



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**NIVELES DE PROLACTINA SÉRICA COMPARANDO PACIENTES CON Y SIN
SÍNDROME AUTOINMUNE/AUTOINFLAMATORIO INDUCIDO POR ADYUVANTES
(ASIA) CON PRÓTESIS MAMARIAS Y ACEITES MINERALES EN PACIENTES DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN LA RAZA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. OSMAR FABIAN ALBORES ARIAS

ASESOR DE TESIS:

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Ciudad de México

2023



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dr. Osmar Fabian Albores Arias

Médico residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

No. De Registro R-2022-3501-185

ÍNDICE.

CARÁTULA	1
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
INDICE	3
RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES	6
MATERIAL Y MÉTODO	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXOS	28

RESUMEN

Título: Niveles de prolactina sérica comparando pacientes con y sin síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) con prótesis mamarias y aceites minerales en pacientes del hospital de especialidades del CMN la raza". **Objetivo:** Comparar niveles de prolactina sérica en pacientes con y sin ASIA por implantes mamarios y aceites minerales. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de investigación de tipo transversal, observacional, retrospectivo, de casos y controles. Se seleccionaron pacientes con ASIA, portadores de implantes mamarios y aceites minerales que contaban con mediciones de prolactina sérica, se incluyeron 88 pacientes. Se empleó estadística descriptiva con medias y desviación estándar, mediana y rango intercuartilo, frecuencias y porcentajes, se utilizó la prueba de Chi cuadrada y U de Mann Whitney. **Resultados:** Se estudiaron 88 pacientes, con tiempo de exposición al adyuvante mínimo de 1 año, máximo de 47 años, y una media de 13 años, 85 pacientes del sexo femenino (96.6%), y 3 pacientes del sexo masculino (3.4%). Se analizaron las variables cualitativas mediante la prueba de Chi cuadrada de Pearson, obteniendo una p de 0.011, comparando ambos grupos la mediana de prolactina en pacientes con ASIA fue 14.57 mg/dL y en pacientes sin ASIA 8.02 mg/dL, demostrando una elevación mayor en pacientes del grupo ASIA. **Conclusiones:** Se encontró elevación leve a moderada de prolactina en pacientes con ASIA comparados con pacientes sin ASIA, así como una relación entre la presentación de otras enfermedades reumatológicas y anticuerpos positivos. **Palabras Clave:** ASIA, prolactina, adyuvantes, criterios de Shoenfeld, implante mamario, aceites minerales.

ABSTRACT

Title: Serum prolactin levels comparing patients with and without autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) with breast prostheses and mineral oils in patients of the CMN La Raza Specialty Hospital.

Objective: To compare serum prolactin levels in patients with and without ASIA due to breast implants and mineral oils.

Material and methods: An cross-sectional, observational, retrospective, case-control research study was carried out. Patients with ASIA, carriers of breast implants and mineral oils who had serum prolactin detection were selected, 88 patients were included. Descriptive statistics were used with means and standard deviation, median and interquartile range, frequencies and percentages, the Chi square and Mann Whitney U test were obtained.

Results: 88 patients were studied, with a minimum exposure time of 1 year, a maximum of 47 years, and an average of 13 years, 85 female patients (96.6%), and 3 male patients (3.4%). Qualitative variables are analyzed using Pearson's Chi-square test, obtaining a p of 0.011, comparing both groups the median prolactin in patients with ASIA was 14.57 mg/dL and in patients without ASIA 8.02 mg/dL. demonstrating a greater elevation in patients of the ASIA group.

Conclusions: A mild to moderate elevation of prolactin was found in patients with ASIA compared with patients without ASIA, as well as a relationship between the presentation of other rheumatic diseases and positive tests.

Keywords: ASIA, prolactin, adjuvants, Shoenfeld criteria, breast implant, mineral oils.

ANTECEDENTES

El término síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) se acuñó por primera vez en 2011 con el objetivo de codificar un número creciente de trastornos caracterizados por alteraciones inmunitarias innatas y adaptativas, después de la exposición al adyuvante. (1)

Un adyuvante (del verbo latino “adiuvare”, que tiene el significado de “ayudar, asistir”) es una sustancia inmunológica o farmacológica o grupo de sustancias que pueden añadirse a un determinado agente para mejorar su efecto en términos de eficacia, efectividad y potencia. Diferentes mecanismos subyacentes han sido hipotetizados a la acción del adyuvante, incluida la estimulación del sistema inmunitario (innato y respuesta adaptativa): esto generalmente resulta en disminuir la cantidad necesaria del agente y puede reducir potencialmente la frecuencia del número necesario de intervenciones terapéuticas. Los adyuvantes se pueden encontrar comúnmente en vacunas, productos de inmunización, aceites minerales, cosméticos, implantes mamarios de silicona y otros dispositivos terapéuticos/médicos, siendo generalmente seguros y efectivos. Sin embargo, en una pequeña parte de sujetos genéticamente susceptibles y predispuestos, la administración de adyuvantes puede conducir al desarrollo de efectos secundarios graves, debido a la activación de cascadas autoinmunes y vías, al alterar/perturbar el equilibrio inmunológico del huésped, promoviendo la activación policlonal de linfocitos B, por mimetismo molecular u otro mecanismo etiopatogénico similar. (2)

Es necesario que existan factores ambientales externos (agentes infecciosos, polvo, vacunas, etc.) u otros agentes coadyuvantes que desencadenen la actividad inmunitaria (polvo, silicona, sales de aluminio, etc.) colaborando con estos antecedentes favorables determinados genéticamente para promover el inicio de la enfermedad.(3)

