



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

TITULO

Asociación de Hiperprolactinemia y el nivel de actividad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

AUTOR:

Gabriela Patricia Santana Hernández

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Médico especialista en Medicina Interna

TUTOR:

Alba Gurza Jaime

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO
JEFE DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL GENERAL DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DRA. ALBA GURZA JAIME
ASESORA DE TESIS
PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA / MÉDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNÁNDEZ FIERRO

“La investigación de las enfermedades ha avanzado tanto que cada vez es más difícil encontrar a alguien que esté completamente sano.”

ALDOUS LEONARD HUXLEY

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a todas aquellas personas que hicieron posible la realización del presente trabajo, por su oportuna participación.

A la Dra. Alba Gurza Jaime, profesora y amiga, por su paciencia, seguimiento y orientación durante la investigación, a la Dra. Mariana Hernández Velasco, por su apoyo incondicional, planeación en los aspectos fundamentales y ánimo infundido, al Dr. Marco Tulio Reynoso Marengo, por la motivación y apoyo recibido a lo largo de estos años.

Quiero hacer extensiva mi gratitud, al personal de laboratorio y trabajo social del Hospital General Dr, Darío Fernández Fierro, por su apoyo en la localización, seguimiento de pacientes y detalles técnicos, gracias.

A mis compañeros y hermanos de residencia, por su colaboración en la parte práctica.

Y especialmente a mi familia y amigos, por su paciencia, comprensión y palabras de aliento en el momento preciso.

A todos ellos, muchas gracias.

Índice General

1. INTRODUCCIÓN	
a. Definición del problema.....	6
b. Planteamiento de la pregunta de investigación.....	7
2. ANTECEDENTES.....	8
3. JUSTIFICACIÓN.....	9
4. HIPÓTESIS	
a. Hipótesis de investigación.....	9
b. Hipótesis nula.....	9
5. OBJETIVOS	
a. Objetivo General.....	10
b. Objetivos Específicos.....	10
6. DISEÑO DEL ESTUDIO	
a. Tipo de estudio, tamaño muestral y definición de las unidades de observación.....	11
b. Criterios	
i. Criterios de inclusión.....	12
ii. Criterios de exclusión.....	12
iii. Criterios de eliminación.....	12
c. Definición de las variables y unidades de medida.....	13
d. Material y métodos	
i. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	14
ii. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información...	15
7. OTRAS CONSIDERACIONES	
a. Consideraciones éticas.....	15
b. Consideraciones de bioseguridad.....	16
8. RESULTADOS.....	16
9. DISCUSIÓN.....	25
10. PERSPECTIVAS.....	28
11. BIBLIOGRAFÍA.....	29
12. ANEXOS.....	34

1. INTRODUCCIÓN

a. Definición del problema

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ha demostrado una prevalencia en México de 0.06%, con una incidencia de 1.8-7.6 casos por 100 000 habitantes/año.

De acuerdo al Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad 2010 (CMM 2010) preparado por el IHME (Instituto para la Medición y Evaluación de la Salud), se encontró que las enfermedades osteomusculares y reumáticas ascendieron del lugar 29 al 25 con respecto a los AVAD en un periodo de 1990-2010 ⁽⁷⁾.

El GBD (Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study) estima que para 2010 se perdieron en México 16.2 millones de años debido a muertes prematuras. De ellos, 53% se concentraron en las 15 entidades federativas que componen la región Centro, 24% en la región norte y 23% en la región Sur. La tasa de mortalidad ajustada para los tres grandes grupos de causas en ambos sexos nos indica que hoy en día en cualquier región del país predominan las enfermedades no transmisibles al representar 63% de las pérdidas en salud por muerte prematura. ⁽⁷⁾

En dicho estudio se clasifican de acuerdo a grupo etario y sexo, las primeras 15 causas de morbilidad y mortalidad, expresados en AVISA, APMP y AVD.

En la tabla 1 se muestran los datos obtenidos en el estudio, comparando datos obtenidos en 1990 y 2010 con respecto a enfermedades musculo-esqueléticas. Puede observarse un incremento en valores de AVISA y AVD no siendo significativas en APMP.

Tabla 1

EDAD	SEXO	AVISA (años de vida saludable)		APMP (años perdidos por muerte prematura)		AVD (años de vida asociados a discapacidad)	
		1990	2010	1990	2010	1990	2010
15-24 años	FEMENINO	3.4%	4.6%	----	----	4.2%	4.6%
	MASCULINO	----	----	----	----	1.5%	1.7%
25-49 años	FEMENINO	4.5%	5.7%	----	2.3%	7.3%	7.7%
	MASCULINO	1.6%	2.0%	----	----	4.6%	4.8%
50-69 años	FEMENINO	2.9%	3.6%	----	----	7.4%	7.9%
	MASCULINO	1.1%	1.4%	----	----	3.8%	4.1%
70 y más	FEMENINO	----	2.0%	----	-----	5.7%	5.3%
	MASCULINO	----	1.3%	----	-----	2.5%	2.7%

En un estudio realizado en 5 regiones mexicanas, el 63% de los individuos que fueron positivos en el puntaje de COPCORD (Community Oriented Program for the Control Of Rheumatic Disease) tuvieron alguna enfermedad reumática. Mientras que en Yucatán existe una alta prevalencia de Artritis Reumatoide como causa de dolor musculo esquelético, en la Ciudad de México se observan otras enfermedades como el Lupus Eritematoso, Fibromialgia, Osteoartritis siendo mas prevalentes en áreas urbanas y de bajo estrato social.⁽⁹⁾

Se ha demostrado compromiso endocrino en los pacientes con enfermedad del tejido conectivo, asociado a la presencia de hiperprolactinemia, en pacientes con LES, del 20 al 30 % en diversas series^(1,2, 3, 4). Se ha postulado a la prolactina (PRL) como posible factor de riesgo para inicio de actividad autoinmune.⁽⁵⁾

Evidencias clínicas y experimentales indican que el estrés y las alteraciones en el sistema inmuno-neuro-endocrino, son un factor de riesgo para el desarrollo de AR, LES y otras enfermedades autoinmunes y participan en la patogénesis y expresión clínica de éstas.

Delimitar las acciones e interacciones de hormonas como la prolactina, proveerá de una acercamiento mas exitoso en la manipulación autoinmune.⁽⁸⁾

b. Planteamiento de la pregunta de investigación

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la magnitud de la asociación entre la hiperprolactinemia y la actividad de Lupus Eritematoso Sistémico?

