181-197.
7. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The Effect of Cortisone and of ACTH on rheumatoid arthritis and rheumatic fever. Memorias del VII Congreso Internacional sobre Enfermedades Reumáticas, edición a cargo del Comité de Publicaciones, Filadelfia, American Rheumatism Association, W.B. Saunders 1952;131-148.
8. Hench PS. A Reminiscence of certain events before, during, and after the discovery of cortisone. Minn Med 1953;36:705-710.
9. Ingle DJ, Baker BL, Physiological and therapeutic effects of corticotropin (ACTH) and cortisone, Springfield Il, Charles C. Thomas 1953.

10. 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.
11. Smyth CJ, Freyberg RH, McEwen C. History of rheumatology in the United States. Atlanta, Georgia, Arthritis Foundation 1985.
12. Polley HF. Discovery of Anti-Inflammatory effects of cortisone and corticotrophin. Landmark advances in rheumatology, Atlanta, GA, American Association by Contact Associates International, Ltd. 1985: 9-11.
13. Hench PS. The Reversibility of Certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. *Ann Inter Med* 1952;36:1-38.
14. Hench PS. The Reversibility of certain rheumatic and non – rheumatic conditions by the use of cortisone or the pituitary adreno cortico tropic hormone: Nobel Lectures. *Les Prix Nobel en 1950, Estocolmo, P.A. Nortedest Soner* 1951:195-223.
15. Polley HF, Slocumb CH. Behind the scenes with cortisone and ACTH. *Mayo Clinic Proc*, 1976;51:471-477.
16. Polley HF. Evolution of Steroids and their value in the control of rheumatic disease. *Mayo Clin Proc* 1970;45:1-12.
17. Kendall E. Cortisone. *Ann Int Med* 1950;33:787-796.
18. Hollander JL, Brown BM, 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; 147:1629-1633.
19. Bunim JJ, Pecket MM, Bollet AJ. Studies on metacostandrolone and metacostandracin in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1955;157:311-316.
20. Kunkel HG, Tan EM. Autoantibodies and disease. *AV Immunol*, 1964;4:351-395.
21. Elkinton JR, Hundt AD, Godfrey L, McCrory WW, Rogerson AG, Stokes J. Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy. *JAMA* 1949;141:1279.
22. Grace AW, Combes FC. Remission of disseminated lupus erythematosus induced by adrenocorticotrophin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;72:563-565.
23. Harvey AM, Howard JE, Winkenwerder WL, Bordley JE, Carey RA, Kattus A. Observations on effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on disseminated lupus erythematosus, drug hypersensitivity reactin; and chronic bronchial asthma. *Trans Amer Clin. Climat. Assn* 1950;61:221-228.
24. Thorn GW, Boyles TB, Massell BF, Forsham PH, Hill SR, Smith S, Warren JE. Studies on the relation of pituitary – adrenal function to rheumatic disease. *New Eng J. Med* 1949;241:529-537.
25. Brunsting LA, Slocumb CH, Didcoct JW. Effects of cortisone on acute disseminated lupus erythematosus, *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1950;25:479-482.
26. Soffer LJ, Levitt MF, Baehr G. Use of cortisone and adrenocorticotropin in disseminated lupus erythematosus. *Arch Int Med* 1950;86:558-573.
27. Soffer LJ, Gabrilove JL, Laquer HP, et al. Effects of anterior pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in myastenia gravis with tumor of thymus. *J. Mt. Sinai Hosp* 1948;15:73-82.
28. Soffer LJ, Bader R. Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus. *JAMA* 1952; 149:1002-1008.
29. Baehr G, Soffer LJ. Treatment of disseminated lupus erythematosus with cortisone and adrenocorticotropin. *Bull New York Acad Med* 1950;26:229-236.
30. Baehr G, Levitt MF, Soffer LJ. The Influence of cortisone and adrenocorticotropin in disseminated lupus erythematosus. *Tr. A. Am Physicians* 1950;63:89-94.
31. Soffer LJ, Baehr G, Levitt MF, Bader R. The use of adrenocorticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus. *Memorias de la II Conferencia de la Clínica de ACTH, Filadelfia, The Blakiston Co* 1951;2:680-690.
32. Soffer LJ, Elster SK, Hamerman DJ. Treatment of acute disseminated lupus erythematosus with corticotropin and cortisone *AMA. Arch Int Med* 1954;93:503-514.