Este síndrome incorpora cinco condiciones inmunomediadas inducidas por la exposición a agentes con características adyuvantes. Estas condiciones son las siguientes: los fenómenos posteriores a la vacunación, el síndrome de miofascitis macrofágica (MMF), ambos muy probablemente inducidos por hidróxido de

aluminio que actúa como adyuvante, el síndrome de la Guerra del Golfo (GWS) probablemente inducido por escualeno, siliconosis y el síndrome del edificio enfermo (SBS). Todas estas condiciones comparten clínica similar manifestaciones que incluyen mialgia, miositis, artralgia, manifestaciones neurológicas, sequedad de boca y alteraciones cognitivas, fiebre y síndrome de fatiga crónica (SFC). A pesar de que el SFC puede ser inducida por muchos y diversos agentes sustitutos como adyuvantes incluyendo infecciones, vacunas y otros, se encontró recientemente que la respuesta al metabolito celular es homogénea. (4)

Los adyuvantes aumentan las respuestas inmunitarias innatas al imitar moléculas conservadas evolutivamente, proteínas de paredes bacterianas o residuos de ADN-CpG no metilados y mediante la unión a receptores tipo Toll (TLR), y refuerzan las actividades de presentación de antígenos células. Así, los adyuvantes provocan reacciones locales a los antígenos, con mayor liberación de citocinas inflamatorias de linfocitos T helper y mastocitos. Además, los agentes microbianos, junto con otros adyuvantes, puede inducir enfermedades inmunomediadas a través de una variedad de mecanismos. La contribución del TLR en este contexto se ha identificado recientemente. Diferentes moléculas bacterianas pueden activar varios TLR principalmente 1, 4, 5, 7 y 9. La expresión de TLR en diferentes células y la diafonía activa que muestran las células presentadoras de antígenos y las células B con células T puede explicar por qué estos receptores están ahora aceptado como vínculo entre la inmunidad adaptativa y la innata. La interacción entre biomateriales u otros adyuvantes y oligomerización de nucleótidos receptores similares a dominios, incluido el inflammasoma NALP3 también ha sido reportado. Otros mecanismos inmunológicos propuestos relacionados con los efectos adyuvantes son (i) la inducción de liberación de antígenos, lo que aumenta la producción de anticuerpos y conduce a una exposición más prolongada en APC; (ii) la conversión de antígenos solubles a una forma de partículas, lo que facilita su fagocitosis por células presentadoras de antígenos, y (iii) el incremento de las reacciones inflamatorias locales con mayor inducción de citocinas proinflamatorias. (5)

En 2011 Shoefeld presentó y sugirió criterios para la caracterización del

síndrome, como criterios mayores:

- 1.- Exposición a un estímulo externo (Infección, vacuna, silicona, adyuvante) antes de las manifestaciones clínicas.
- 2.- La aparición de manifestaciones clínicas "típicas": - Mialgia, miositis o debilidad muscular, - Artralgia y/o artritis, - Fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño. - Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización), - Deterioro cognitivo, pérdida de memoria, - Pirexia, boca seca.
- 3.- La eliminación del agente incitador induce una mejoría.
- 4.- Biopsia típica de los órganos afectados.

Criterios menores:

- 1.- La aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al presunto adyuvante,
- 2.- Otras manifestaciones clínicas (es decir, síndrome de intestino irritable.),
- 3.- HLA específico (es decir, HLA DRB1, HLA DQB1).
- 4.- Desarrollo de una enfermedad autoinmune (es decir, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica). (6)

Se han realizado diversos estudios para determinar marcadores de este síndrome, generalmente, los niveles de PCR son normales. Sin embargo, los niveles de la enzima convertidora de angiotensina y del receptor de interleucina-2 soluble están elevados hasta en el 50% de los pacientes. Los anticuerpos antinucleares están presentes en el 20% de los pacientes, mientras que varios otros anticuerpos como SSA/SSB, anti-dsDNA, anti-Scl-70, anti-polimerasa III, anti-cardiolipina, anticuerpos anti-CCP, factor reumatoide IgM, ANCA , y/o se pueden encontrar crioglobulinas, aunque con menor frecuencia, además, se han descrito anticuerpos anti-polímero, pero su valor diagnóstico es actualmente incierto, La insuficiencia y/o deficiencia de vitamina D es un hallazgo frecuente, y entre el 20 y el 50 % de los pacientes tienen niveles reducidos de IgG y/o subclases de IgG. Debido a la activación inmunitaria inducida por la silicona, las pacientes con implantes mamarios pueden desarrollar ASIA, alergias, autoanticuerpos, enfermedades autoinmunes, deficiencias de IgG y/o subclases de IgG y, finalmente, linfomas. (7) Una de las posibles complicaciones relacionadas al uso de implantes es el linfoma anaplásico de células grandes, en

una revisión sistemática realizada por Torres et al menciona que se trata de un infrecuente subtipo de linfoma no-Hodgkin de células T que se desarrolla alrededor de la cápsula periprotésica y en el fluido que rodea al implante y que por lo general se trata con éxito mediante la retirada del implante con capsulectomía completa. Con respecto al material protésico, de 122 casos encontraron que 27 pacientes (22.13%) fueron portadoras de más de un dispositivo debido a múltiples recambios, mientras que las 95 restantes (77.8%) sólo llevaron uno. El material contenido en las prótesis no se especificó en 16 casos (13.1%), en 74 casos (60.7%) fue silicona y en 29 casos (23.8%) suero salino. En 3 casos (2.5%) se sabe que se utilizaron implantes tanto de suero como de silicona. (8)

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica descubierta hace más de ochenta años como un factor pituitario que estimula el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia en conejos. Uno de los aspectos más controvertidos y enigmáticos de la biología de la PRL está relacionado con su papel en la regulación de las respuestas inmunitarias y la inflamación autoinmune. De hecho, una pléthora de estudios desde finales de los años 70 ha documentado la capacidad de la PRL para estimular la proliferación y la actividad inflamatoria de las células inmunitarias. Esta notable cantidad de trabajo, junto con varios informes que describen la hiperprolactinemia en los trastornos autoinmunes, ha sentado las bases para la creencia general de que la PRL es un factor perjudicial en la autoinmunidad y ha llevado a investigar tanto en modelos preclínicos como en estudios clínicos si el agotamiento de la PRL por acción farmacológica los tratamientos podrían mejorar el curso clínico de las enfermedades autoinmunes. La relevancia de la PRL en el sistema inmunitario (y en consecuencia en la autoinmunidad) se ha revalorizado en la última década, ya que no se han identificado déficits inmunitarios evidentes en modelos de ratón deficientes en PRL y receptor de PRL (PRLR). La interpretación del efecto de la PRL en la patología autoinmune se ha complicado aún más ya que un número creciente de estudios ha descubierto que la PRL está inesperadamente dotada de propiedades regenerativas para varios tejidos, incluido el sistema nervioso central y el hueso y el cartílago.(9) La hiperprolactinemia se ha asociado con diversas enfermedades

autoinmunes. enfermedades, particularmente lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. (10)