2. ANTECEDENTES

El LES es un trastorno autoinmune, inflamatorio, crónico y multisistémico de etiología desconocida, definida por sus características clínicas y por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular.⁽¹⁰⁾ Se ha demostrado una prevalencia en México de 0.06%, con una incidencia de 1.8-7.6 casos por 100 000 habitantes/año. La edad de aparición más frecuente oscila entre los 17-35 años, con una relación mujer: hombre de 10:1.⁽¹¹⁾

La PRL es una proteína de 199 aminoácidos que contiene 3 puentes disulfuro. El gen que la codifica se localiza en el cromosoma 6. Es producida por diversos tejidos además de la glándula hipofisaria, la PRL humana es sintetizada en diferentes sitios como el miometrio uterino, la decidua placentaria y diversas células del sistema inmunológico; se han demostrado más de 300 funciones realizadas por esta hormona.⁽⁶⁾

En el sistema inmunológico, la PRL ejerce efectos parácrinos y autócrinos y ha sido relacionada con procesos de autoinmunidad, es considerada no sólo como una hormona, sino como una citocina,⁽⁶⁾ actuando como un agente mitogénico o co-mitogénico y aumentando la eficacia de lectinas y citocinas en la estimulación y proliferación de los linfocitos.⁽¹⁾

McMurray y cols demostraron, por primera vez, el efecto inmunomodulador de la PRL en un modelo animal de LES, determinaron la influencia de la hiperprolactinemia en la enfermedad autoinmune espontánea en ratones B/W. Se observó que los animales hiperprolactinémicos presentaban albuminuria precoz, niveles elevados de anticuerpos circulantes anti gp70, hipergamaglobulinemia y mortalidad temprana por nefropatía.⁽¹³⁾

Algunos autores señalan que en pacientes con LES y AR existe correlación entre las concentraciones de PRL circulante y las manifestaciones y signos clínicos de la enfermedad.⁽¹⁾

Jara y cols encontraron niveles altos de la hormona en el LCR de enfermos lúpicos con compromiso neurológico, además de una correlación entre PRL e IL-6 en el líquido cefalorraquídeo (LCR).⁽¹⁴⁾

En un estudio realizado en Bolivia con 30 pacientes portadores de LES, se encontró una asociación con hiperprolactinemia en un 16.6% de los pacientes⁽¹⁾

Muchos estudios han demostrado el rol de la prolactina y las células B en el desarrollo de enfermedades autoinmunes⁽⁵⁾

Se ha sugerido la correlación entre los niveles del receptor de prolactina y el grado de enfermedad autoinmune, sugiriendo que la prolactina juega un papel importante en el desarrollo y exacerbación de LES.⁽⁵⁾

La relación entre la prolactina y actividad inmune es controversial, sin embargo diversos estudios afirman una correlación positiva incluyendo algunas lesiones a órganos específicos como piel, riñón, sistema nervioso central y articulaciones.^(5, 16)

En un estudio realizado en las cepas de ratones C57BL/6, MRL/lpr (propensos a lupus) y MRL, se demostró que la hiperprolactinemia en ratones susceptibles a LES acelera la enfermedad e incrementa la cuenta absoluta de células B T1 y T3 pero no de células B maduras sugiriendo un

efecto primario en estadios de maduración temprana de células B en bazo, así como en la diferenciación de éstas, contribuyendo al inicio de LES.⁽⁵⁾

Más recientemente, se demostró que la terapia convencional de lupus, disminuye los niveles de prolactina en correlación con la disminución de la actividad de LES.⁽¹⁸⁾

Considerando lo anterior, se podrán buscar terapias dirigidas a la prevención de actividad lúpica. Se han realizado algunos estudios al respecto, como el de Qiu Qian y cols en China, en el cual se administraron 2.5mg de bromocriptina oral 2 veces al día, por 14 días, en mujeres lúpicas posterior al parto, con lo cual se demostró disminución de prolactina y estrógenos, relacionándolo con un puntaje menor en la escala SLEDAI en comparación con el grupo control.^(15,16) El uso de bromocriptina en el tratamiento de actividad lúpica aún se considera experimental.

3. JUSTIFICACIÓN

Al determinar la magnitud de la asociación entre la presencia de hiperprolactinemia y la actividad de la enfermedad, se puede ofrecer una alternativa más de tratamiento a los pacientes para disminuir los síntomas y complicaciones secundarios a la activación de LES.

Identificando claramente un factor de riesgo de actividad lúpica, se podrá lograr una disminución en la pérdida de AVISA Y AVD logrando una mejora en la calidad de vida del paciente, e incrementando la productividad del país.

Al disminuir la aparición de complicaciones asociadas a la actividad lúpica, se disminuirán los días de estancia hospitalaria, por lo tanto disminuyendo los costos generados.

Es necesario confirmar estos hallazgos, investigar cómo interactúan estos sistemas de respuesta al estrés con el sistema inmune y proponer nuevas alternativas terapéuticas capaces de restituir el delicado equilibrio del sistema inmuno-neuro-endocrino en las enfermedades reumáticas autoinmunes.

4. HIPÓTESIS

a. Hipótesis de investigación

La hiperprolactinemia se presentará en al menos 17% de los pacientes con LES.

Los niveles de prolactina serán mayores en los pacientes con actividad severa de la enfermedad, asociándose a puntajes elevados de actividad autoinmune en la escala MEX-SLEDAI.

b. Hipótesis nula

La hiperprolactinemia no se encuentra asociada al Lupus Eritematoso Sistémico, no se ha demostrado relación con la actividad inmunitaria.

5. OBJETIVOS

a. Objetivo General

- Determinar la magnitud de hiperprolactinemia y el LES, así como su presencia en la actividad de la enfermedad.

b. Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes con LES.
- Identificar los factores demográficos y de laboratorio asociados a hiperprolactinemia en LES.
- Determinar la correlación entre los niveles de hiperprolactinemia y la severidad de la LES
- Determinar la actividad inmune por medio de escala MEX-SLEDAI

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

a. Tipo de estudio, tamaño muestral y definición de las unidades de observación

El presente es un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y de asociación.

Se tomaron pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, que fueron localizables y desearon participar en el estudio. Se calculo una muestra inicial de acuerdo a la fórmula especificada, a continuación.

Para el cálculo de muestra utilizamos la siguiente fórmula ⁽¹⁷⁾:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

N=total de la población

$Z_{\alpha}^2 = 1.96$ (seguridad del 95%)

p= proporción esperada*

q=1-p

d= es la precisión 3%

*: Proporción calculada según el estudio de Ruiz-Domínguez Rosario, Gonzales Max⁽¹⁾

$$n = \frac{100 * 1.96^2 * (0.17^*) * 0.83}{(0.03)^2 * (100-1) + 1.96^2 * (0.17^*) * 0.83} = 67 \text{ pacientes}$$

Cálculo ajustado a las perdidas:

Muestra ajustada a las perdidas = $n / (1-R)$

n= muestra sin perdidas

R= proporción esperada de pérdidas (15%)

Muestra ajustada a las pérdidas= $67 (1/1-0.15) = 79$ pacientes con LES

El tamaño muestral se redujo debido a encontrarse inconsistencias con respecto a pacientes registrados erróneamente en el SIMEF (Sistema Médico Financiero) como diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico, pérdida de pacientes con cambio de domicilio o número telefónico incorrecto, haciendo imposible su localización, falta de reactivo para procesamiento de muestra.

b. Criterios

i. Criterios de inclusión

- Pacientes del sexo masculino y femenino con diagnóstico de LES según los criterios de SLICC.
- Aquellos pacientes de 18 a 70 años de edad.
- Pacientes procedentes de Consulta Externa de Reumatología y hospitalización de Medicina Interna del Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro.