33. Soffer LJ, Ludeman HH, Brill G. The Effect of corticotropin and adrenal steroid on the management of acute disseminated lupus erythematosus. *Ann New York Acad Sci* 1955;61:418-423.
34. Muehrcke RC, Kark RM, Pirani CL, Pollak VE. Lupus Nephritis: A Clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* 1957;36:1-145.
35. Conn JW, Louis LH, Wheeler CE. Production of temporary diabetes mellitus in man with pituitary aadrenocorticotrophic hormone: relation to uric acid metabolism. *J. Lab. Clin Med* 1948;33:651-655.
36. Carey RA, Harvey AM, Howard JE. Effect of adrenocorticotropin hormone (ACTH) and cortisone on course of disseminated lupus eryhematosus and periarteritis nodosa. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1950;87:425-460.
37. Reiner M. Effect of Cortisone and adrenacorticotropin therapy on serum proteins in disseminated lupus erythematosus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74:529-531.
38. Hoefler PFA, Glaser GH. The Effects of pituitary adrenocorticotropin hormone (ACTH) Therapy: electroencephalographic and neuropsychiatric changes in fifteen patients. *JAMA* 1950;143:620-624.
39. Woodbury DM, Cheng S, Sayers G, Goodman LS. Antagonism of adrenocorticotrophic hormone and adrenal cortical extract desoxycorticosterone: electrolytes and electroshock threshold. *Am J Physiol* 1950;160:217-223.
40. Vaillancourt D, Grokoest AW, Ragan C. Absence of analgesia during induced hyperadrenalism. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;78(2):383-385.
41. Robinson WD, Wolfson WQ, Duff IF. The significance of sedimentation rate changes during ACTH therapy. *Memorias de la II Conferencia de la Clínica de ACTH, Filadelfia, The Blakiston Co* 1951;2: 49-556.
42. Vaughan JH, Boyles TB, Favour CB. The Response of serum gamma globulin level and complement titer to adrenocorticotropin hormone (ACTH) therapy in lupus

- erythematosus disseminatus. *J Lab Clin Med* 1951;37:698-702.
43. Boas NF, Soffer LJ. The Effect of ACTH and cortisone on the serum hexosamine in SLE. *J Clin Endocrinol* 1951;11:39-45.
  44. Ransohoff W. The Effect of sodium and potassium on the metabolic and physiologic responses to ACTH. *Memoria de la II Conferencia de ACTH Clinica, Filadelfia, The Blakiston Co., 1951;1:160-176.*
  45. 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: 637-643.
  46. Heller BI, Jacobsen WE, Hammarsten JF. Effect of cortisone in glomerulonephritis and the nephropathy of disseminated lupus erythematosus. *Am J Med* 1951;10:520-525.
  47. Dorfman A, Apter NS, Smull K, Bergenstal DM, Ritcher RB. Status Epilepticus coincident with use of pituitary adrenocorticotrophic hormone; Report of Three Cases. *JAMA* 1951;146:25-27.
  48. Haserick JR, Corcoran AC, Dustan HP. ACTH and cortisone in acute crisis of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1951;146:643-645.
  49. Dubois EL, Commons RR, Starr P, Stein CS, Morrison R. Corticotropin and cortisone treatment for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1952;149:995-1002.
  50. Klemperer R, Pollack AD, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus, and evaluation of Osler's contributions. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1949;85:47-79.
  51. Tumulty PA, Harvey AM. The clinical course of disseminated lupus erythematosus: An evaluation of Osler's contributions. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1949;85:47-73.
  52. Shearn MA, Pirofsky B. Disseminated lupus erythematosus; analysis of 34 cases. *Arch Intern Med* 1952;90:790-807.
  53. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty A, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 Cases. *Medicine* 1954;33:291-437.
  54. Irons EM, Ayer JP, Brown RG, Armstrong SH. ACTH and cortisone in diffuse collagen disease and chronic dermatosis. Differential therapeutic effects. *JAMA* 1952;145:861-869.
  55. Armas-Cruz R, Harnecker, Parrochia. Cortisona en el lupus eritematoso generalizado. *Rev Med de Chile* 1952;80:442-449.
  56. 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;57:495-511.
  57. Ackerman GL, Nolan CM. Adrenocortical responsiveness after alternate - day corticosteroid therapy. *N. Engl J Med* 1968;278:405-409.