Existen otras causas de hiperprolactinemia, entre ellas: 1.- Fisiológicas: actividad sexual, ejercicio, lactancia, embarazo y estrés, 2.- Patológicas: lesiones en pituitaria (granulomas, infiltración, radiación, quiste de Rathke, tumores: craneofaringioma, germinoma, metástasis hipotalámicas, meningioma), Hipofisarias: acromegalia, hipofisitis linfocítica o tumor paraselar, macroadenoma, prolactinoma, cirugía y traumatismo. 3.- Causas sistémicas: lesiones en el tórax: trauma neurogénico de la pared torácica, cirugía de la caja torácica, herpes zoster, enfermedad renal crónica, cirrosis, radiación craneal, epilepsia, síndrome de ovario poliquístico, pseudocirosis. 4.- Farmacológicas: anestésicos, anticonvulsivos, antidepresivos, antihistamínicos, antihipertensivos, agonistas colinérgicos, bloqueadores de receptores de dopamina, inhibidores de la síntesis de dopamina, estrógenos, neurolepticos, antipsicóticos, opiáceos y antagonistas opiáceos. (11)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de investigación de tipo transversal, observacional, retrospectivo. Se contó con grupo control dado por los pacientes que no presentaban ASIA, por lo que se trató de un estudio de casos y controles. El objetivo principal del estudio fue comparar los niveles de prolactina sérica en pacientes con y sin síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes por implantes mamarios y aceites minerales que acudieron a valoración a la UMAE-Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza “Antonio Fraga Mouret” en el periodo comprendido del 01 de enero del 2015 al 15 de enero del 2023. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de ASIA o portadores de implantes mamarios y aceites minerales que contaban con mediciones de prolactina sérica, mayores de 18 años, se realizó el cálculo de la muestra por diferencia de proporciones, incluyendo un total de 88 pacientes.

Se realizó revisión exhaustiva de expedientes en la búsqueda de datos como la edad, adyuvante del cual eran portadores, así como las manifestaciones clínicas de ASIA, buscando aquellos pacientes que cumplían criterios para ASIA y quienes no los cumplían, reuniendo 2 grupos, tiempo de exposición al adyuvante, VSG, PCR, anticuerpos positivos, se excluyeron pacientes que no contaban con prolactina sérica ni expediente clínico completo, así como aquellos que cursaran con enfermedades o medicación habitual que elevaran la prolactina. Se empleó estadística descriptiva con medias y desviación estándar, mediana y rango intercuartilo, frecuencias y porcentajes, realizando tablas y gráficos para presentar la información, se utilizó la prueba de Chi cuadrada y U de Mann Whitney

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 88 pacientes portadores de implantes mamarios y aceites minerales, con una edad mínima de 30 años y máxima de 83 años, con una media de 51 años, un tiempo de exposición al adyuvante mínimo de 1 año, máximo de 47 años, y una media de 13 años, un total de 85 pacientes del sexo femenino (96.6%), y un total de 3 paciente del sexo masculino (3.4%).

Los 88 pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: 50 cumplían criterios para ASIA (56.8%), 38 no cumplían criterios para ASIA (43.2%), teniendo así, mas de 30 pacientes en cada grupo. De los pacientes sin criterios para ASIA 100% eran portadores de implantes mamarios. De los pacientes con criterios para ASIA, 32 usaron aceite mineral como adyuvante (64%) y 18 uso de implantes mamarios (36%).

Se realizó el análisis de las variables cualitativas mediante la prueba de Chi cuadrada de Pearson, se calcularon frecuencias y porcentajes, y para las variables cuantitativas se realizó la prueba U de Mann-Whitney, se calculó la mediana y percentilas 25 y 75% para determinar los rangos intercuartiles, los cuales se presentan en la TABLA 1, indicando el valor de p para carada variable.

TABLA 1. Comparación de las características clínicas de pacientes con ASIA y sin ASIA

Variable	ASIA	No ASIA	Valor de P
Edad	50 (IQR 42-57)	49 (IQR 45-54)	0.189
Genero femenino	47 (55.3%)	38 (44.7%)	0.124
Tiempo de exposición a adyuvante	13 (IQR 8-22)	10 (IQR 3-18)	0.014*
Adyuvante			0.001*
Aceite mineral	32 (100%)	0	
Implante mamario	18 (32.1%)	38 (67.9%)	
Enfermedad reumatológica/autoinmune			0.186
Ninguna	33 (48.5%)	35 (51.5%)	
Artritis reumatoide	3(75%)	1 (25%)	
Hipotiroidismo primario	5 (83.3%)	1 (16.7%)	

Fibromialgia	4 (100%)	0 (0%)	
Lupus eritematoso sistémico	2 (66.7%)	1(33.3%)	
Esclerodermia	1 (100%)	0 (0%)	
Manifestaciones clínicas de ASIA			
Mialgias	45 (97.8%)	1 (2.2%)	0.001*
Miositis o debilidad muscular	19 (100%)	0 (10%)	0.001*
Artralgias y/o artritis	32 (97%)	1 (3%)	0.001*
Fatiga crónica	31 (96.9%)	1 (3.1%)	0.001*
Sueño no reparador o trastornos del sueño			
del sueño	22 (95.7%)	1 (4.3%)	0.001*
Manifestaciones neurológicas	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0.108
Deterioro cognitivo	5 (100%)	0 (0%)	0.045
Pérdida de memoria	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0.174
Pirexia	16 (94.1%)	1 (5.9%)	0.001*
Boca seca	6 (100%)	0 (0%)	0.029*
Prolactina sérica ng/mL	14.57 (IQR 8.77-20.30)	8.02(IQR 5.5-10.6)	0.011*
PCR mg/L	7.07(IQR 3.02-36.9)	12.44 (IQR 5.78-48)	0.458
VSG mm/hra	22 (IQT 17-32)	9 (8-20)	0.023*

Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

En la TABLA 1. Se observa para la variable prolactina una p de 0.011, siendo esta significativa, comparando ambos grupos la mediana de pacientes con ASIA fue 14.57 y en pacientes sin ASIA 8.02, demostrando una elevación mayor en pacientes del grupo ASIA, si bien no por encima del rango de referencia como se demuestra en la TABLA 2.