ii. Criterios de exclusión

- Aquellos que no desearon participar en el estudio
- Pacientes que durante el estudio decidieron no continuar en él.
- Pacientes con ingesta de medicamentos definitivamente asociados a enfermedad similar a lupus: clorpromacina, metildopa, procainamida, isoniacida, minociclina, quinidina e hidralacina

iii. Criterios de eliminación

- Aquellos pacientes que durante el desarrollo del protocolo no desearon continuar en él.
- Pacientes en los cuales no sea posible realizar mediciones o seguimiento.
- Aquellos pacientes que no sea posible localizar
- Pacientes que contaban con diagnóstico inicial especificado en el SIMEF

c. Definición de las variables y unidades de medida

Tabla 2

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIAS
prolactina	Hormona de 199 aminoácidos secretada en hipófisis y otros tejidos	cuantitativa	continua	µg/dl
hiperprolactinemia	Concentración de prolactina sérica >20µg/dl en hombres y >25µg/dl en mujeres	cuantitativa	discreta	µg/dl
sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres y mujeres	cualitativo	nominal	Masculino/femenino
edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	Cuantitativa	discreta	1, 2, 3...
Lupus Eritematoso Sistémico	trastorno autoinmune, inflamatorio, crónico y multisistémico de etiología desconocida, definida por sus características clínicas y por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo	Cualitativa	dicotomica	Si/no
MEX-SLEDAI	Escala de medición de actividad en LES la cual toma en cuenta signos y síntomas manifestados al menos 10 días antes.	cuantitativa	discreta	Actividad leve, moderada o severa
Actividad lúpica	Grado de afección lúpica en cualquier momento dado, y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente.	cualitativa	discreta	Leve moderada o severa
SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)	Grupo internacional dedicado a la investigación clínica de LES.	Cuantitativa	discreta	Actividad leve, moderada o severa

d. Material y métodos

i. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

- Búsqueda en pubmed, MEDLINE y revistas científicas los artículos relacionados con el tema de investigación bajo las palabras clave: prolactin, autoimmunity, Systemic Lupus Erythematosus.
- Se ingresaron pacientes enviados de consulta Externa de Reumatología y Hospitalización de Medicina Interna diagnosticados con LES cumpliendo criterios de SLICC.
- Se recolectaron muestras en el periodo de octubre 2015-marzo 2016.
- Utilización de escala MEX-SLEDAI para medición de actividad inmunitaria.
- Se firmó de consentimiento informado para inicio de protocolo y toma de muestras sanguíneas.
- **La toma de muestra se realizó de la siguiente manera:**

Toma de muestra sanguínea entre las 8:00 y 10:00 hrs, encontrándose el paciente en sedestación, realizándose punción en vena braquial, con antisepsia de la región con torunda alcoholada, extrayéndose 20 ml de sangre, siendo depositados en tubos BD vacutainer

-2 tubos secos tapa roja o con gel separador: para las muestras de prolactina, perfil de lípidos, perfil tiroideo.

-1 tubo tapa morada (adicionado con EDTA): para biometría hemática.

Además de muestra urinaria para medición de sedimento urinario.
- **Para el procesamiento de las muestras y conservación del material sanguíneo:**

Una vez obtenidas las muestras sanguíneas, fueron procesadas en el laboratorio de Inmunología del Hospital Dr. Darío Fernández Fierro.

Transportadas en posición vertical en el menor tiempo posible en gradilla o nevera, para conservar la integridad de la muestra, y evitar accidentes a la persona que la transporta y al químico que la recibe.

Para la obtención del suero se centrifugó la muestra.

La muestra urinaria se procesó en las siguientes 2 hrs de ser recolectada, en caso de no realizarse el análisis en dicho periodo, se mantuvo bajo refrigeración (entre 4-8°C).

Se realizó el procesamiento de la prolactina por medio del método de quimioluminiscencia, con el equipo Unicel DXI 800 Inmunoassay System. Dicho equipo cuenta con estándares en control de calidad de acuerdo a la institución, en el laboratorio de Inmunología en el Hospital Dr. Darío Fernández Fierro.
- **Para el desecho de residuos peligrosos y biológico-infecciosos:**

El material sanguíneo, objetos punzocortantes y residuos no anatómicos en contacto con sangre, fueron desechados de acuerdo a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 sobre el manejo de RPBI.
- **Utilización de escala MEX-SLEDAI:**

Una vez obtenidos los resultados de laboratorio, se realizó entrevista con paciente para la medición de actividad inmune, se tomaron los parámetros clínicos y de laboratorios obtenidos, llevándose a cabo la clasificación de actividad

- Los datos obtenidos se depositaron en la base de datos creada.

ii. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Se corrieron pruebas de Normalidad para conocer la distribución de la muestra, utilizándose la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas se describieron como números absolutos y proporciones e Intervalos de Confianza al 95% para la proporción, las variables cuantitativas, con distribución semejante a la normal se describieron como medias y desviación estándar, de presentar una distribución diferente a la normal se describieron como medianas y rangos intercuartílicos, con un IC 95% para la media/mediana.

Se hicieron pruebas de hipótesis, Chi2 para variables cualitativas y T de Student (variables paramétricas) o U Mann Whitney (variables no paramétricas) para variables cuantitativas.

Como medida de asociación se determinó Razón de Momios para la Prevalencia con IC95%.

Para el análisis multivariado se realizó Regresión Logística, introduciéndose, al modelo las variables que cumplan con el Criterio de Plausibilidad Biológica de Bradford Hill y aquellas que en el análisis multivariado tengan un valor de $p < 0.10$ mediante un modelaje backward.

Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS Versión 23.0.0

7. OTRAS CONSIDERACIONES

c. Consideraciones éticas

- Consentimiento informado
- Aprobación por el comité de ética del Hospital Dr. Darío Fernández Fierro.
NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013
- De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17.

- **Conflictos de interés:**

Los médicos investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés durante la realización del estudio.

d. Consideraciones de bioseguridad

- NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológicoinfecciosos

8. RESULTADOS

Se estudió un total de 26 pacientes del sexo femenino, cuya edad promedio fue de 47 años (mínima 24 años -máxima 72 años), con un promedio de 8,5 años, desde la fecha de última menstruación. El 61.54% de las pacientes tenían historia de hospitalización previa, con un promedio de hospitalización de 1.5 veces, siendo las manifestaciones musculoesqueléticas (73%) las halladas principalmente, seguidas de las hematológicas (15.38%), serositis (7.69%), renales y fiebre (3.85%), ninguna de las pacientes presentó síntomas neurológicos al debut de la enfermedad (gráfico 1). Sólo el 38% de las pacientes mostraron agudizaciones en el último año, encabezando los síntomas, la afección al sistema musculoesquelético (42%), seguido de manifestaciones dermatológicas (11.5%), Durante el estudio no se hallaron pacientes embarazadas (Tablas No.1 y 2).

En cuanto a los antecedentes personales patológicos, la patología más observada fue la Hipertensión Arterial Sistémica (30.7%), dislipidemia mixta (23%), y sólo dos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (7%). Los fármacos más utilizados fueron los IECAS y ARA II con un 25 y 50 % respectivamente, se encontraron seis casos de dislipidemia mixta (23%), de los cuales sólo una paciente recibía tratamiento, sólo dos pacientes fueron portadores de DM2, con utilización de biguanidas. Ningún paciente cuenta con antecedente de hipotiroidismo.

De acuerdo a los antecedentes familiares de autoinmunidad, 53% de las pacientes cuentan con al menos un familiar de primer grado portador de alguna enfermedad autoinmune, siendo la madre en un 64%, seguido de los hermanos (21%) y el padre (14%), 35% de estos fueron portadores de Artritis Reumatoide, con un caso de hipertiroidismo, LES y Síndrome de Sjögren respectivamente.

Al interrogatorio para estratificación de escala MEX SLEDAI, los síntomas más comúnmente referidos fueron musculoesqueléticos en 9 pacientes (35%), dermatológicos (7.69%) con úlceras

orales y caída del cabello, encontrándose además una paciente con afección renal y hematológica (gráfico 2).

En lo referente al puntaje alcanzado en el MEX SLEDAI se encontró que 25 de las pacientes (96.15%), contaron con un puntaje de 9 o menos, demostrando baja actividad al momento de la entrevista (gráfico 3), sólo una paciente se encontró con una calificación de 11 puntos debido a datos de actividad renal.

Tabla 3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS

Características (N=26)	Pacientes (n)	No. %
Femenino	26	100%
Hospitalización por LES	16	61.54%
Manifestación a la hospitalización		
Piel	1	3.85%
Músculo-esqueléticas	7	26.92%
Serosas	2	7.69%
Neurológicas	0	0%
Hematológicas	4	15.38%
Renal	1	3.85%
Fiebre	1	3.85%
Embarazo	0	0%
Agudizaciones de LES en el último año	16	38.46%
Sitio de agudización		
Piel	3	11,54%
Músculo-esqueléticas	15	42.31%
Serosas	1	3.85%
Neurológicas	0	0%
Hematológicas	0	0%
Renal	0	0%
Fiebre	0	0%
Antecedentes personales patológicos		
Hipertensión Arterial Sistémica	8	30.77%
Diabetes Mellitus	2	7.69%
Dislipidemia	6	23%
Hipotiroidismo	0	0%
Hipertiroidismo	0	0%
Antecedentes familiares de enfermedades	14	54%

autoinmunes		
Madre	9	64%
Padre	2	14%
Hermanos	3	21%
Puntaje alcanzado MEX SLEDAI		
> 9 puntos	25	96.15%
< 9 puntos	1	3.85%
% HbA1C		
<6.5%	23	88.46%
≥6.5%	3	11.45%

Gráfico 1. Manifestaciones al diagnóstico



Grafico 2. Manifestaciones durante la agudización

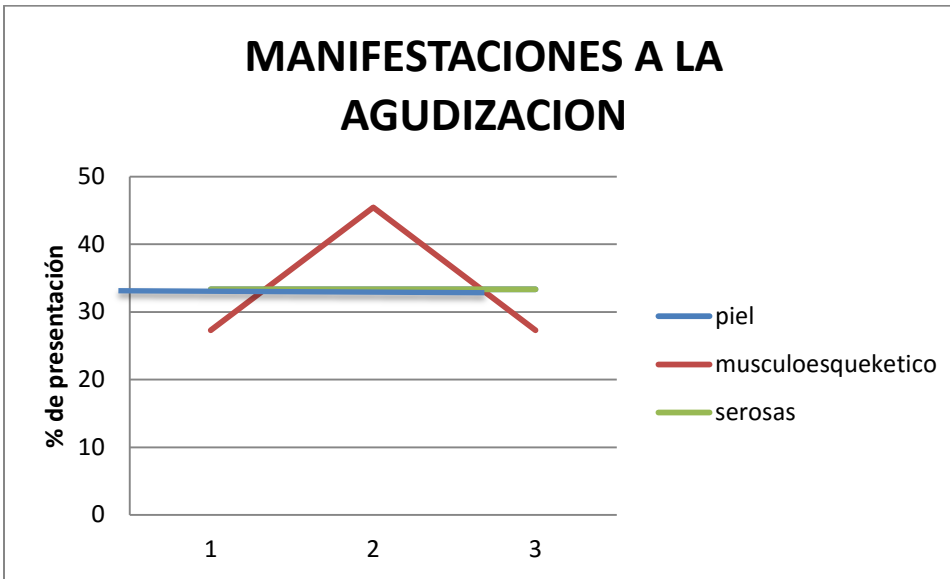


Gráfico 3. Porcentaje de paciente y puntaje alcanzado en la escala MEX SLEDAI

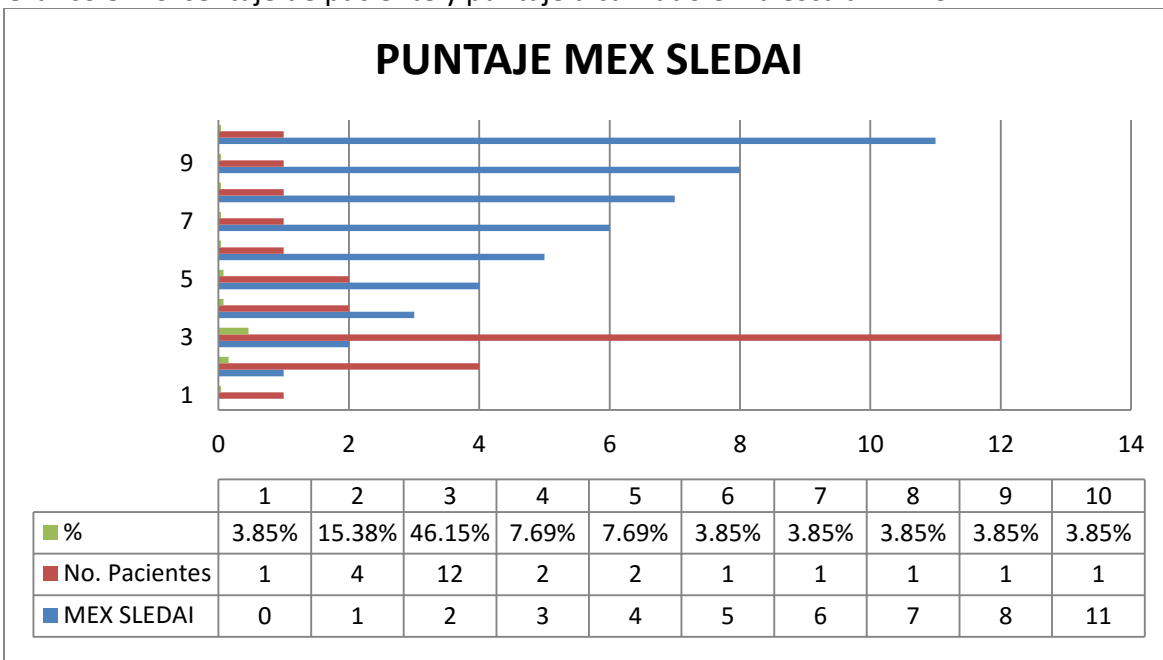


Tabla 4. Variables numéricas, cuantificación de promedio, desviación estándar e intervalos de confianza.

Variables numéricas	Promedio	DE	IC 95%	
Edad	51.85	2.6	46.52	57.16
Edad al diagnóstico de LES	41.2	2.9	35.22	47.39
Número de Hospitalizaciones Previas*	1.6	0.84	1	3
Número de Agudizaciones	2	1.03	1	5
Días desde FUM	1891	(0 - 11359)	1749.47	4436.83
Días desde última agudización	63	(0 - 527)	62.14	246.72
Edad al diagnóstico de HAS n: 9	47.5	(39 - 54)	43.4	50.84
Edad al diagnóstico de DMT2 n: 2	51.5	(40 - 63)		
Edad al diagnóstico de Hipertrigliceridemia	46.83	5.74	32.06	61.6
Edad al diagnóstico de Hipercolesterolemia	53.5	9.97	42	64
Tiempo de Evolución con LES	10.53	(0 - 51)		

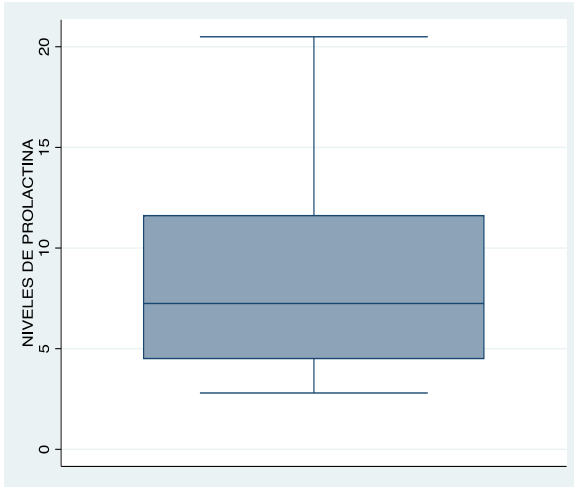
*FUM: fecha de última menstruación

La prolactina se dividió para su mejor análisis, en 3 cuartiles (tabla 3), de acuerdo a los siguientes rangos: cuartil 1 (0 - 4.54mcg/dl), cuartil 2 (4.54 mcg/dl - 7.24 mcg/dl) y cuartil 3 (7.25mcg y más), siendo el cuartil 2, el que con más pacientes contaba (46%), ninguna de las pacientes alcanzó niveles concordantes con hiperprolactinemia (mayor de 25 mcg/dl), no se hallaron pacientes con hipotiroidismo, hipertiroidismo, y tres pacientes se identificaron con más de 6.5% de HA1C, de las cuales dos ya se conocían con diabetes mellitus y una entró a estudio de hiperglucemia.

Tabla 5. Niveles de prolactina categorizada

Prolactina categorizada (cuartiles)		
0 - 4.54	7	26.92%
4.55 - 7.24	12	46.15%
7.25 - >	7	26.92%

Gráfico 4. Niveles de prolactina alcanzados



En cuanto al análisis bi-variado, no se encontraron diferencias significativas al comparar la prolactina con hospitalizaciones previas con una $p=0.26$ (IC 95%), no hubo significancia estadística en cuanto a los síntomas iniciales de presentación, siendo las musculoesqueléticas las que menos valor de p ($p=0.261$) obtuvieron. No se encontró relación entre el tipo de manifestaciones encontradas y el número de agudizaciones en el último año (tabla 4).

En cuanto a la presencia de padecimientos crónico-degenerativos o endocrinológicos asociados a la hiperprolactinemia, no se encontró estadísticamente significativa. Al realizarse el análisis de la variable de antecedentes familiares de autoinmunidad, aquellas pacientes en las que el padre era el portador, se encontró una $p=0.03$, siendo de relevancia en esta etapa, no hallándose relación en cuanto al tipo de enfermedad autoinmune.

De acuerdo a la escala MEX SLEDAI no se encontró asociación de los niveles de prolactina y el tipo síntomas y hallazgos de laboratorio solicitados en dicha escala.

Tabla 6. Asociación de prolactina con características clínicas

Características	Prolactina cuartil 1 (0-4.54)	Prolactina cuartil 2 (4.55-11.274)	Prolactina cuartil 3 (11.275- >)	Valor de p
Femenino	7 (26.92%)	12 (46%)	7 (26.92%)	
Edad al Diagnóstico de LES				
Hospitalización por LES	6 (38%)	7 (44%)	3 (18.75%)	0.26
Núm. de veces Manifestación a la hospitalización				
Piel	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Músculo-esqueléticas	7 (37%)	8 (42%)	4 (21%)	0.261
Serosas	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	1
Neurológicas	7 (26.92%)	12 (46%)	7 (26.92%)	
Hematológicas	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	0.784
Renal	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Fiebre	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Agudizaciones de LES en el último año	3 (30%)	5 (50%)	2 (20%)	0.886
Núm. de veces Sitio de agudización				
Piel	1 (33.33%)	1 (33.33%)	1 (33.33%)	1
Músculo-esqueléticas	3 (27.27%)	5 (45.45%)	3 (27.27%)	1
Serosas	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Neurológicas	0	0	0	
Hematológicas	0	0	0	
Fiebre	0	0	0	
Renal	0	0	0	
Antecedentes personales patológicos				
Hipertensión Arterial Sistémica	4 (50%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0.297
Diabetes Mellitus	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0.129
Dislipidemia				
Hipertrigliceridemia	2 (33.33%)	1 (16.67%)	3 (50%)	0.257
hipercolesterolemia	3 (50%)	2 (33.33%)	1 (16.67%)	0.487
Antecedentes	4 (27.8%)	7 (50%)	3 (21.43%)	0.883

familiares de enfermedades autoinmunes				
Madre	3 (33.33%)	5 (55.56%)	1 (11.11%)	0.60
Padre	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0.033
Hermanos	1 (33.33%)	2 (67%)	0 (0%)	1
Puntaje alcanzado MEX SLEDAI				
< 9 puntos	7 (28%)	12 (48%)	6 (24%)	0.538
> 9 puntos	0 (0%)	0(0%)	1 (100%)	

Al análisis multivariado se utilizó la razón de momios para la prevalencia, como medida de asociación, sin embargo no se encontró significancia en las variables, al cruzar los niveles de prolactina obtenida en las pacientes con las variables estudiadas, únicamente a niveles de prolactina >11mcg/dl, se encontró una p =0.03 (Tabla 5).

Tabla 7. Razón de momios para la prevalencia

	Niveles de prolactina categorizada											
	0 - 4.54 mcg/dl				4.55 - 11.275 mcg/dl				11.276 mcg/dl - >			
	RM P	IC 95%		P	RM P	IC 95%		P	R M P	IC 95%		P
Hospitalización Previa												
Si	5.4	0.54	53.8	0.1	1.5	0.3	7.43	0.6	0.14	0.02	0.9	0.03
No	1				1				1			
Agudización en el último año												
Si	1.28	0.22	7.49	0.7	1.28	0.26	6.73	0.7	0.55	0.08	3.5	0.5
No	1				1				1			
Debut con manifestaciones hematológicas												
Si	0.89	0.076	10.3	0.9	1.2	0.14	10.12	0.8	0.88	0.07	10.3	0.9
No	1				1				1			
Antecedente de HAS												

Si	0.29	0.28	2.88	0.24	2.61	0.47	14.57	0.26	0.87	0.13	5.82	0.88
No	1				1				1			
Antecedente de Hipertrigliceridemia												
Si	1.5	0.21	10.83	0.7	1.22	0.2	7.59	0.8	0.47	0.045	4.89	0.5
No	1				1				1			

Se utilizaron además modelos de regresión lineal simple para la asociación de variables cuantitativas, comparando los niveles de prolactina con el puntaje MEX SLEDAI se obtuvo un $R^2=0.0103$, al realizarse la asociación de prolactina con el tiempo de evolución de LES, se encontró un $R^2 = 0.1916$ (gráficos 5 y 6).

Gráfico 5. Asociación de puntaje en escala MEX SLEDAI y niveles de prolactina por modelo de regresión lineal

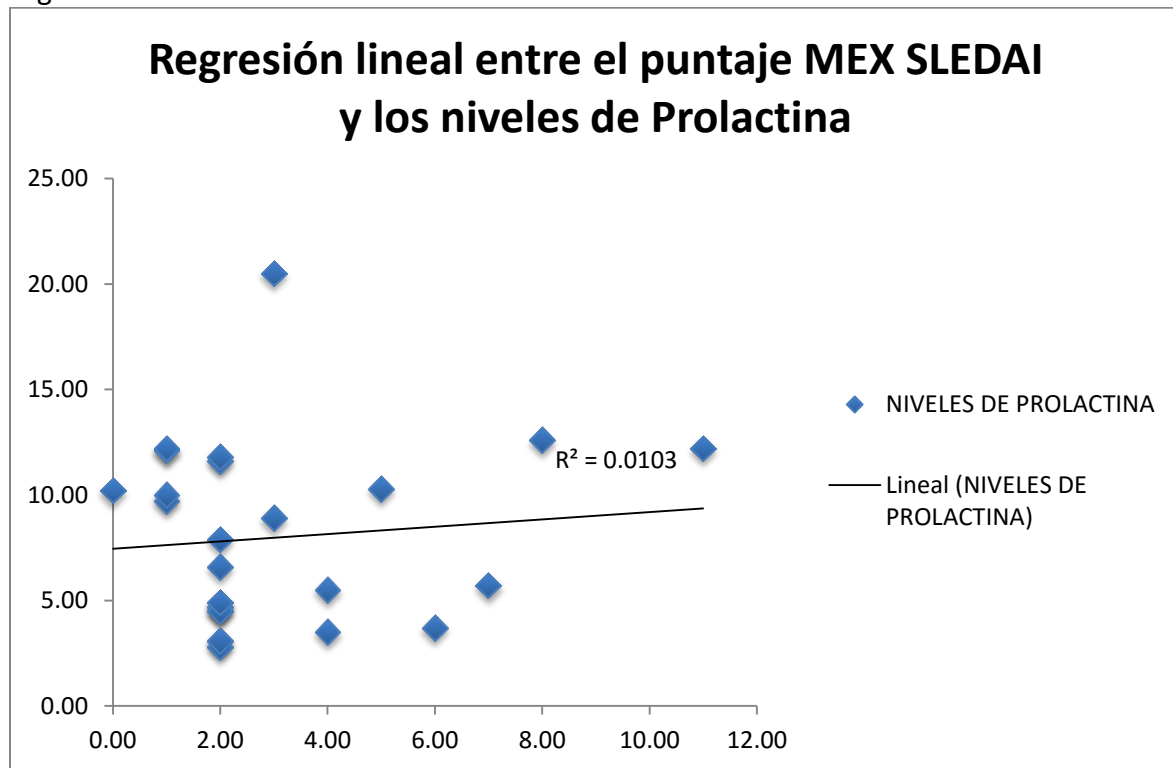
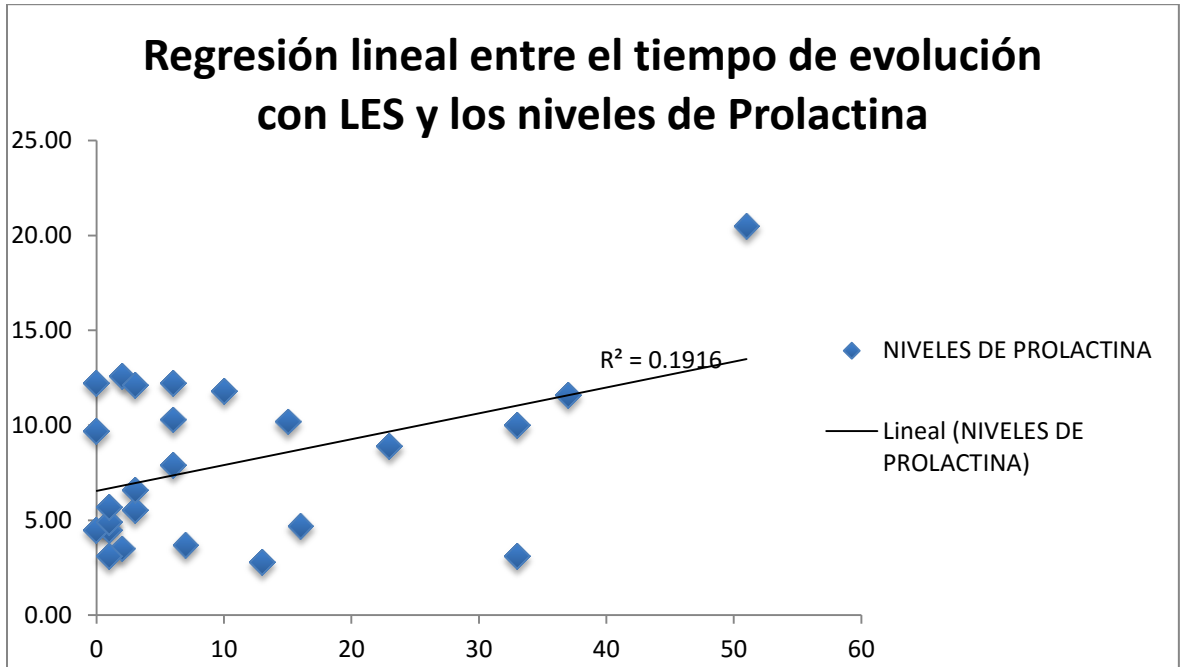


Gráfico 5. Asociación de tiempo de evolución de LES y niveles de prolactina por modelo de regresión lineal



9. DISCUSIÓN

Debido a las características de infraestructura y pacientes de este centro hospitalario, el presente protocolo, se realizó como parte de un estudio piloto, para demostrar si los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, son portadores de hiperprolactinemia, así como para describir las características de la población estudiada.

De acuerdo con el boletín epidemiológico, en México se reportó una prevalencia de LES de 0.06%, y la incidencia se ha estimado de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 habitantes/año. El LES suele comenzar entre los diecisiete a treinta y cinco años, con una relación mujer: hombre de 10:1, esta relación es menos marcada cuando la enfermedad inicia en edad pediátrica o después de los 60 años¹⁹. En la población estudiada, el promedio de edad fue de 41 años, resultando un poco mayor que la reportada.

La actividad del Lupus Eritematoso Sistémico se define como el grado de afección lúpica en cualquier momento dado, y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente. Para medir la actividad, las manifestaciones clínicas de LES pueden clasificarse en 3 niveles, menores, moderadas y graves.

Las manifestaciones menores son aquellas que, aun afectando a la calidad de vida del paciente, no suponen una amenaza para la vida y no producen un daño irreversible, o secuela relevante (fatiga, febrícula, artralgias o artritis intermitente, manifestaciones cutáneas, serositis leve), las manifestaciones moderadas (artritis persistente, deformante o erosiva, lesiones cutáneas graves, extensas o desfigurantes, serositis moderada, trombocitopenia moderada), se denomina forma grave de la enfermedad a la afección de órgano mayor, con peligro para la vida y potencial producción de daño crónico con disfunción orgánica importante (glomerulonefritis proliferativa clase III o IV, microangiopatía trombótica, neuropsiquiátrica grave; convulsiones, síndrome cerebral orgánico, vasculitis del sistema nervioso central, mielitis transversa, psicosis, etc., pulmonar (neumonitis lúpica y hemorragia alveolar), cardíacas y vasculares graves (hipertensión pulmonar, hipertensión portal, etc.), cutánea muy grave (lupus ampolloso, paniculitis lúpica desfigurante, etc.), citopenias graves.²⁰ La mayoría de nuestras pacientes, cursa con manifestaciones clínicas leves-moderadas, probablemente secundario a adecuado control y tratamiento de la enfermedad, también se debe considerar, el ser Hospital de segundo nivel de atención.

El antecedente patológico mayormente relacionado es la Hipertensión Arterial Sistémica, se ha descrito que el tratamiento con corticoides, inmunosupresores como la ciclosporina A o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), utilizados en el control de la sintomatología inflamatoria, son capaces de provocar, entre otras complicaciones, una elevación de la presión arterial (PA) o el empeoramiento de una hipertensión arterial (HTA) esencial ya existente²¹, además de la vasculitis con afección renal en enfermedades autoinmunitarias, en el caso de nuestras pacientes no se encontraron datos de daño renal concordante. Dentro de los fármacos más utilizados para el tratamiento de LES, los AINES producen retención de sodio, aumentan la respuesta vasoconstrictora de las hormonas presoras, antagonizan el efecto de otros fármacos antihipertensivos, inhiben la síntesis de prostaglandinas produciendo vasodilatación, disminuyendo el flujo renal y filtrado glomerular. Otro mecanismo asociado, es la interferencia con medicamentos antihipertensivos, se ha mencionado que el tratamiento con AINE reduce la eficacia antihipertensiva de diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y, en menor medida, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI)^{22, 23}.

Los corticoides y su actividad mineralocorticoide favorecen la retención de sal y agua, con la consiguiente elevación de las cifras de PA volumen dependiente²⁴. Se estima que al menos un 20% de los pacientes tratados con dosis altas de corticoides desarrollan hipertensión, este efecto es dosis dependiente, una dosis entre 80-200 mg/día es capaz de elevar la PAS unos 15 mmHg aproximadamente. La hipertensión inducida por corticoides es más probable que aparezca en población anciana y en pacientes con historia familiar de HTA esencial.²¹

Asimismo, es preciso destacar que la dosis de corticoides se correlaciona con la presencia de dislipidemia, otro factor de riesgo cardiovascular añadido que aumentará el proceso arterioescleroso en estos pacientes^{21, 25}. En algunos estudios, la cantidad de triglicéridos muestra un incremento en lupus activo y futuras enfermedades cardiovasculares²⁶. Es de mencionar que en el grupo de pacientes el diagnóstico de hipertrigliceridemia, se llevó a cabo en edades posteriores al diagnóstico de LES, en 4 de 6 pacientes.

En cuanto al puntaje alcanzado en el MEX SLEDAI como ya se mencionó, se encontró que 25 de las pacientes (96.15%) contaron con un puntaje en la escala de 9 o menos, demostrando baja actividad al momento de la entrevista y sólo una paciente con una calificación de 11 puntos debido a datos de actividad renal, realizándose seguimiento con exámenes de laboratorios, sin ser necesaria hospitalización ni cambio en terapéutica ya establecida. La escala MEX SLEDAI utilizada en este estudio evalúa la actividad de la enfermedad en los 10 días previos, e incluye 24 temas con manifestaciones específicas de 9 sistemas: neurológico, musculo esquelético, renal, mucocutáneo, general, corazón, respiratorio, vascular y hematológico.^{26, 27, 28, 29} Las manifestaciones de mayor presentación fueron las musculo esqueléticas, por lo que se clasifico como actividad moderada, al ser una unidad de segundo nivel de atención, se reciben pacientes con actividad leve-moderada, siendo enviadas a tercer nivel, los pacientes con actividad severa.

Para el estudio de prolactina se llevó a cabo la cuantificación de la misma por medio del método de quimioluminiscencia, utilizando como principio la emisión de radiación electromagnética (normalmente en la región del visible o del infrarrojo cercano) producida por una reacción química. Siendo una de sus limitaciones, la dependencia de la emisión quimioluminiscente de varios factores ambientales que deben ser controlados, la falta de selectividad, ya que un reactivo quimioluminiscente no se limita a un único analito, y finalmente, como ocurre en otros sistemas de detección en flujo, la emisión quimioluminiscente no es constante sino que varía con el tiempo (el flash de luz está compuesto de una señal que se produce tras la mezcla de los reactivos, alcanza un máximo y después cae hasta la línea de base), y este perfil de emisión frente al tiempo puede variar ampliamente³⁰. Durante el estudio se hizo cuantificación de niveles de prolactina por este método, obteniéndose los valores ya mencionados, sin embargo de lo anterior cabe destacar la presentación de la prolactina, ya que en la circulación se han encontrado tres principales formas moleculares: la prolactina monomérica, con peso molecular de 23 kDa, que es la forma predominante en suero y la de mayor actividad biológica; la prolactina big, con peso de 50 kDa y finalmente la prolactina big-big o macroprolactina, con peso molecular de 100 a 150 kDa³¹. Siendo las últimas dos las de actividad más reducida. En esta unidad hospitalaria no se cuenta con el equipo y material necesario para realizar la discriminación del peso molecular de la prolactina, por lo que durante el estudio, se hallaron pacientes con niveles de prolactina de hasta 20 mcg/dl, sin encontrarse en dichos pacientes puntaje de escala MEX SLEDAI elevados^{34, 35, 36, 37}.

Se utilizaron además modelos de regresión lineal simple para la asociación de variables cuantitativas, comparando los niveles de prolactina con el puntaje MEX SLEDAI se obtuvo un $R^2=0.0103$, no encontrándose un valor adecuado para dictar alguna variable causal de manera confiable. De igual manera al realizar el modelo de regresión lineal y comparar los niveles de prolactina con el tiempo de evolución de la enfermedad, no se encontraron resultados satisfactorios para realizar una asociación significativa.

10. PERSPECTIVAS

Debido a todo lo anterior, en este estudio no se encontraron pacientes con hiperprolactinemia, ni relación entre la variable independiente (niveles de prolactina) y la dependiente (actividad de Lupus Eritematoso Sistémico), sin embargo sugerimos tomar dicho resultado con reserva, debido a factores que pudieran limitar la veracidad de dicha información como son el tamaño muestral, el no contar con tecnología apropiada para la cuantificación y diferenciación del tipo de prolactina, así como el lugar en donde se realizó el estudio (unidad de segundo nivel), el cual no considera los casos con actividad severa de Lupus Eritematoso Sistémico, ya que estos son enviados a áreas de concentración en tercer nivel de atención. Consideramos que deberá de repetirse para obtener resultados más confiables, en un centro de mayor concentración, y de mayor actividad lúpica en las pacientes.

11. BIBLIOGRAFÍA

1) Ruiz-Domínguez R, Gonzales M, Hipotiroidismo e hiperprolactinemia en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. *sisbib unmsm edu*.2015;(agosto 2015).19 (2):47-49. Disponible en:

<http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v19n2/pdf/a04v19n2.pdf>

2) Glezer A, Belchior Paraiba D, Freire de Carvalho J, The prolactin role in systemic lupus erythematosus: where we are, *Rev Bras Reumatol*.2009 ;49(2):153-63. Disponible en:

http://www.scielo.br/pdf/rbr/v49n2/en_07.pdf

3) Jara L, La interacción inmunoneuroendocrina en enfermedades reumáticas autoinmunes: un nuevo desafío para el reumatólogo, *Reumatol Clin*. 2011;7(2):85–87. Disponible en:

<http://www.reumatologia.org.mx/index.php/widgetkit/publicaciones-de-colegiados/101-la-interaccion-inmuno-neuro-endocrina-en-enfermedades-reumaticas-autoinmunes>

4) Molina JF, Espinoza LR, Prolactina y Lupus Eritematoso Sistémico, *Act Méd Col*. 1995;20(2):95-99. Disponible en:

<http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/02-1995-07-Prolactina%20y%20lupus%20eritematoso.pdf>

5) Ledesma-Soto Y, Blanco-Favela F, Fuentes-Pananá E, Tesoro-Cruz E, Hernández González R, Arriaga-Pizano L et al. Increased levels of prolactin receptor expression correlate with the early onset of lupus symptoms and increased numbers of transitional-1 B cells after prolactin treatment. *BMC Immunol*;2012, 13(11):1-14

Disponible en:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2172/13/11#abs>

6) Méndez I, Cariño C, Díaz L, La prolactina en el sistema inmunológico: aspectos de síntesis y efectos biológicos, *Rev. Inv. Clín*. 2005. 57(3); 447-456.

Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000300009

7) Leach-Kemon K et al, La carga mundial de morbilidad: generar evidencia, orientar políticas: Edición Regional para América Latina y el Caribe (internet). 1ª Ed. Estados Unidos de América, (actualizado 13 dic 2012; citado 15 agosto 2015). Disponible en:

http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_LatinAmericaCaribbean/IHME_GBD_WorldBank_LatinAmericaCaribbean_FullReport_SPANISH.pdf

- 8) McMurray RW, Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(6); 995–1008. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576901000455>
- 9) Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, Rodríguez-Amado J, et al. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011; 86 (8);3-8. <http://www.jrheum.org/content/supplements/86/3.long>
- 10) Zonana Nacach A, Rodríguez Guzmán LM, Jiménez-Balderas FJ, Camargo Coronel A, Escobedo de la Peña J, Fraga A. Factores de riesgo relacionados con Lupus Eritematoso Sistémico en población mexicana, *Salud Pública Mex* 2002; Vol 44(3):213-218. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342002000300004&script=sci_arttext
- 11) Nucamendi Cervantes G, ¿Qué es el lupus eritematoso? (internet). 1ª ed. México.(actualizado 27 julio 2013; citado 5 agosto 2015). Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2013/semanas/sem30/pdf/edit3013.pdf>
- 12) *Lozano Ascencio R, Gómez Dantés H, Pelcastre Villafuerte B, Ruelas González MG, Montañez JC, Campuzano C, et al.* Carga de la Enfermedad en México 1990-2010: Nuevos resultados y desafíos. (internet). 1ª ed. México (actualizado diciembre de 2013; citado 22 agosto 2015). Disponible en: <http://www.insp.mx/produccion-editorial/novedades-editoriales/3551-carga-enfermedad-mexico.html>
- 13) McMurray RW, Keisler D, Walker SE. Hyperprolactinemia accelerates disease activity in the male NZB/W mouse model of SLE. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994. 71(3);338-343. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8200135>
- 14) Jara LJ, Zazueta B, Irigoyen L, Ortiz M, Bravo G, Fraga A. Prolactin (PRL) and interleukin 6 (IL-6) in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Clin Rheumatol*. 1998.17(2); 110-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9641506>
- 15) Qiu Qian, Liang Liuqin, Li Hao, Yuan Shiwen, Zhan Zhongping, Chen Dongying et al, The Effects of Bromocriptine on Preventing Postpartum Flare in Systemic Lupus Erythematosus Patients from South China, *J Immunol Res*. 2015. Vol 2015; 1-6. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2015/316965/>
- 16) Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002;1(6):360-4. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411065>

17) Pita Fernández S, Investigación: Determinación del tamaño muestral, Cad Aten Primaria 1996; 3: 138-14. Disponible en:

<http://www.fisterra.com/material/investiga/pearson/pearson.pdf>

18) Vera-Lastra O et al, Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment, J Rheumatol.2003; 30(10); 2140-6. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528507>

19) boletín epidemiológico, 2013;30(30):1.4

Disponible en:

<http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2013/semanas/sem30/pdf/edit3013.pdf>

20) Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. Disponible en:

<http://www.reumatologiaclinica.org/es/consenso-sociedad-espanola-reumatologia-sobre/articulo/S1699258X13000922/>

21) Sierra Benito C. Hipertensión arterial en las enfermedades autoinmunes y sistémicas, Hipertensión 2005;22(1):21-31

22) Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993;153:477-84.

23) Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gardick L, Fletcher C, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. Hypertension 2000;36:461-5

24) Walker BR, Edwards CRW. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralcorticoid excess. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:359-77

25) Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbbidi.unam.mx:8080/pmc/articles/PMC4726910/pdf/br-04-01-0068.pdf>

26) Yuan J, Li L, Wang Z, Song W and Zhang Z, Dyslipidemia in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and B-type natriuretic peptide levels, BIOMEDICAL REPORTS 4: 68-72, 2016BIOMEDICAL REPORTS 4: 68-72, 2016

- 27) Castrejón I, Tani C, Jolly M, Huang M, Mosca M, Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care, *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl. 85): S85-S95.
- 28) Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D: Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-8
- 29) Gladman DD, Goldsmith Ch, Urowitz MB et al.: Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. *J Rheumatol* 1994; 21: 1468-71
- 30) Chang E, Abrahamowicz M, Ferland D, Fortin PR: Comparison of the responsiveness of lupus disease activity measures to changes in systemic lupus erythematosus activity relevant to patients and physicians. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 488-97
- 31) García-Campaña, Am., Baeyens Wrg; Zhang X; Alés F, Gámiz I, Quimioluminiscencia: una interesante alternativa para la detección analítica en sistemas de flujo, *Ars Pharmaceutica*, 42:1; 81-107, 2001
- 32) Sandoval C, González B, Cheng S, Esquenazi Y, Mercado M, Identificación de macroprolactinemia en pacientes con hiperprolactinemia, *Ginecol Obstet Mex* 2007;75(8):459-64
- 33) Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995;16:354-69.
- 34) Rodríguez Fernández I, Santana Pérez F, Cabrera Martínez V, Torres Moya R, Asociación de la prolactina inmunorreactiva y su bioactividad con el lupus eritematoso sistémico, *revista de endocrinología*, 2009;20:15-24. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol20_2_09/end03209.htm
- 35) Kramer CK, Taurino TF, Oliveira MC. Interrelación entre hiperprolactinemia, enfermedades reumáticas autoinmunes y anticuerpos antitiroideos. *Archivos Brasileños de Endocrinología y Metabolismo*. 2002;46:S10-S12.
- 36) Roald Gómez-Pérez; Rosa Roa; Lilia Uzcátegui, Prolactina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico, *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* v.1 n.2 Mérida jun. 2003. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102003000200005
- 37) Leños-Miranda A., Pascoe-Lira D., Chávez-Rueda K., Blanco-Favela F. Antiprolactin Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 2001; 28: 1546-1553.

38) Pacilio M., Migliaresi S., Meli R., Ambrosone L., Bigliardo B., Di Carlo R. Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus association with disease activity. *J Rheumatol* 2001; 28: 2216-2221.

12.ANEXOS

Escala de medición de actividad MEX-SLEDAI

Calificación	Descriptor	Definición
(8) Trastorno neurológico	Psicosis	*Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.
	Evento Vascular Cerebral	*Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
	Convulsiones	*De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome orgánico cerebral	* Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.
(8) Trastorno renal		* Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL.
(4) Vasculitis		*Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de dedos, infarto perungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
(3) Hemólisis / Trombopenia		Hb<12 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3 %. < 100.000 plaquetas, no debida a drogas u otras causas
(3) Miositis		* Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.
(2) Artritis		* Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular
(2) Afección cutánea		* Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.
(2) Serositis		* Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. * Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra abdominales).
(1) Fiebre. Fatiga		* Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso * Fatiga inexplicable
(1) Leucopenia.Linfopenia		* Leucocitos < 4 000 x mm3, no secundario al uso de drogas * Linfocitos < 1200 x mm3 no secundario al uso de drogas.
Puntaje total del Índice Mex-SLEDAI: LES activo > de		9: cuando el médico evalúa al paciente 7: cuando el médico evalúa la historia clínica