  58. Drinkard JP, Stanley TM, Dornfeld L, Austin RC, Barnett EV, Person CM, Vernier RL, Adams DA, Latla H, Gonick HC. Azathioprine and prednisone in the treatment of adults with lupus nephritis. Clinical histological and immunological change with therapy. *Medicine* 1970;49:411-432.
  59. Cameron JS, Boulton-Jones M, Robinson R, Ogg C. Treatment of lupus nephritis with ciclophosphamide. *Lancet* 1970;2:846-849.
  60. Hadidi T. Ciclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1970;29:673-676.
  61. Shelp WD, Bloodworth JMB, Rieselbach RE. Effect of azathioprine on renal histology and function in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1971;128:566-573.
  62. Szejnbok M, Stewart A, Diamond H, Kaplan D. Azathioprine in the treatment of systemic lupus, erythematosus: A controlled study *Arthritis Rheum* 1971;14: 639-645.
  63. Steinberg AD, Kaltrieder B, Stapes PJ, Goetzl EJ, Talal N, Decker JL. Cyclophosphamide in lupus nephritis: A controlled trial. *Ann Intern Med* 1971;75:165-171.
  64. Boland EW. Clinical comparison of the new-anti-inflammatory corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1962;21: 176-187.
  65. Lieberman S, Teich S. Recent trend in the biochemistry of steroid hormones. *Pharm Rev* 1953;2:285-380.
  66. Axelrod L. Glucocorticoid Therapy. *Medicine* 1976;55:39-65.
  67. Axelrod L. Steroid. *Textbook of Rheumatology*, W.F. Kelley (ed), Filadelfia, WB. Saunders, 1981; 822-840.
  68. Freyberg RH. Corticotropina, cortisona e hidrocortisona. *Artritis y estados afines*, J.L. Hollander. Comroe (ed.), Salvat Editores S.A. 1956.
  69. Thorn GW, Forshman PH, Frawley TF, Hill SR, Roche M, Staehelin D, Wilson DL. Medical Progress. The Clinical Usefulness of ACTH and Cortisone. *New Engl J Med* 1950;242:824-834.
  70. Ropes MW. Observations on the natural course of disseminated lupus erythematosus. *Medicine* 1964;43:387-391.
  71. Waugh WG. Monoarticular Osteoarthritis of the hip. Treatment by Acid Injection. *Brit Med J* 1945;1: 873-874.
  72. Mawson R. Treatment of osteoarthritis by lactic acid injection. *Brit Med J* 1946;2:691-695.
  73. Walton J, Watson BS, Ney RL. Alternate-day vs. shorter internal steroid administration. *Arch Intern Med* 1970;126:601-607.
  74. Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. Alternate-Day Prednisone: Leukocyte Kinetics and Susceptibility to Injection. *N Engl J Med* 1974;291:1154-1158.
  75. Ackerman GL, Nolan CM. Adrenocortical responsiveness after. Alternate-day corticosteroid therapy. *N Engl Med* 1968;278:405-411.
  76. Cathcart ES, Scheinberg MA, Idelson BA, Couser WG. Beneficial effects of methylprednisolone 'pulse' therapy in diffuse proliferative lupus nephritis *Lancet* 1976;24:163-166.
  77. Perez HD, Kimberley RP, Kaplan HB, Edelson H, Inman RD, Goldstein IM. Effect of high-dose methylprednisolone infusion on polymorphonuclear leukocyte function in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24(5):641-647.

78. 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;43:541-550.
79. Lin EC, Knox WE. Adaption op the rat liver Tyrosine - a - ketoglutarate transaminase. *Biochen Biophys Acta* 1957;26:85-89.
80. Greengard O, Acs G. The effect of actinomycin on the substrate and hormonal induction of liver enzymes. *Biochen Biophs Acta* 1962;61:652-657.
81. Greengard O, Acs G. The effect of actinomycin on the substrate and hormonal induction of liver enzymes. *Biochemica et Biophysica Acta (BBA) - Specialized Section on Nucleic Acids and Related Subjects* 1962;4:652-653.
82. Pitot HC, Peraino C, Morse PA, Potter VR. Hepatoma tissue culture compared with adapting liver in vivo. *Natl Cancer Inst Mongr* 1964;13:229-235.
83. Thompson EB, Tomkins GM, Curran J. Induction of tyrosine - a - ketoglurate transaminase by steroid hormones in a newly established tissue culture cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966;56:296-303.