Se analizó la frecuencia de la variable prolactina sérica definiéndola como elevada o normal, asignando como rango elevado el límite superior de los valores de referencia del laboratorio central del Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret” en hombres de 17 ng/mL y en mujeres 25 ng/mL, los resultados se resumen en la TABLA 2, en donde se observa que 8 pacientes

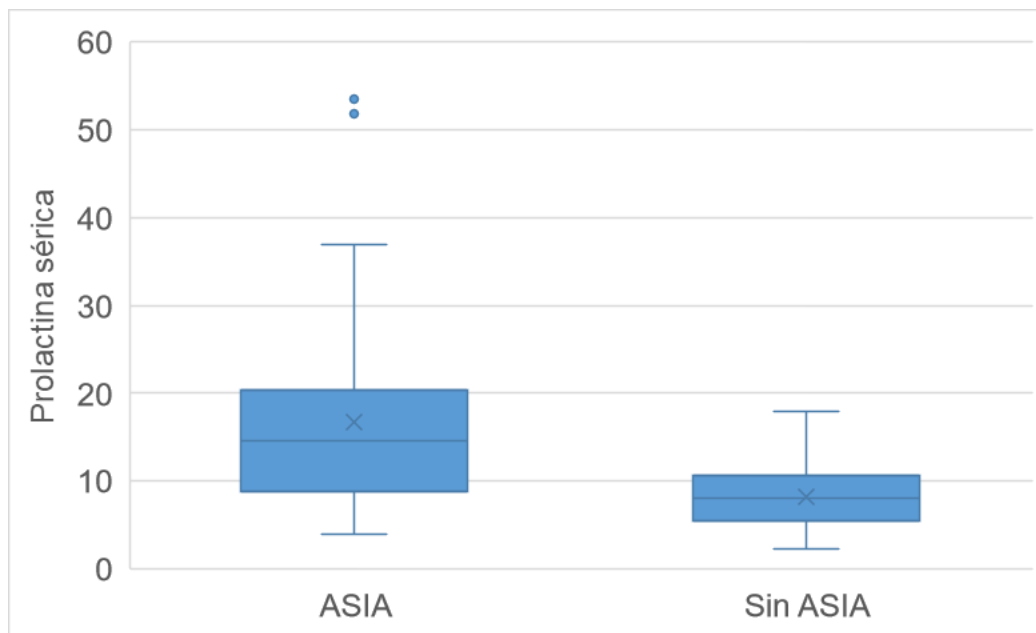
del grupo con ASIA (16%) se encontró elevación de prolactina por encima del rango de referencia, y normal en 42 pacientes (84%).

TABLA 2. Frecuencia de prolactina por encima del valor de referencia en pacientes con ASIA y sin ASIA

	Prolactina sérica	Frecuencia	Porcentaje
ASIA	Elevada	8	16%
	Normal	42	84%
	Total	50	100%
No ASIA	Elevada	0	0%
	Normal	38	100%
	Total	38	100%

Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

GRAFICO 1. Diagrama que muestra la elevación de prolactina sérica en pacientes con ASIA y sin ASIA

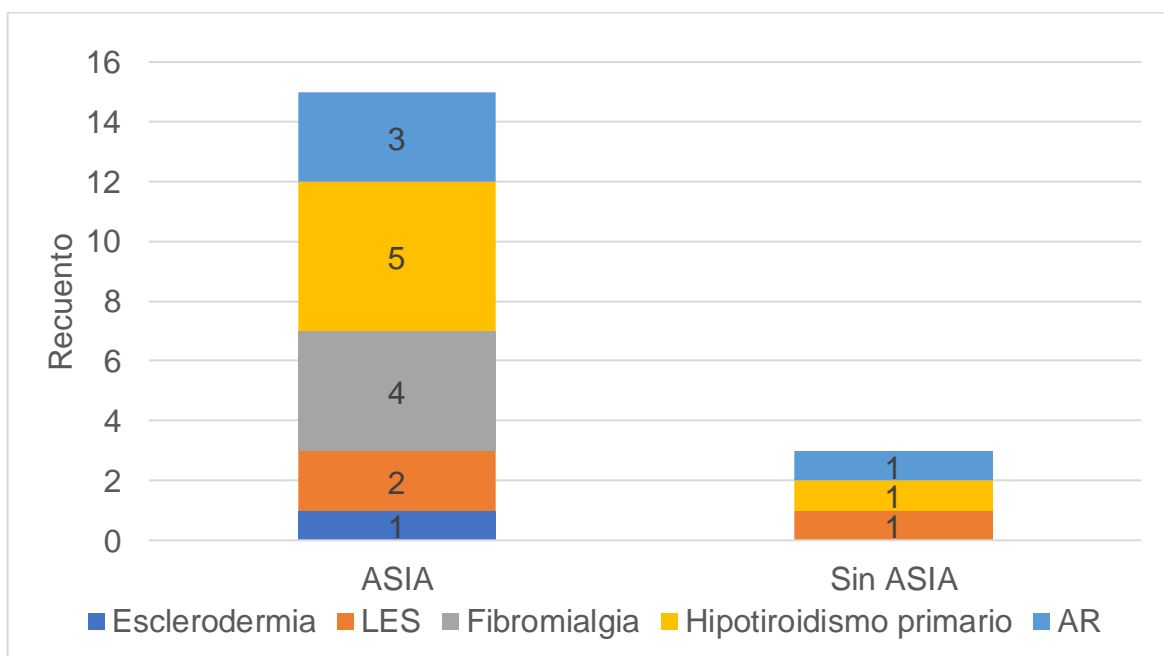


Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

En el GRAFICO 1. Se muestran esquemáticamente los niveles de prolactina sérica en pacientes con ASIA y sin ASIA, demostrando una elevación leve en la prolactina sérica, la cual muestra que la mediana de ambos no supera el rango

superior del límite de referencia del laboratorio central y tiende a tener una elevación leve con respecto a los pacientes sin ASIA. Se observan 2 valores fuera del extremo superior, los cuales corresponden a 2 casos de pacientes con ASIA con elevación por encima de los valores de referencia, siendo 53.5 ng/mL para el caso de un paciente portador de aceites minerales y esclerodermia y 51.8 ng/mL para el caso de un paciente portador de implante mamario sin otra enfermedad autoinmune, ambos casos no presentaron otra causa de elevación de los niveles de prolactina sérica.

GRAFICO 2. Número de pacientes con enfermedades reumatológicas en el grupo ASIA y sin ASIA.



LES: Lupus eritematoso sistémico, AR: Artritis reumatoide.

Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

Se encontró que en el grupo ASIA se presentaban más enfermedades autoinmunes asociadas, siendo menor en el grupo sin ASIA, el grupo ASIA presentó 5 pacientes con hipotiroidismo primario representando 83.3% de los pacientes con hipotiroidismo primario en la población estudiada, seguida de fibromialgia, presentándose 4 casos en el grupo ASIA, representando el 100% de los casos de la población, seguida de artritis reumatoide (3 pacientes, 75% de los casos con artritis reumatoide), Lupus eritematoso sistémico (2 pacientes, 66.7%

de los casos con LES), esclerodermia (1 paciente, 100% de los casos con esclerodermia). En el grupo sin ASIA la frecuencia fue menor, sin presentar pacientes con fibromialgia.

Tabla 3. Frecuencia de los anticuerpos presentes en pacientes con ASIA y sin ASIA.

Anticuerpos	ASIA	Sin ASIA
Ninguno	31	32
ANA	11	2
FR	4	3
Anti CCP	2	0
Anti receptor TSH	1	0
Antitiroglobulina	1	0
Anti Ro	2	0
Anti La	1	0
Anti DNA	3	1
Anti RNP	1	1
Anti Sci70	1	0

Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

Los pacientes en el grupo ASIA presentaron mayor cantidad de anticuerpos, siendo los ANA los mas frecuentes, siguiéndole el factor reumatoide y anti DNA.

Tabla 4. Frecuencia del número de síntomas de ASIA que presentaron los pacientes en relación a su elevación por arriba del valor de referencia y dentro del valor de referencia.

No. de síntomas	Prolactina sérica		Prolactina sérica	
	Por arriba del valor de referencia		Dentro del valor de referencia	
	Frecuencia de pacientes	Porcentaje	Frecuencia de pacientes	Porcentaje
0	0	0.00%	39	100.00%
1	2	66.67%	1	33.33%

2	0	0.00%	10	100.00%
3	2	15.38%	11	84.62%
4	1	14.29%	6	85.71%
5	1	16.67%	5	83.33%
6	2	28.57%	5	71.43%
7	0	0.00%	3	100.00%
Total	8	10.00%	80	90.00%

Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

Se realizó la suma del número de síntomas de cada paciente de la población estudiada y se agruparon en frecuencias de acuerdo con el mismo, posteriormente se compararon los pacientes con prolactina por arriba del valor de referencia y dentro del rango de referencia, se realizó la prueba de Chi cuadrada con un $p=0.03$, 3 pacientes presentaron 7 síntomas de ASIA (100%), de los pacientes con una manifestación clínica, solo 2 presentaron elevación de prolactina por encima del valor de referencia (66.6%) y 1 dentro del rango de referencia (33.3%). Al comparar el porcentaje de pacientes con hiperprolactinemia de acuerdo con las diferentes manifestaciones clínicas del ASIA no encontramos que los pacientes con elevación de prolactina sérica por arriba del valor de referencia tengan mayor cantidad de síntomas comparados a los pacientes con prolactina en rangos de normalidad.

Se separaron los datos de pacientes portadores de aceites minerales e implantes mamarios que cumplían criterios para ASIA y se compararon con la totalidad de los pacientes sin criterios para ASIA los cuales eran portadores de implantes mamarios, cabe destacar que los pacientes portadores de aceites minerales no se presentan al hospital de especialidades a consulta regular si se encuentran asintomáticos ya que únicamente los portadores de implantes acuden a seguimiento por otras patologías o seguimiento post quirurgico. Se realizó el análisis de las variables cualitativas mediante la prueba de Chi cuadrada de Pearson, se calcularon frecuencias y porcentajes, y para las variables cuantitativas se realizó la prueba U de Mann Whitney, se calculó la mediana y percentilas 25 y 75% para determinar los rangos intercuartiles, los cuales se presentan en la TABLA 5 y 6, indicando el valor de p para cada variable.

TABLA 5. Comparación de las características clínicas de pacientes con ASIA portadores de aceites minerales y pacientes sin ASIA