84. Peterkofsky B, Tomkins GM. Effects of inhibitors of nucleic acid synthesis or steroid - mediated induction of Thyrosine Aminotransferase in Hepatoma Cell Cultures. *J. Mol. Biol* 1967;30:49-57.
85. Peterkofsky B, Tomkins GM. Evidence for the steroid induced accumulation of tyrosine aminotranferense messenger RNA in the absence of protein Synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;60:222-229.
86. 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;253:55-56.
87. Schaumburg BP, Bkojesen E. Specificity and thermodynamic properties of the corticosteroid binding to a receptor of rat thymocytes in vitro. *Bicohen Biophys Acta* 1968;170:172-178.
88. Johnson LK, Longenecker JP, Baxter JD, Dallman MF, Widmaier EP, Eberhardt NL. Glucosteroid hormone action: a mechanism involving nuclear and non - nuclear pathways. *Br J Dermatol* 1982;107:6-15.
89. Johnson LK, Lan NC, B axter JD. Stimulation and inhibition of cellular functions by glucocorticoids: correlations with rapid Influences on chromatin structures. *J Biol Chem*, 1979;524:77-85.
90. Johnson LK, Baxter JD. Regulation of gene expression by glucocorticoids: early effects preserved in isolated chromatin. *J. Biol Chem* 1978; 253: 1991-1996.
91. Baxter JD, Tomkins GM. The relationship between glucocorticoid binding and tyrosine aminotransferense induction in hepatoma tissue culture cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970;65:709-807.
92. Baxter JD, Tomkins GM. Specific cytoplasmic glucocorticoid hormone receptors in hepatoma tissue culture cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68: 932-937.
93. Jensen EV, Suzuki T, Kwashima T, Stympf WE, Jungblut PW, Desombre ER. The two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus". *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;59:632-639.
94. Fang S, Liao S. Androgenreceptors: Steroid and Tissue Specific Retention of a 17  $\beta$  - Hydorxy - 5  $\alpha$  - Androstan - 3 - One Protein Complex by the Cell Nuclei of Ventral Prostate. *J. Biol Chem* 1971; 246:16-22.
95. O'Malley BW. Mechanisms of action of steroid hormones. *N. Engl. J Med* 1971;284:370-377.
96. Ballard PL, Baxter JD, Rousseau GG, Higgins SJ, Tomkins GM. Cytoplasmic receptors for glucocorticoids: general presence in responsive mammalian tissues. *Endocrinol* 1974;94:998-1005.
97. 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;69:1982-1991.
98. 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 lipomodullin. *Nature* 1979;278: 456-459.
99. Hirata F, Schiffman E, Venkata-Subramanian K, Salomon D, Axelrod JA. Phrospholipase Ax inhibitory protein in rabbit neutrophile induced by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:2533-2541.
100. Hirata F, del Carmine R, Nelson CA, Axelrod J, Schiffman E, Warabi A, De Bals 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; 78:3190-3196.
101. Hirata F. The regulation of lipomodulin, a phospholipase inhibitory protein in rabbit neutrophil, by phosphorylatin. *J. Biol Chem* 1981;256:7730-7737.
102. Flower RJ, Blackwell GJ. Anti inflamatory steroides induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevent protaglandin generation. *Nature* 1979;278:456-459.
103. Blackwell GJ, Carmiccio R, Di Rosa M, Flower RJ, Parente L, Persica P. Macrocortin: A Polypeptide causing the anti-phospholipase effed Of glucocorticoids. *Nature*. 1980;278:174-149.
104. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of Ikb $\alpha$  bol in medication of immunosupression by glucocorticoids. *Science* 1995;270:283-286.
105. Auphan M, Di Donato JA, Rosette C. immunosupression by glucocorticoids: inhibition of NF - KB activity through induction of Ikb $\alpha$  synthesis. *Science* 1995;270:286-290.
106. Boumpas DT, Chrosusos GP, Wilder RI, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune - mediated diseases: Basic and clinical correlates. *Ann Inter Med* 1993;119:1198-2008.
107. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. Deflazacort. an alternative to prednisolone? *Drug ther Bull* 1999;37:57-58.

108. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Eng J Med* 331: 842-845.
109. Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions at multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann NY Acad Sci* 2004;1024:102-103.
110. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids. New mechanisms for old Drugs. *N Eng J Med* 2005;353:1711-1723.
111. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum* 2007;56:399-408.
112. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59(9-10):985-1014.
113. Tharp GD, Foek GE Jr. Rhythmic changes in rare of the mammalian heart an heart cells during prolonged Isolation. *Comp. Bioch Physiol* 1965;14:255-273.
114. Andrew RV, Folk GE Jr. Circadian Metabolic Patterns In Cultured Hamster Adrenal Glands. *Comp Biochem Physiol* 1964;11:393-409.
115. Andrews RV. Circadian rhythms in adrenal organ cultures. *Gegenbaurs Morphologisches Jahrbuch* 1917;117:89-98.
116. Whitmore D, Foulkes NS, Strahle U & Sassone-Corsi P. Zebrafish Clock rhythmic expression reveals independent peripheral circadian oscillators. *Nature Neuroscience* 1998;1:701-707.
117. Engeland WC, Arnhold MM. Neural circuitry in the regulation of adrenal corticosterone rhythmicity. *Endocrine* 2005;28:325-332.
118. Edwards AV, Jones CT. The effect of splanchnic nerve section on the sensitivity of the adrenal cortex to adrenocorticotrophin in the calf. *J Physiol* 1987; 390:23-31.
119. Walker CD. Chemical sympathectomy and maternal separation affect neonatal stress responses and adrenal sensitivity to ACTH. *Am. J Physiol I* 1995;268:R1281-1288.
120. Engeland WC, Gann DS. Splanchnic nerve stimulation modulates steroid secretion in hypophysectomized dogs. *Neuroendocrinology* 1989;50(2):124-131.
121. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic Nucleus. The minds clock.* New York: Oxford University Press, 1991.
122. Berson DM. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflu Gers Archiv* 2007;454:849-855.
123. Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends in neurosciences* 2008;31:27-36.
124. Roenneberg T, Foster RG. Twilight times: light and the circadian system. *Photochem. Photobiol.* 1997;66: 549-561.
125. Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:340-345.
126. Buijs RM, Kalsbeek A, van der Woude TP, van Heerikhuize JJ, Shinn S. Suprachiasmatic nucleus lesion increases corticosterone secretion. *American Journal of Physiology* 1993;264:1186-1192.
127. Kalsbeek A, Buijs RM, van Heerikhuize JJ, Arts M, van derWoude TP. Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Research* 1992;580:62-67.
128. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002;309:193-199.
129. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(9): 2112-2116.
130. Feldman JF, Hoyle MN. Isolation of circadian clock mutants of *Neurospora crassa*. *Genetics* 1973;75(4): 605-613.
131. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M & Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat supra-chiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995;14:697-706.
132. Roenneberg T, Merrow M. 'What watch?.such much!' Complexity and evolution of circadian clocks. *Cell and Tissue Research* 2002;309:3-9.
133. Kowanko IC, Knapp MS, Pownall R, et al. Domiciliary self measurement in the rheumatoid arthritis and the demonstration of circadian rhythmicity. *Ann Rheum Dis* 1982;41:453-455.
134. Cutolo M, Maestroni G, Aakre O, Villaggio B, Capellino S, Montagna P, Fazzuoli L, Veldi T, Peets T, Hertens E, Sulli A. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis* 2005;64:212-216.
135. Petrovsky N, Harrison L. The chronobiology of human cytokine production. *Int Rev Immunol* 1998; 16:635-649.
136. Salvarani C, Cantini F, Hunder G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Seminar. Lancet* 2008;372:234-245.
137. Cutolo M, Maestroni G, Aakre O, Villaggio B, Capellino S, Montagna P, Fazzuoli L, Veldi T, Peets T, Hertens E, Sulli A. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis* 2005;64:212-216.
138. Meyer-Hermann M, Figge MT, Straub RH. Mathematical modeling of the circadian rhythm of key neuroendocrine-immune system players in rheumatoid arthritis: a systems biology approach. *Arthritis Rheum* 2009;60(9):2585-2594.
139. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-1567.
140. Buttgerit F, Doering G, Schaeffer A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E et al. Efficacy of modified-release

- versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371: 205-214.
141. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005;375:801-803.
142. Cutolo M, Stranb RH, Buttgereit F. Circadian rhythms of nocturnal hormones in rheumatoid arthritis: translation from bench to bed side *Ann Rheum Dis* 2008;67:905-908.
143. Buttgereit F, Xhou H, Seibel MJ. Arthritis and endogenous glucocorticoids: the emerging role of the 11 $\beta$ . HSD enzymes. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1201-1210.