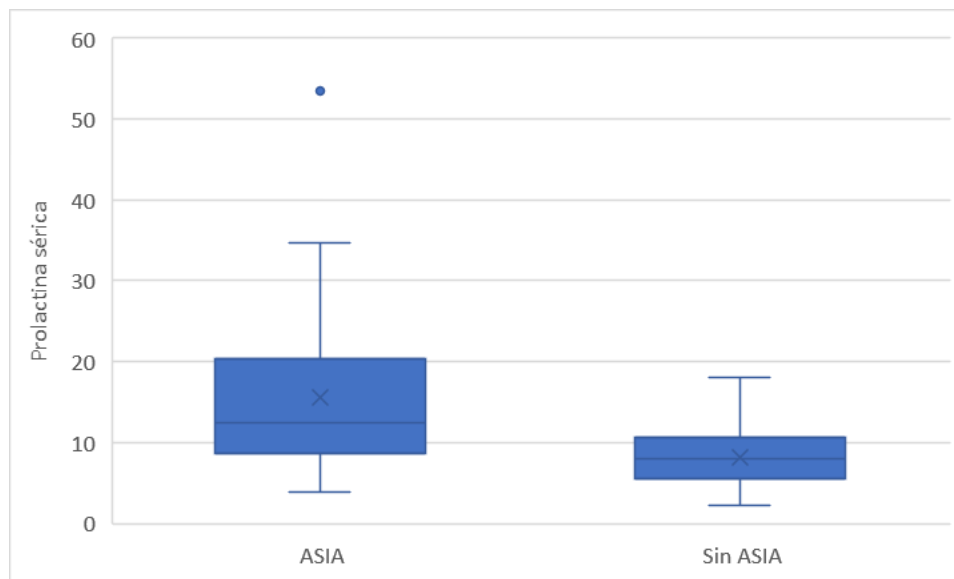
Variable	ASIA	No ASIA	Valor de P
Edad	56 (IQR 41-60)	49 (IQR 45-54)	0.2
Genero femenino	30 (44.1%)	38 (55.9%)	0.118
Tiempo de exposición a adyuvante	17 (IQR 10-24)	10 (IQR 3-18)	0.071
Adyuvante			0.001*
Aceite mineral	32 (100%)	0	
Implante mamario		0 38 (100%)	
Enfermedad reumatológica/autoinmune			0.106
Ninguna	22 (38.6%)	35 (61.4%)	
Artritis reumatoide	1(50%)	1 (50%)	
Hipotiroidismo primario	4 (80%)	1 (20%)	
Fibromialgia	3 (100%)	0 (0%)	
Lupus eritematoso sistémico	2 (66.7%)	1(33.3%)	
Esclerodermia	0 (0%)	0 (0%)	
Manifestaciones clínicas de ASIA			
Mialgias	28 (96.6%)	1 (3.4%)	0.001*
Miositis o debilidad muscular	14 (100%)	0 (10%)	0.001*
Artralgias y/o artritis	21 (95.5%)	1 (4.5%)	0.001*
Fatiga crónica	26 (96.3%)	1 (3.7%)	0.001*
Sueño no reparador o trastornos del sueño	17 (94.4%)	1 (5.6%)	0.001*
Manifestaciones neurológicas	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.554
Deterioro cognitivo	5 (100%)	0 (0%)	0.011*
Pérdida de memoria	4 (80%)	1 (20%)	2.551
Pirexia	14 (93.3%)	1 (6.7%)	17.444
Boca seca	4 (100%)	0 (0%)	0.027*
Prolactina sérica ng/mL	12.38 (IQR 8.73-20.30)	8.02(IQR 5.5-10.6)	0.001*
PCR mg/L	15.60(IQR 4.29-40.50)	12.44 (IQR 5.78-48)	0.001*

VSG mm/hra	22 (IQT 17-32)	9 (IQT 8-20)	0.141
------------	----------------	--------------	-------

Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

En la Tabla 5 se comparan las características clínicas de pacientes con ASIA portadores de aceites minerales y pacientes sin ASIA, encontrando las variables de síntomas significativas, con una p menor de 0.05, asimismo la variable prolactina sérica muestra una elevación mayor en comparación con el grupo sin ASIA, con una media de 12.38 en el grupo ASIA y 8.02 en el grupo no ASIA, por lo tanto se observa una elevación leve a moderada de prolactina sérica, la cual se esquematiza en el grafico 3.

GRAFICO 3. Diagrama que muestra la elevación de prolactina sérica en pacientes portadores de aceites minerales con ASIA y pacientes sin criterios de ASIA



Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

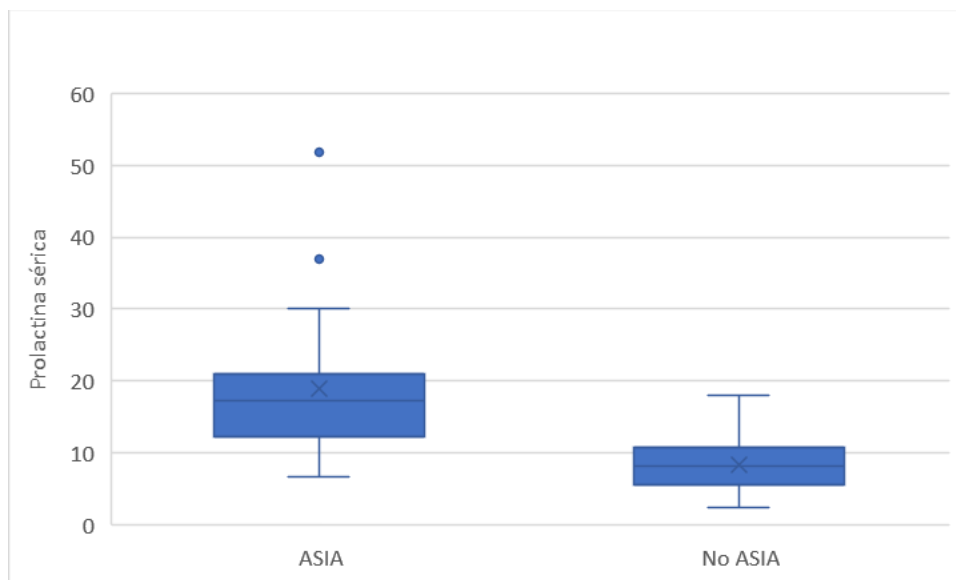
TABLA 6. Comparación de las características clínicas de pacientes con ASIA portadores de implantes mamarios y pacientes sin ASIA

Variable	ASIA	No ASIA	Valor de P
Edad	47 (IQR 42-54)	49 (IQR 45-54)	0.232
Género femenino	17 (30.9%)	38 (69.1%)	0.143
Tiempo de exposición a adyuvante	11 (IQR 6-20)	10 (IQR 3-18)	0.46
Adyuvante			
Aceite mineral		0	0
Implante mamario	18 (32.1%)	38 (67.9%)	
Enfermedad reumatológica/autoinmune			0.45
Ninguna	13 (27.1%)	35 (72.9%)	
Artritis reumatoide	2 (66.7%)	1 (33.33%)	
Hipotiroidismo primario	1 (80%)	1 (20%)	
Fibromialgia	1 (100%)	0 (0%)	
Lupus eritematoso sistémico		0 1(100%)	
Esclerodermia	1 (100%)	0 (0%)	
Manifestaciones clínicas de ASIA			
Mialgias	17 (94.4%)	1 (5.6%)	0.001*
Miositis o debilidad muscular	5 (100%)	0 (10%)	0.001*
Artralgias y/o artritis	11 (91.7%)	1 (8.3%)	0.001*
Fatiga crónica	5 (83.33%)	1 (16.7%)	0.004*
Sueño no reparador o trastornos del sueño	5 (83.33%)	1 (16.7%)	0.004*
Manifestaciones neurológicas	4 (80%)	1 (20%)	0.016*
Deterioro cognitivo		0	0
Pérdida de memoria	1 (50%)	1 (50%)	0.582
Pirexia	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.188
Boca seca	2 (100%)	0 (0%)	0.039*
Prolactina sérica ng/mL	17.3 (IQR 12.6-20.95)	8.02(IQR 5.5-10.6)	0.001*
PCR mg/L	4.03(IQR 1.33-20.50)	12.44 (IQR 5.78-48)	0.038 ⁰
VSG mm/hra	22 (IQT 17-22)	9 (IQT 8-20)	0.195

Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

En la TABLA 6 se realizó la comparación de pacientes portadores de implantes mamarios con ASIA y los pacientes sin ASIA, encontrando nuevamente elevación de prolactina sérica leve a moderada comparado al grupo sin ASIA, con una mediana de 17.3 ng/mL y 8.02 ng/dL respectivamente, con una p menor de 0.001, se esquematiza dicha relación en el GRÁFICO 4, en donde se observa nuevamente la relación entre la elevación leve a moderada de prolactina en pacientes con implantes mamarios, mostrando un comportamiento semejante al de pacientes portadores de aceites minerales.

GRAFICO 4. Diagrama que muestra la elevación de prolactina sérica en pacientes portadores de implantes mamarios con ASIA y pacientes sin ASIA



Fuente: Hospital de Especialidades del CMN La Raza “Antonio Fraga Mouret”

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró elevación leve de prolactina en los pacientes que cumplían criterios de ASIA comparados con los pacientes sin ASIA, no siendo esta por arriba del rango superior de referencia de nuestro laboratorio, pocos pacientes presentaron elevación por arriba del rango de referencia. Previamente se reconocía a la prolactina como una citocina que se produce en sitios extrapituitarios incluyendo neuronas, próstata, decidua, epitelio mamario, células endoteliales, células de la piel y células del sistema inmune, por lo tanto se reconoce su papel en la respuesta inmune, estudios demuestran que hay una asociación entre la hiperprolactinemia leve a moderada en lupus eritematosos sistémico, sin embargo aún hay controversia durante la enfermedad activa. (16) esta misma asociación ha sido descrita para otras enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto y esclerosis múltiple (17), este aumento se ha encontrado mayormente en mujeres, como bien lo describe Shoenfeld y Orbach en su artículo hiperprolactinemia y enfermedades autoinmunes (18), esto se debe a que la prolactina tiene un efecto inmunoestimulador principalmente la inhibición de la selección negativa de linfocitos B autorreactivos, esto podría ser importante por el papel de los agonistas de dopamina para disminuir la prolactina y su función en el sistema inmune. Hasta el momento no se ha encontrado relación entre la hiperprolactinemia y actividad de la enfermedad por lo que futuros estudios deberán abordar el tema de la actividad de la enfermedad. Por lo tanto, se podrá encontrar elevación leve de prolactina en pacientes con ASIA comparado a pacientes sin ASIA.

El porcentaje de pacientes en nuestra población que presentaron hiperprolactinemia por encima del rango superior de prolactina fue 16%, mayor que el porcentaje en la población general reportado por Miedany et al que fue del 3% (19). Los pacientes con ASIA presentaron también otras enfermedades autoinmunes que podrían estar relacionadas a la elevación de la prolactina, sin embargo, pacientes sin otras enfermedades autoinmunes también presentaron elevación de la prolactina en nuestro estudio por lo que consideramos ello no representó una variable de confusión en este estudio.

Al comparar el porcentaje de pacientes con hiperprolactinemia de acuerdo con las diferentes manifestaciones clínicas del ASIA no encontramos que los pacientes con elevación de prolactina sérica por arriba del valor de referencia tengan mayor cantidad de síntomas comparados a los pacientes con prolactina en rangos de normalidad, lo cual concuerda con los niveles de prolactina descritos en la literatura en relación al grado de actividad de la enfermedad, es decir, no hay relación entre la elevación de la prolactina con la actividad de la enfermedad como se ha observado para otras enfermedades autoinmunes si no más bien su elevación obedece a otros factores no relacionados con la actividad de la enfermedad, si autoinmunes, pero que al momento no se han descrito. Se realizó la comparación entre pacientes portadores implantes mamarios y ASIA y aquellos pacientes sin ASIA, y también pacientes portadores de aceites minerales y ASIA y pacientes sin ASIA, encontrando nuevamente la elevación leve de la prolactina tanto en el grupo con ASIA portador de aceites minerales como el portador de implantes mamarios cuando se comparan con los pacientes sin ASIA.

CONCLUSIONES

Se encontró elevación leve a moderada de la prolactina en pacientes con ASIA comparados con pacientes sin ASIA, así como una relación entre la presentación de otras enfermedades reumatológicas y anticuerpos positivos. Se encontró mayor elevación en pacientes portadores de aceites minerales que en pacientes con implantes mamarios con criterios para ASIA. No se encontró relación entre los síntomas presentados y la elevación de la prolactina.

Por lo anterior se debe realizar la medición de prolactina en pacientes con ASIA como parte de su abordaje, se propone realizar un estudio longitudinal, en el que se puedan captar mayor número de pacientes, realizar el seguimiento de los mismos, la evolución de los síntomas a lo largo del tiempo, la influencia del tratamiento farmacológico, retiro o no de adyuvantes, así como mediciones seriadas de la prolactina sérica que permitan identificar que otros factores pudiesen estar relacionados a elevación de prolactina leve a moderada en pacientes con ASIA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol.* 2019; 203:1-8. DOI: 10.1016/j.clim.2019.03.007.
2. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, et al. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(1):1-14. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101412.
3. Borba V, Malkova A, Basantsova N, et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules.* 2020; 10(10):1-16. DOI: 10.3390/biom10101436.
4. Watad A, Quaresma M, Brown S, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus.* 2017; 26(7):675-81. DOI: 10.1177/0961203316686406.
5. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res.* 2018; 66(1):120-40. DOI: 10.1007/s12026-017-8980-5.
6. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011; 36(1):4-8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
7. Cohen Tervaert JW, Mohazab N, Redmond D, van Eeden C, Osman M. Breast implant illness: scientific evidence of its existence. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18(1):15-29. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2010546.
8. Torres Pérez A, Gijón Vega M, Kenig N, Montón Echeverría J, Gómez Bajo GJ, Vaquero Pérez MDM. Linfoma anaplásico de células grandes e implantes mamarios: revisión sistemática de las casuísticas publicadas. *Cir plást iberolatinoam.* 2020; 46(1):1-12.
9. Costanza M, Binart N, Steinman L, Pedotti R. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(3):223-30. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.005.

10. Sayki Arslan M, Sahin M, Topaloglu O, et al. Hyperprolactinaemia associated with increased thyroid volume and autoimmune thyroiditis in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79(6):882-6. DOI: 10.1111/cen.12217.
11. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2):273-88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.
12. Majiers MC, de Blok CJ, Niessen FB, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med*. 2013; 71(10):534-40.
13. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 64ª Asamblea General; 2013 [citado 2022 Dic 05]; Fortaleza, Brasil.1-9.Disponible en: http://conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Declaracion_Helsinki_Brasil.pdf
14. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984.Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2022 Dic 05]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
15. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2022 Dic 05] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
16. Vera-Lastra, O., Jara, L. J., & Espinoza, L. R. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 2002, 1(6), 360–364. DOI: 10.1016/s1568-9972(02)00081-2
17. Jara, L. J., Vera-Lastra, O., Miranda, J. M., Alcalá, M., & Alvarez-Nemegyei, J. Prolactin. in human systemic lupus erythematosus. 2001;10(10):748-56. DOI: 10.1191/096120301717164994.

18. Orbach, H., & Shoenfeld, Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 2007; 6(8):537-42. doi: 10.1016/j.autrev.2006.10.005.
19. El Miedany, Y. M., Ahmed, I., Moustafa, H., & El Baddini, M. Hyperprolactinemia in Sjogren's syndrome: a patient subset or a disease manifestation?. *Joint bone spine*, 2004; 71(3):203-8. DOI: 10.1016/S1297-319X(03)00151-9.

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Clave protocolo:

Niveles de prolactina sérica comparando pacientes con y sin Síndrome Autoinmune/autoinflamatorio Inducido por Adyuvantes (ASIA) con prótesis mamarias y aceites minerales en pacientes del Hospital de Especialidades del CMN la Raza

IDENTIFICACIÓN:

Nombre:	
NSS:	
Sexo: (M) (H)	Edad:
Tipo de implante mamario: (Silicona) (Suero salino)	
Uso de aceite con fines estéticos: (Si) (No)	
Tiempo de exposición a adyuvantes:	

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME AUTOINMUNE/AUTOINFLAMATORIO INDUCIDO POR ADYUVANTES (ASIA)

<p>Criterios de Shoenfeld 2011</p> <p>Criterios mayores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Exposición a un estímulo externo (Infección, vacuna, silicona, adyuvante) antes de las manifestaciones clínicas. 2.- La aparición de manifestaciones clínicas "típicas": - Mialgia, miositis o debilidad muscular, - Artralgia y/o artritis, - Fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño. - Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización), - Deterioro cognitivo, pérdida de memoria, - Pirexia, boca seca. 3.- La eliminación del agente incitador induce una mejoría. 4.- Biopsia típica de los órganos afectados. <p>Criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- La aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al presunto adyuvante, 2.- Otras manifestaciones clínicas (es decir, síndrome de intestino irritable.), 3.- HLA específico (es decir, HLA DRB1, HLA DQB1). 4.- Desarrollo de una enfermedad autoinmune (es decir, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica). 	<p>Criterios mayores:</p> <hr/> <p>Criterios menores:</p> <hr/> <p>Cumple criterios ()</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 criterios mayores o mas - 1 criterio mayor y 2 menores <p>No cumple criterios: ()</p> <ul style="list-style-type: none"> - No cuenta con los criterios necesarios
--	--

ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA: (Si) (No, pasar a siguiente apartado)

Diagnóstico:	Tiempo de diagnóstico:	Seguimiento: (Si) (No)	Tratamiento: (Si) (No)
--------------	------------------------	------------------------	------------------------

LABORATORIOS:

Prolactina sérica:
Anticuerpos positivos:
PCR:
VSG:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MAS IMPORTANTES PARA EL PACIENTE (Marcar con una x):

- Mialgia
- Miositis o debilidad muscular
- Artralgia y/o artritis
- Fatiga crónica
- Sueño no reparador o trastornos del sueño.
- Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización)
- Deterioro cognitivo
- Pérdida de memoria
- Pirexia
- Boca seca

ANTECEDENTE DE FACTORES QUE PRODUCEN HIPERPROLACTINEMIA (Marcar con una x)

Fármacos que producen hiperprolactinemia: (Si) (No) Mencionar Cual:
En lactancia materna las últimas 6 semanas (Si) (No)
Enfermedades que causan hiperprolactinemia. (Si) (No) Mencionar cual: