



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**  
**HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**“ANTONIO FRAGA MOURET”**



**“Prolactina y sulfato de dehidroepiandrosterona en mujeres con lupus  
eritematoso sistémico activo vs crónico inactivo”**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. ENZO CHRISTOPHER VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

### **ASESORES DE TESIS:**

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dra. Maria del Pilar Cruz Dominguez

Dra. Gabriela Medina García



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. JESUS ARENAS OSUNA**

**Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”**

---

**DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**

**Jefe del Servicio de Medicina Interna  
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”**

---

**DR. ENZO CHRISTOPHER VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**Residente de 4° año de Medicina Interna  
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”**

**No. DEFINITIVO DE PROTOCOLO R-2017-3501-52**

## INDICE

ABREVIATURAS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
RESUMEN .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
SUMMARY .....	6
INTRODUCCION.....	7
OBJETIVO.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
MATERIAL Y METODOS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
RESULTADOS .....	17
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES .....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	28
ANEXOS.....	33

## ABREVIATURAS

LES: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

PRL: PROLACTINA.

DHEAS: SULFATO DE DEHIDROEIAN드로STERONA.

DHEA: DEHIDROEIAN드로STERONA.

HPRL: HIPERPROLACTINEMIA.

ASD: ANDROSTENEDIONA.

SLEDAI: INDICE DE ACTIVIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

SLICC/DI: ÍNDICE DE DAÑO/ CLÍNICAS DE COLABORACIÓN

INTERNACIONAL LUPUS SISTEMICO.

## RESUMEN

**Introducción.** En pacientes con LES existe HPRL asociada con actividad. En contraste, se ha observado disminución del DHEAS en actividad de la enfermedad.

**Objetivo:** Determinar las concentraciones de PRL y DHEAS en LES activo de recién diagnóstico y enfermedad crónica inactiva contra controles sanos y la relación que existe con la actividad y la cronicidad de la enfermedad.

**Método:** Estudio transversal analítico en mujeres con LES para evaluar la correlación entre la actividad y cronicidad y la PRL y DHEAS. Se estudiaron 3 grupos: 15 pacientes con LES activo de recién diagnóstico, 20 pacientes con LES inactivo y 20 pacientes en un grupo control y se les midió PRL y DHEAS. Se utilizó U de Mann Whitney y correlación de Spearman entre la concentración de hormonas y el SLEDAI y SLICC.

**Resultados:** La media de PRL en pacientes con actividad fue mayor respecto a pacientes con enfermedad crónica ( $p=0.008$ ) y controles ( $p=0.002$ ). La media de DHEAS en actividad fue menor en comparación con enfermedad crónica ( $p=0.01$ ) y controles ( $p<0.001$ ). La media de DHEAS fue menor en los pacientes con enfermedad crónica en comparación con los controles ( $p<0.001$ ). Se demostró correlación lineal positiva entre PRL y SLEDAI (Rho 0.92,  $p= 0.001$ ) y correlación lineal negativa entre DHEAS y SLICC (Rho -0.46,  $p=0.039$ ).

**Conclusiones:** En mujeres con LES activo la PRL es mayor que en las sanas y con enfermedad crónica, mientras que el DHEAS es menor en la enfermedad activa y crónica inactiva respecto a sanas. La PRL tiene correlación positiva con SLEDAI, y el DHEAS correlación negativa con SLICC.

## SUMMARY

**Introduction.** In patients with SLE, there is HPRL associated with activity. In contrast, DHEAS decrease in disease activity has been observed.

**Objective:** To determine the concentrations of PRL and DHEAS in active SLE of newly diagnosed and inactive chronic disease against healthy controls and the relationship that exists with the activity and chronicity of the disease.

**Method:** Analytical cross-sectional study in women with SLE to evaluate the correlation between activity and chronicity and PRL and DHEAS. Three groups were studied: 15 patients with active SLE of newly diagnosed, 20 patients with inactive SLE and 20 patients in a control group and were measured PRL and DHEAS. We used Mann Whitney U and Spearman correlation between hormone concentration and SLEDAI and SLICC.

**Results:** The mean PRL in patients with activity was higher than in patients with chronic disease ( $p = 0.008$ ) and controls ( $p = 0.002$ ). The average DHEAS activity was lower compared to chronic disease ( $p = 0.01$  and controls ( $p < 0.001$ )). The average DHEAS was lower in patients with chronic disease compared to controls ( $p < 0.001$ ). Positive linear correlation between PRL and SLEDAI (Rho 0.92,  $p = 0.001$ ) and negative linear correlation between DHEAS and SLICC (Rho -0.46,  $p = 0.039$ ).

**Conclusions:** In women with active SLE the PRL is higher than in healthy and chronically ill, whereas DHEAS is lower in active and chronic inactive disease than in healthy ones. The PRL has a positive correlation with SLEDAI, and the DHEAS correlates negatively with SLICC.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

### Introducción.

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune multisistémica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Es una enfermedad crónica inflamatoria de causa desconocida que puede afectar a cualquier órgano. Factores hormonales, infecciosos y del medio ambiente están implicados en la etiología de esta enfermedad <sup>1,2</sup>.

La susceptibilidad genética se evidencia por el hecho de que el 20% de las personas con lupus tienen un familiar cercano con esta enfermedad o pueden desarrollarla <sup>3</sup>. Las mujeres frecuentemente son más afectadas que los hombres, observándose mayor prevalencia en edad fértil, con una relación de 8-12:1 respecto a los hombres, en comparación con edad >60 años en donde hay una relación de 2:1. El 80 a 90% de las pacientes con LES se encuentran en edad fértil <sup>4</sup>.

La historia natural de esta enfermedad se caracteriza por episodios de recaídas o brotes de actividad que se alternan con remisiones, teniendo desenlaces variables, que van desde estados de remisión permanente hasta la muerte <sup>5</sup>.

La PRL se ha asociado con actividad de la enfermedad <sup>6,7</sup>. En adición a los altos niveles de prolactina, en los pacientes con LES se ha encontrado que la DHEA y DHEAS se encuentran disminuídos, por lo que juegan un rol importante en el desarrollo y actividad de la enfermedad <sup>8</sup>.

### Prolactina y autoinmunidad.

La PRL es una hormona que no es producida únicamente en la hipófisis anterior, sino también en las neuronas, próstata, decidua, epitelio mamario, piel y células involucradas en la respuesta inmune <sup>9,10</sup>. Se han descrito múltiples funciones incluyendo la regulación de la proliferación celular, diferenciación, angiogénesis y protección contra la apoptosis e inflamación <sup>11</sup>. Hiestand et al <sup>12</sup>. fueron los primeros en sugerir que las células de la respuesta inmune pueden producir PRL. Es estructuralmente similar a las citocinas y desempeña un papel importante en la modulación de la respuesta inmune en animales y humanos mediante mecanismos endócrinos, parácrinos y autócrinos <sup>11</sup>. Esta función depende de su unión a receptores específicos (R-PRL) que se expresan en la membrana de todas las células inmunes y sanguíneas y que pertenece a una superfamilia de

receptores que incluye receptores para IL2, IL3, IL4, IL 6, IL7, IL9, IL12, IL15 e IFN $\gamma$  <sup>13,14</sup>. El gen de la PRL está localizada en el brazo corto del cromosoma 6 cerca de la región del HLA al igual que algunos antígenos del complejo HLA que están relacionados con las patologías autoinmunes como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico<sup>7</sup>.

La PRL activa la proteína cinasa C que es esencial para la proliferación de células T junto con IL2; induce la expresión del receptor de IL2 y estimula la producción de IFN $\gamma$  a través del factor regulador de interferón 1 (IRF-1), un factor genético de transcripción <sup>7,13</sup>. Por lo tanto, la PRL estimula la producción de autoanticuerpos y está asociada con porcentajes aumentados de linfocitos CD2+ <sup>7</sup>.

El R-PRL es expresado en una amplia variedad de células <sup>7,15</sup>. La interacción de la prolactina con su receptor en diversos blancos celulares lleva a la activación de una cascada de eventos intracelulares <sup>7</sup>.

La PRL se une al PRL-R formando un complejo activo, lo cual activa a las proteínas de tipo tirosina cinasas JAK y Stat5 que son el prototipo de vías de señalización usados por todos los receptores de citocinas/hematopoyetinas. La activación de JAK2 fosforila los blancos de tirosina cinasa incluyendo el dominio citoplasmático intracelular de PRL-R. Todos los receptores de citocinas trabajan en combinación con uno o varios JAKs y Stat para transmitir la señal hormonal dentro de la célula <sup>7,13</sup>.

El IRF-1 regula la expresión de un número importante de genes para la mediación de la respuesta inmune, defensa del hospedero, progresión del ciclo celular, supresión de tumores y apoptosis <sup>7</sup>. Yu Lee et al <sup>16</sup> establecieron la hipótesis de que la PRL a través de la vía JAK/Stat/IRF-1 modula las actividades biológicas de muchos tipos celulares y tejidos, así como diversos aspectos de la respuesta inmune.

Prolactina y lupus eritematoso sistémico.

La prevalencia de la HPRL en pacientes con LES es del 20 al 30%, usualmente solo con niveles séricos ligeramente elevados. Una vez demostrado que hay correlación entre la HPRL y LES, resulta legítimo preguntar si existe una relación entre la PRL y la actividad del LES. Aunque la información disponible aún puede ser controversial; la mayoría de los estudios han establecido una correlación positiva. La alta prevalencia de HPRL en

pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes refuerzan el rol de la PRL como modulador de la respuesta inmune <sup>17</sup>.

La HPRL es asociada con diversos autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares, anti DNA doble cadena, anticuerpos antimicrosomales y anticardiolipinas así como hipocomplementemia <sup>18</sup>.

La PRL induce la síntesis de inmunoglobulinas y de antids-DNA por los linfocitos. La activación de linfocitos T mediada por la interacción de las vías de PRL, PRL-R, JAK2/Stat5 llevan a la producción y liberación de una variedad de citocinas incluyendo IL1, IL4, IL5, IL6, IL10, IF $\alpha$  que estimulan a los linfocitos B para proliferar y diferenciarse; estableciendo así una ruptura en la tolerancia inmune, característica clave en la fisiopatogenia de LES <sup>11</sup>. Stevens et al <sup>19</sup> demostraron un polimorfismo funcionalmente significativo que altera la actividad promotora de la PRL y los niveles de ARNm en los linfocitos en LES.

La presencia de anticuerpos anti PRL es encontrada frecuentemente en pacientes con LES. Su presencia es asociada con mayor prevalencia de macroprolactinemia, la cual confiere probablemente protección contra la actividad del LES, debido a que es una isoforma pobremente activa; por lo que es encontrada en pacientes que cursan con remisión de la enfermedad; mientras que la PRL activa biológicamente se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Esta explica parcialmente los resultados controversiales que se han encontrado en los estudios y refuerza el hecho de que la PRL monomérica está involucrada en la fisiopatología de la autoinmunidad <sup>20-21</sup>.

Dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y sus efectos biológicos.

DHEA es uno de los principales andrógenos secretada por la glándula adrenal; es un esteroide androgénico débil, sintetizado del 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolona<sup>22</sup>. Es metabolizado a androstenediona (ASD) así como para estrógenos y testosterona. Se convierte en DHEAS, un producto final, que puede convertirse nuevamente en DHEA en los tejidos periféricos <sup>23</sup>. Los valores normales en el suero van de 1 a 50 nM, con niveles mayores en hombres. Los niveles séricos de DHEAS son de 20 nM aproximadamente. Las concentraciones séricas de andrógenos, incluyendo DHEA, DHEAS y ASD alcanzan su pico en los adultos jóvenes y disminuyen con la edad, declinando a niveles 10-20% del

pico máximo a los 80 años. Los niveles séricos de andrógenos adrenales también están disminuidos durante la enfermedad inflamatoria crónica, incluyendo LES y artritis reumatoide <sup>8</sup>.

Un receptor específico para la DHEA no ha sido clonado. La existencia de un receptor específico para DHEA es sugerido por información que muestra que con los niveles fisiológicos de DHEA se obtiene una rápida señalización celular incluyendo activación de proteína G y regulación de la vía de la proteína cinasa mitógeno activada (MAPK) <sup>24,25</sup>. La exposición de monocitos humanos a 10 pM-100nM de DHEA incrementan la producción de IL1 estimulada por lipopolisacáridos <sup>26</sup>. En linfocitos T murinos expuestos a 0.1-100 nM de DHEA se observó un incremento en la secreción de IL2 al igual que se identificó actividad de un sitio de unión citoplasmática <sup>27</sup>.

DHEA y el sistema inmune.

Existen reportes que indican que la DHEA puede mejorar la función celular inmune mediante regulación de la producción de las citocinas proinflamatorias como IL-2, IL1, IL6 y TNF $\alpha$ . Se ha reportado que la DHEA aumenta la respuesta inmune después de hemorragias traumáticas o lesiones térmicas, disminuye la mortalidad después de la sepsis y aumenta la resistencia a infecciones virales y bacterianas <sup>28</sup>. Las observaciones sugieren que la DHEA promueve vías que atenúan la respuesta inmune proinflamatoria y fomenta la tolerancia inmune <sup>23</sup>.

Una hipótesis para explicar el rol de la DHEA es que ésta regula la homeostasis del sistema inmune mediante la promoción de una magnitud apropiada y la resolución de una adecuada respuesta; tal cual el huésped no sufre daño inmunológico exacerbado o reactividad de los linfocitos hacia los propios tejidos <sup>29</sup>.

La DHEA es metabolizada a estrógenos y otros andrógenos incluyendo testosterona, los cuales actúan mediante receptores que regulan la respuesta inmune <sup>30-31</sup>. Dicha respuesta incluye macrófagos que metabolizan la DHEA y hay evidencia de que el metabolismo de los esteroides sexuales por las células mononucleares periféricas cambia con la edad <sup>32-33</sup>.

La disminución relacionada con la edad en los niveles séricos de andrógenos (DHEA, DHEAS y ASD en mujeres y DHEAS en varones) se correlacionó con niveles elevados

de IL-6 en ratones y humanos. No hubo correlación con los niveles de TNF $\alpha$  o IL-2, lo que sugiere efectos específicos sobre la IL-6. Estos datos sugieren que un mecanismo por el cual la DHEA regula la inmunidad es por la disminución en la producción de IL-6, una citocina pleiotrópica implicada en muchas vías pro-inflamatorias.

Aunque varios estudios han llegado a la conclusión de que la DHEA promueve la inmunidad celular mediada por TH1, otros informes sugieren que DHEA aumenta la inmunidad TH2<sup>34</sup>. Las conclusiones contradictorias respecto al papel de la DHEA en la regulación del balance de las respuestas de citoquinas de tipo 1 y tipo 2 pueden deberse a diferencias en los modelos de enfermedad infecciosa o autoinmune, o a variables técnicas tales como la cantidad y el tiempo de exposición a DHEA<sup>23</sup>.

Se ha demostrado que DHEA, a concentraciones fisiológicas normales, aumenta la producción de IL-2 a partir de células T humanas CD4 + normales estimuladas in vitro<sup>35</sup>. Un bajo nivel de producción de IL-2 en células T lúpicas, independientemente de la actividad de la enfermedad, ha sido bien descrito<sup>36</sup>. Este defecto en la producción de IL-2 se debe a la represión transcripcional y se ha sugerido que resulta en la depuración defectuosa de las células T autorreactivas por la muerte celular inducida por la activación<sup>37-39</sup>. Curiosamente, el tratamiento con DHEA de las células T CD4 + del lupus in vitro restaura la capacidad de secreción de IL-2 a niveles normales, lo que sugiere que la producción de IL-2 alterada por las células T del lupus podría ser el resultado de niveles bajos de DHEA en el suero<sup>40</sup>.

#### DHEAS en pacientes con LES.

En las enfermedades crónicas inflamatorias los andrógenos adrenales son bajos respecto al cortisol sugiriendo que la síntesis de esteroides cambia hacia la producción de glucocorticoides. Citocinas proinflamatorias como IL-1b, TGF-b y TNF $\alpha$  reducen la expresión de enzimas requeridas para la síntesis de andrógenos adrenales<sup>8, 23</sup>.

El nivel de ambos metabolitos es más reducido en pacientes con LES activo comparado con pacientes con la enfermedad inactiva, lo cual sugiere un rol potencial de los niveles bajos de DHEAS en la patogenia del LES<sup>41</sup>. Existen estudios que han evaluado el rol de la suplementación de DHEA en pacientes con lupus con resultados no concluyentes<sup>42</sup>.

Van Vollenhoven y colaboradores <sup>43</sup> estudiaron el efecto de DHEA administrando 200 mg/día por vía oral en diez mujeres con LES con enfermedad leve a moderada. Después de seis meses de tratamiento, hubo una reducción significativa en la actividad (SLEDAI) (de  $10.0 \pm 2.9$  a  $4.9 \pm 1.7$ ,  $p=0.04$ ) y una mejoría significativa en las evaluaciones generales. Además reportaron que en los pacientes que requerían corticoesteroides hubo una reducción en el requerimiento diario de la dosis a los 3 y 6 meses.

Tras los estudios iniciales que informaron efectos beneficiosos de la suplementación de DHEA en el lupus, se realizó un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo en 28 mujeres lúpicas con actividad leve a moderada<sup>44</sup>. Los pacientes recibieron DHEA 200 mg / día o placebo durante 3 meses. Aunque el estudio señala una mejoría en las puntuaciones de SLEDAI y la evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad, una reducción de las dosis simultáneas de prednisona, disminución en la aparición de brotes en pacientes que recibieron DHEA, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. El mismo grupo estudió el efecto de la DHEA en una dosis de 200 mg/día en pacientes lupus con una enfermedad más grave caracterizada por la presencia de nefritis lúpica, anemia hemolítica, trombocitopenia o serositis. Diecinueve pacientes fueron incluidos y analizados en este ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo; 9 pacientes recibieron DHEA y 10 recibieron placebo durante 6 meses. No se observaron diferencias significativas en la mejoría media de las puntuaciones SLEDAI entre los grupos, las puntuaciones de la Medida de la Actividad del Lupus Sistémico (SLAM), los puntajes de evaluación global del médico y del paciente, la necesidad de dosificación de prednisona o la velocidad de sedimentación de eritrocitos<sup>45</sup>.

El efecto de la DHEA sobre la actividad de la enfermedad fue posteriormente estudiado en otro ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se realizó en 27 centros en los EE.UU.<sup>46</sup>. Un total de 381 mujeres lupus pacientes fueron asignados al azar a recibir DHEA 200 mg/día o placebo durante un máximo de 12 meses. Los pacientes de ambos grupos continuaron tomando sus medicamentos basales que incluían corticosteroides orales (prednisona  $\leq 10$  mg/día o equivalente), hidroxicloroquina y agentes inmunosupresores. No hubo diferencias entre los pacientes con tratamiento y los grupos placebo con respecto a la edad, la raza, el estado de la menopausia, las

puntuaciones de la actividad de la enfermedad y la experiencia terapéutica. La respuesta se definió en este estudio como ninguna evidencia de deterioro y estabilización o mejora de dos puntuaciones de actividad de la enfermedad (SLEDAI y SLAM) y dos medidas de calidad de vida (evaluación global del paciente y escala de severidad de fatiga Krupp). Las diferencias en la tasa de respuesta no fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos (51,3% en el grupo de tratamiento DHEA versus 42,2% en el grupo placebo,  $p = 0,074$ ). Sin embargo, en los pacientes con enfermedad activa (SLEDAI > 2) la tasa de respuesta fue del 58,5% en el grupo del tratamiento comparado con el 44,5% en el grupo placebo ( $p = 0,017$ ). Aunque el tratamiento con DHEA fue generalmente bien tolerado, el 14,3% de los pacientes del grupo de tratamiento no completaron el estudio debido a eventos adversos, principalmente de naturaleza androgénica. De preocupación, hubo una reducción significativa en los niveles de HDL en pacientes con LES tratados con DHEA en comparación con placebo, lo que fue evidente a los 3 meses de administración de DHEA <sup>46,47</sup>. Este último estudio mostró un efecto benéfico de la dosis baja de DHEA en la calidad de vida relacionada con la salud, en particular, el bienestar mental y la sexualidad, en las pacientes tratadas con esteroides <sup>47</sup>.

En conclusión, la DHEAS podría tener algún efecto en la mejora de la calidad de vida medidas en pacientes con lupus leve a moderada enfermedad, sin embargo, los datos relativos a su efecto sobre la actividad de la enfermedad siguen siendo controvertidos<sup>23</sup>.

## OBJETIVOS

- Determinar las concentraciones de PRL y DHEAS en pacientes con LES activo de recién diagnóstico, enfermedad crónica inactiva y personas sanas.
  
- Comparar las concentraciones séricas de PRL y DHEAS en pacientes con LES activo de recién diagnóstico y enfermedad crónica inactiva respecto a personas sanas.
  
- Establecer el tipo de relación que existe entre ambas hormonas en pacientes con enfermedad activa de recién diagnóstico, enfermedad crónica inactiva y personas sanas respecto a la actividad de la enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico comparativo en mujeres con LES para evaluar la correlación entre la actividad de la enfermedad y la concentración de PRL y DHEAS durante el período enero 2017 a agosto de 2017 en el servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

Las pacientes se clasificaron en 3 grupos, pacientes con LES activo de recién diagnóstico (<6 meses) con puntuación SLEDAI mayor a 1 punto; LES crónico inactivo con más de 6 meses de diagnóstico, SLEDAI 0 y puntuación de SLICC >1 punto y un grupo control de mujeres sanas. Los criterios de inclusión se determinaron en base a los tres grupos: en el grupo de LES activo: Mujeres de 16-60 años con diagnóstico previo reciente (6 meses) de LES de acuerdo a los Criterios de Clasificación de la ACR 1997 (American Rheumatism Association)<sup>48</sup> con 1 o más puntos de acuerdo a criterios de actividad clínica de SLEDAI <sup>49</sup>. En el grupo de LES crónico inactivo: Mujeres de 16-60 años con mas de seis meses de diagnóstico de LES de acuerdo a los Criterios de Clasificación de la ACR 1997 (American Rheumatism Association)<sup>48</sup> con puntaje de 0 de criterios de SLEDAI para actividad de la enfermedad<sup>49</sup> y puntaje mayor de 1 de acuerdo a criterios de índice de daño SLICC <sup>50</sup>. Grupo control: Mujeres de 16 años a 60 años sanas sin criterios de LES. Los criterios de no inclusión fueron en los 3 grupos: Condición médica que eleve concentraciones séricas de prolactina: trastorno hipofisario demostrado previamente o con sospecha clínica, enfermedad renal crónica estadio 3,4 y 5 hipotiroidismo descontrolado, hepatopatía crónica descompensada, embarazadas, lactancia, medicamentos que eleven la prolactina (risperidona, metoclopramida, ranitidina, inhibidores de recaptura de serotonina, anticonceptivos orales, progestágenos y estrógenos). El criterio de eliminación en los tres grupos fue la pérdida de la muestra recolectada.

Los sujetos seleccionados se incluyeron en el estudio después de haber firmado el consentimiento informado y se asignaron en los tres diferentes grupos. De acuerdo a un cuestionario se investigaron las comorbilidades y el tratamiento recibido en los pacientes con LES. Se tomaron 10 cc de una muestra sanguínea en la vena basilica a los pacientes

en ayuno por la mañana, se centrifugó a 3000 revoluciones y se congeló hasta su procesamiento en el Laboratorio de Medicina Nuclear. Se midió la concentración de PRL de acuerdo a la técnica de radioinmunoanálisis por un solo bioquímico clínico; se tomó el rango de 5 a 25 ng/dl como valores normales. De igual manera se midió el DHEAS mediante la técnica de radioinmunoanálisis por un solo bioquímico clínico; se tomó el rango de laboratorio: mujeres 16-18 años: 16-189.6 µg/dl; 20-29 años: 80.2-339.5 µg/dl; 30-39 años 508.7-227 µg/dl, 40-49 años: 46.7-247.6 µg/dl, 50-59 años 33-212.8 µg/dl como valores normales.

Se realizó estadística inferencial mediante U de Mann Whitney para estudiar diferencia de medias entre cada grupo. Se realizó correlación de Spearman entre la concentración de hormonas y la calificación del SLEDAI y SLICC.

## RESULTADOS

Un total de 55 mujeres fueron incluidas para el presente estudio, 15 pacientes con LES activo, 20 pacientes con LES crónico inactivo y 20 mujeres sanas consideradas como controles. De una población de 200 pacientes con LES en el servicio de Medicina Interna se obtuvieron las pacientes de los grupos con LES activo y crónico inactivo. La tabla 1 muestra la distribución de las pacientes por grupos de edad.

Tabla 1. Distribución de las pacientes por grupos de edad

Edad	Media/DE 34.89 ± 9.20 años		
	Frecuencia	Proporción	Media
18 a 25 años	8	14.55%	22.37±2.67 años
26 a 35 años	24	43.64%	30.29±3.01 años
36 a 45 años	24	43.64%	40.64±3.18 años
46 a 56 años	9	16.36%	49.33±3.16 años

Las pacientes con LES activo mostraron una media de edad de  $26.93 \pm 5.04$  años con un rango entre 18 y 35 años. La media de concentración de PRL fue  $27.82 \pm 9.96$  ng/ml, con un 66.67% (n=10) de paciente con concentraciones mayores a 26 ng/ml. En cuanto a la DHEAS la media fue de  $14.58 \pm 9.26$  µg/dl.

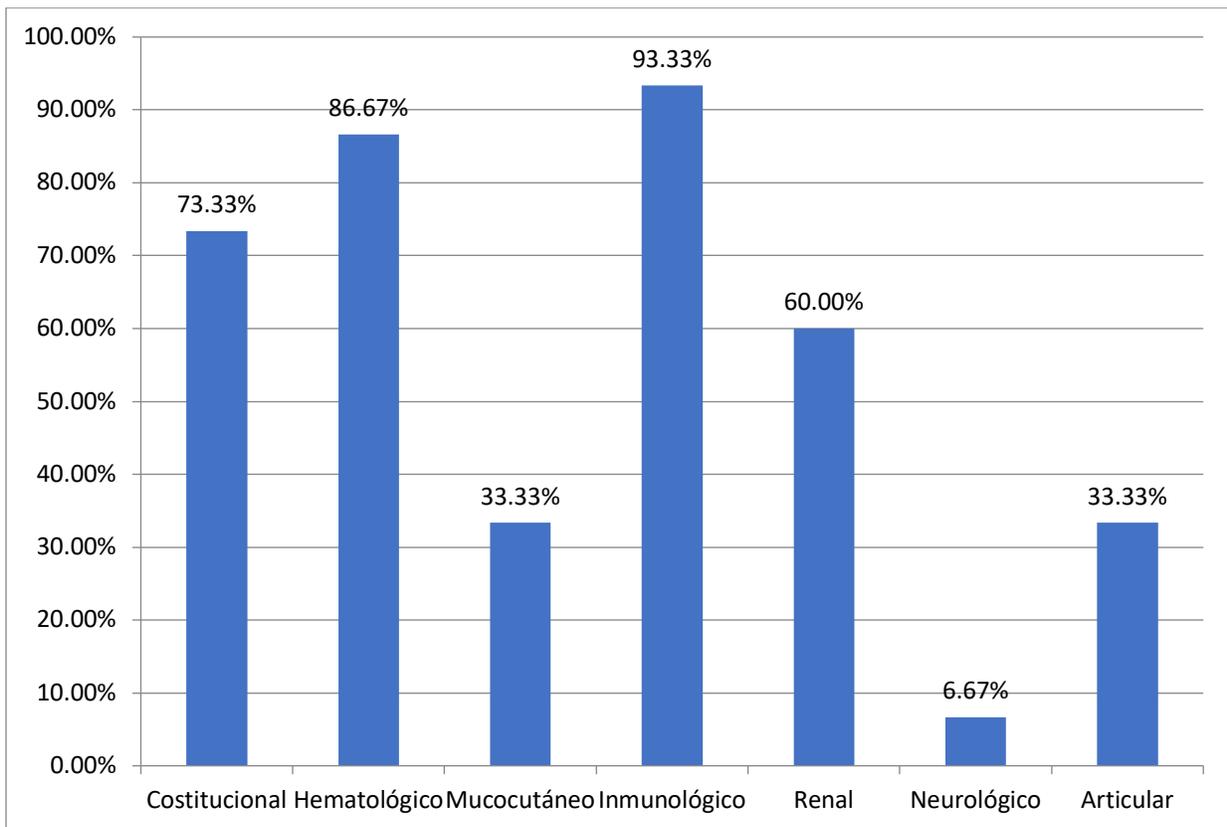
La calificación de SLEDAI para estas pacientes tuvo una media de  $13.4 \pm 6.64$  puntos (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de las pacientes con lupus eritematoso activo

<b>Edad</b>	Media/DE $26.93 \pm 5.04$ años		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
18 a 25 años	7	46.67%	$22.71 \pm 2.69$ años
26 a 35 años	8	53.33%	$30.62 \pm 3.37$ años
<b>Prolactina</b>	Media/DE $27.82 \pm 9.96$ ng/ml		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
25 ng/ml o menos	5	33.33%	$17.72 \pm 6.13$ ng/ml
26ng/ml o más	10	66.67%	$32.87 \pm 7.26$ ng/ml
<b>DHEAS</b>	Media/DE $14.58 \pm 9.26$ µg/dl		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
Menos de 100 µg/dl	15	100%	$14.58 \pm 9.26$ µg/dl
100 µg/dl o más	0	0%	
<b>SLEDAI</b>	Media/DE $13.4 \pm 6.64$ puntos		
	Mínimo:	4 puntos	
	Máximo:	24 puntos	
<b>Tiempo de Diagnóstico</b>	Media/DE $2.1 \pm 1.19$ meses		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	
1 Mes	6	40%	
2 A 4 Meses	9	60%	

La grafica 1 muestra los principales órganos y sistemas afectados por la enfermedad al momento del estudio. El principal sistema afectado fue el inmunológico con 93.33% (n=14), seguido del hematológico en un 86.67% (n=13) y el constitucional con 73.33% (n=11). Ningún paciente con enfermedad aguda presentó comorbilidades.

Gráfica 1. Órganos y sistemas afectados en las pacientes con lupus eritematoso activo



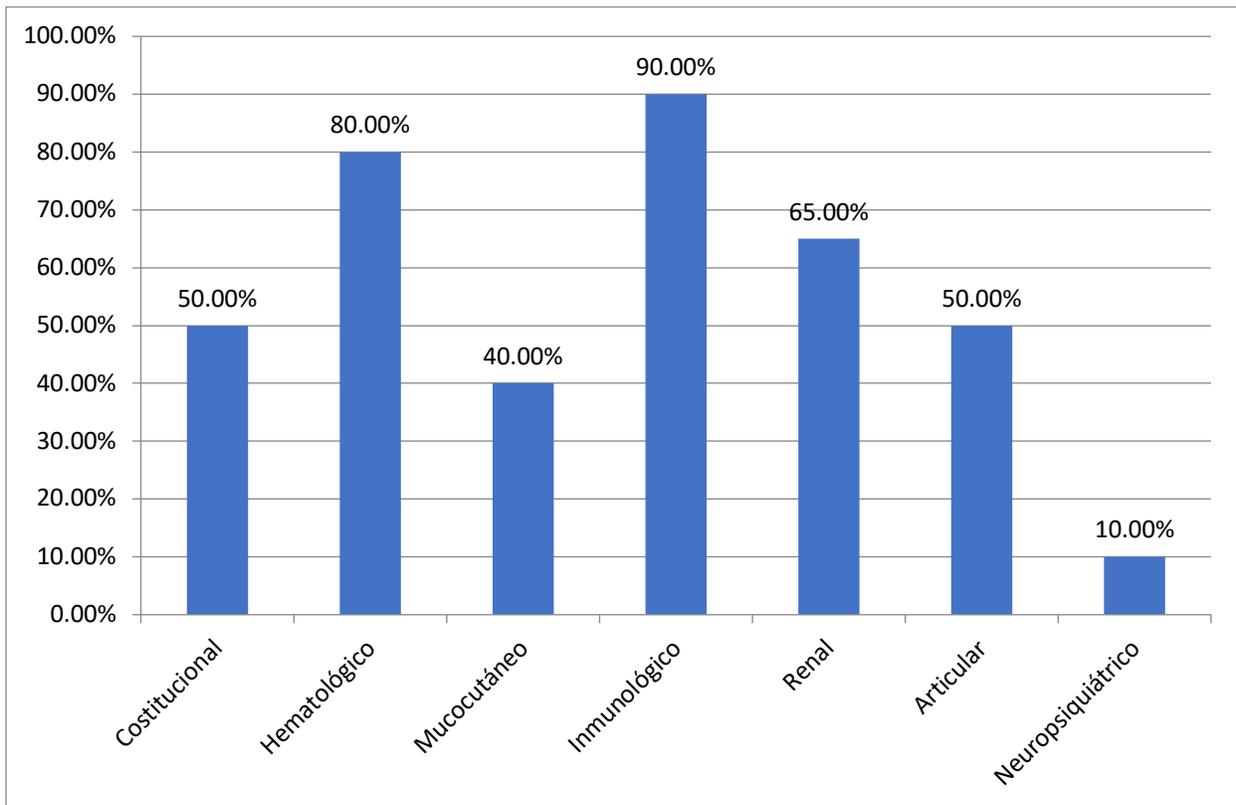
En cuanto a los pacientes con LES crónico inactivo se encontró la media de edad en  $41.5 \pm 8.97$  años, con un 40% de las pacientes con 45 a 56 años. La media de concentración de PRL fue de  $20.90 \pm 5.01$  ng/ml, el 80% (n= 16) con concentraciones menores a 25 ng/ml. La DHEAS presento una media de concentración de  $19.36 \pm 7.20$  µg/dl. Al aplicar el instrumento SLICC para medir el daño por la actividad, por efecto de los medicamentos o secuela de la enfermedad, se encontró una media de concentración de  $4.1 \pm 1.44$  puntos. El rango de tiempo de diagnóstico fue de 18 a 240 meses (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas de las pacientes con lupus eritematoso crónico inactivo

<b>Edad</b>	Media/DE $41.5 \pm 8.97$ años		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
26 a 35 años	6	30.00%	$29.5 \pm 3.08$ años
36 a 45 años	6	30.00%	$42.83 \pm 1.83$ años
45 a 56 años	8	40.00%	$49.5 \pm 3.34$ años
<b>Prolactina</b>	Media/DE $20.90 \pm 5.01$ ng/ml		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
25 ng/ml o menos	16	80.00%	$19.49 \pm 4.60$ ng/ml
26 ng/ml o más	4	20.00%	$26.55 \pm 0.59$ ng/ml
<b>DHEAS</b>	Media/DE $19.36 \pm 7.20$ µg/dl		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
Menos de 100 µg/dl	20	100%	$19.36 \pm 7.20$ µg/dl
100 µg/dl o más	0	0%	
<b>SLICC</b>	Media/DE $4.1 \pm 1.44$ puntos		
	Mínimo:	2 puntos	
	Máximo:	6 puntos	
<b>Tiempo de Diagnóstico</b>	Media/DE $76.25 \pm 53.05$ meses		
	Mínimo:	18 meses	
	Máximo:	240 meses	

Dentro de los principales órganos y sistemas afectados se encontró el inmunológico con 90% (n=18), el hematológico con 80% (n=16) y el renal con 65% (n=13) (Gráfica 2).

Gráfica 2. Órganos y sistemas afectados en las pacientes con lupus eritematoso crónico inactivo.



Para las pacientes en el grupo control la media de edad fue de  $34.5 \pm 6.70$  años con un rango de 18 a 56 años. La media de concentración de PRL en este grupo de pacientes se encontró en  $19.58 \pm 4.57$  ng/ml, todas las pacientes presentaron concentraciones menores a 25 ng/ml. Mientras que la media de concentración de DHEAS fue de  $154.43 \pm 50.89$  µg/dl, con un 85% de las pacientes con concentraciones mayores a 100 µg/dl (Tabla 4).

Tabla 4. Características clínicas de las pacientes en el grupo control

<b>Edad</b>	Media/DE $34.25 \pm 6.70$ años		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
18 a 25 años	1	5.00%	20 años
26 a 35 años	10	50.00%	$30.5 \pm 2.91$ años
36 a 45 años	8	40.00%	$39 \pm 3.02$ años
45 a 56 años	1	5.00%	48 años
<b>Prolactina</b>	Media/DE $19.58 \pm 4.57$ ng/ml		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
25 ng/ml o menos	20	100.00%	$19.58 \pm 4.57$ ng/ml
26 ng/ml o más	0	0.00%	
<b>DHEAS</b>	Media/DE $154.43 \pm 50.89$ µg/dl		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>	<b>Media</b>
Menos de 100 µg/dl	3	15.00%	$41.7 \pm 14.12$ µg/dl
100 µg/dl o más	17	85.00%	$174.32 \pm 15.75$ µg/dl

### Analisis Inferencial

Se utilizó prueba de U de Mann Whitney para comparar las medias de concentración de las hormonas entre los diferentes grupos. Se demostró de la media de PRL en los pacientes con LES activo es mayor en comparación con los controles ( $p=0.002$ ) y con los pacientes con enfermedad crónica inactiva ( $p=0.008$ ) (Tabla5).

Tabla 5. Diferencia de medias para la concentración de prolactina en los diferentes grupos

Hormona	Pacientes	Media $\pm$ DE	U de Mann Whitney
PRL	LES activo	27.82 $\pm$ 9.96 ng/ml	p=0.002
	Control	19.58 $\pm$ 4.57 ng/ml	
PRL	LES activo	27.82 $\pm$ 9.96 ng/ml	p=0.008
	LES crónico inactivo	20.90 $\pm$ 5.01 ng/ml	
PRL	LES crónico inactivo	20.90 $\pm$ 5.01 ng/ml	p=0.32
	Control	19.58 $\pm$ 4.57 ng/ml	

Se demostró que la media de concentración de DHEAS en los pacientes con LES activo es menor a la de los controles y a la de los pacientes con enfermedad crónica y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ,  $p=0.01$  respectivamente). De igual forma, la media de concentración de DHEAS en los pacientes con enfermedad crónica fue menor en comparación con los controles ( $p < 0.001$ ) (Tabla 6).

Tablas 6. Diferencia de medias para la concentración de DHEAS en los diferentes grupos

Hormona	Pacientes	Media $\pm$ DE	U de Mann Whitney
<b>DHEAS</b>	<b>LES activo</b>	14.58 $\pm$ 9.26 $\mu$ g/dl	p<0.001
	<b>Control</b>	154.43 $\pm$ 50.89 $\mu$ g/dl	
<b>DHEAS</b>	<b>LES activo</b>	14.58 $\pm$ 9.26 $\mu$ g/dl	p=0.01
	<b>LES crónico inactivo</b>	19.36 $\pm$ 7.20 $\mu$ g/dl	
<b>DHEAS</b>	<b>LES crónico inactivo</b>	19.36 $\pm$ 7.20 $\mu$ g/dl	p<0.001
	<b>Control</b>	154.43 $\pm$ 50.89 $\mu$ g/dl	

Se demostró correlación lineal positiva fuerte entre la concentración de PRL y la calificación de SLEDAI en los pacientes con LES activo (Rho 0.92, p=0.001), es decir a mayor calificación de SLEDAI mayor concentración de PRL. Mientras que la correlación entre la concentración de DHEAS y la calificación de SLICC en los pacientes con enfermedad crónica fue moderada negativa (Rho -0.46, p=0.039), a mayor calificación de SLICC menor concentración de DHEAS.

Tabla 7. Correlación de Spearman

Variables a correlacionar	Coficiente de correlación	Valor p
<b>SLEDAI</b>	0.92	<b>p=0.001</b>
<b>PRL</b>		
<b>SLICC</b>	0.11	p=0.66
<b>PRL</b>		
<b>SLEDAI</b>	-0.014	p=0.95
<b>DHEAS</b>		
<b>SLICC</b>	-0.46	<b>p=0.039</b>
<b>DHEAS</b>		

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue comparar la concentración de PRL y DHEAS en las pacientes con LES de reciente diagnóstico activo y crónico inactivo entre si y contra personas sanas. Se demostró que las concentraciones de PRL son mayores en las pacientes con enfermedad activa en comparación con las pacientes con enfermedad crónica y en las pacientes sanas, lo que indica una asociación entre las concentraciones de PRL y la actividad de la enfermedad de acuerdo a lo demostrado por Treadweel y cols. en el 2015 y Medina y cols. previamente.<sup>6, 7</sup>

En los pacientes con enfermedad activa la calificación de SLEDAI guarda una correlación lineal positiva fuerte con la concentración de PRL, lo que describe que ha mayor calificación de SLEDAI, mayor concentración de PRL, sin embargo, la correlación no significa asociación, es decir que una cause la otra.<sup>6, 17</sup> Dichos resultados han sido demostrados previamente por Karimifar y cols. en un estudio realizado en el 2013.

La prevalencia de HPRL en los pacientes con lupus puede alcanzar un 30% con niveles ligeramente por arriba de lo normal, con una correlación positiva entre la concentración de PRL y la actividad de la enfermedad, lo cual fue demostrado en el presente estudio pues más del 60% de las pacientes estudiadas con enfermedad activa mostraron valores de PRL por arriba de lo normal<sup>17</sup>. Los mecanismos causantes propuestos incluyen la similitud estructural a las citocinas<sup>11</sup>, la inducción de la síntesis de inmunoglobulinas y de antids-DNA por los linfocitos y la activación de linfocitos que lleva a la producción y liberación de una variedad de citocinas que estimulan a los linfocitos B para proliferar y diferenciarse; estableciendo así un desequilibrio en la tolerancia inmune.

La prevalencia es mayor en comparación con lo mencionado anteriormente, considerando que la prevalencia del 30% es en todas las pacientes con lupus sin importar si se trata de enfermedad activa o inactiva y el 60% hace referencia a aquellas pacientes con enfermedad activa.

La literatura reporta una menor concentración de andrógenos adrenales en pacientes con lupus activo en comparación con los pacientes con enfermedad inactiva, lo cual sugiere que los niveles bajos de DHEAS podrían estar relacionados con la patogenia del LES.<sup>23, 41</sup> Se demostró en la presente propuesta que las concentraciones de DHEAS son

menores en las pacientes con enfermedad activa y crónica en comparación con las pacientes sanas y en las pacientes con enfermedad activa en comparación con las pacientes con enfermedad crónica con valores p muy altamente significativos, lo cual sugiere la relación entre la concentración de DHEAS y el lupus así como con la actividad del mismo. Por otro lado en las pacientes con enfermedad crónica la correlación fue moderada negativa, es decir a mayor calificación de SLICC menor concentración de DHEAS, lo cual guarda relación con la menor concentración de DHEAS en las pacientes con enfermedad crónica en comparación con las pacientes sanas. El mecanismo propuesto, como se mencionó previamente puede obedecer a que en las enfermedades inflamatorias los andrógenos adrenales son bajos respecto al cortisol sugiriendo que la síntesis de esteroides cambia hacia la producción de glucocorticoides además de que citocinas proinflamatorias como IL-1b, TGF-b y TNFa reducen la expresión de enzimas. Sin embargo, a pesar de estos resultados, la información científica no ha llegado a ser concluyente sobre si la suplementación con DHEAS mejora la actividad de la enfermedad o la evolución. A pesar de ello, Van Vollenhoven y cols.<sup>43</sup> demostraron una reducción en la actividad de la enfermedad calificada por el SLEDAI. En otro estudio se demostró disminución en el puntaje de SLEDAI, mejoría en la evaluación global del médico en cuanto a la actividad de la enfermedad, reducción de la dosis de prednisona y en la aparición de brotes, sin embargo sin diferencia estadísticamente significativa.<sup>44</sup>

La ventaja de la presente propuesta radica en el uso de un grupo control de mujeres sanas contra el cual se compararon las concentraciones de PRL y DHEAS logrando demostrar que hay diferencias con una mayor concentración de PRL y una menor concentración de DHEAS en las personas que cursan con LES, lo cual ha sido referido en otros estudios comparando diferentes estadios de la enfermedad pero no contra sujetos sanos.<sup>41, 43, 44</sup> . Probablemente, la realización de estudios específicos para corroborar las alteraciones en los mecanismos fisiopatológicos sean necesarios. Sin embargo, con los resultados obtenidos se puede proponer provocativamente que las concentraciones séricas de PRL y DHEAS sean consideradas un indicador más para la monitorización, vigilancia e incluso propuesta terapéutica de estas pacientes, con la finalidad de mejorar su calidad de vida y disminuir el riesgo de reactivación de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

En las mujeres con LES activo la concentración de PRL es mayor en comparación con las mujeres sanas y las mujeres con enfermedad crónica, mientras que la concentración de DHEAS es menor en las mujeres con enfermedad activa y crónica inactiva en comparación con las mujeres sanas.

La concentración de PRL se correlaciona positivamente con la calificación de SLEDAI en las mujeres con LES activo, mientras que la concentración de DHEAS muestra correlación negativa con la calificación de SLICC en las mujeres con LES crónico inactivo.

## REFERENCIAS.

1. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205.
2. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010a;69:1603–11.
3. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15:308.
4. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:352.
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299–308.
6. Edward L. Treadwell, Kenneth Wiley, Beverly Word, *et al.*, “Prolactin and Dehydroepiandrosterone Levels in Women with Systemic Lupus Erythematosus: The Role of the Extrapituitary Prolactin Promoter Polymorphism at -1149G/T,” *Journal of Immunology Research*, vol. 2015, Article ID 435658, 10 pages, 2015.
7. Jara L. J., Medina G., Saavedra M.A. *et al.* “Prolactin has a pathogenic role in systemic lupus erythematosus” *Immunol Res*, vol. 1, no. 6, pp. 360–364, 2002.
8. C. C. G. Chen and C. R. Parker Jr., “Adrenal androgens and the immune system,” *Seminars in Reproductive Medicine*, vol. 22, no. 4, pp. 369–377, 2004.
9. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996;17:639–669.
10. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiological Reviews* 2000;80(4):1523–631.

11. Glezer A, Belchior PB, Freire de CJ. The prolactin role in systemic lupus erythematosus: where are we?. *Rev Bras Reumatol* 2009;49(2):153-63.
12. Hiestand PC, Mekler P, Nordmann R, et al. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Apr; 83(8): 2599–2603.
13. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin(PRL)and its receptors: actions signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr. Rev.* 1998;19:225–68.
14. Yu-Lee L. Stimulation of interferon regulatory factor-1 by prolactin. *Lupus* 2001;10:691–9.
15. Clevenger CV, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction. *Lupus* 2001;10:706–18.
16. Yu-Lee LY, Luo G, Moutoussamy S, Finidory J. Prolactin and growth hormone signal transduction in lymphohemopoietic cells. *Cell Mol. Life Sci.* 1998;54:1067 – 75.
17. Karimifar M, Tahmasebi A, Bonakdar ZS. Correlation of serum prolactin levels and disease activity in systematic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* (2013) 33:511–516
18. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G et al (2007) Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 1109:385–400
19. Stevens A, Ray D, Alansari A, et al. Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;2358 –66.
20. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(5):1226-9.
21. Leañós-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chávez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 2001;28(7):1546-53.

22. Dillon JS. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4 (3):377–385.385.
23. Sawalha AH, Kovats S. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 August ; 10(4): 286–291.
24. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Galpha(i2,3). *J Biol Chem* 2002;277(24):21379–21388. [PubMed: 11934890]
25. Ashida K, Goto K, Zhao Y, Okabe T, Yanase T, Takayanagi R, et al. Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel mitogen-activated protein kinase phosphatase. *Biochim Biophys Acta* 2005;1728(1–2):84–94.
26. McLachlan JA, Serkin CD, Bakouche O. Dehydroepiandrosterone modulation of lipopolysaccharide- stimulated monocyte cytotoxicity. *J Immunol* 1996;156(1):328–335.
27. Meikle AW, Dorchuck RW, Araneo BA, Stringham JD, Evans TG, Spruance SL, et al. The presence of a dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;42(3–4):293–304.
28. Loria RM. Immune up-regulation and tumor apoptosis by androstene steroids. *Steroids* 2002;67(12): 953–966.966.
29. Jarrar D, Kuebler JF, Wang P, Bland KI, Chaudry IH. DHEA: a novel adjunct for the treatment of male trauma patients. *Trends Mol Med* 2001;7(2):81–85.
30. Nalbandian G, Kovats S. Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen-presenting cells. *Immunol Res* 2005;31(2):91–106.
31. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007;28(5):521–574.
32. Schmidt M, Kreutz M, Loffler G, Scholmerich J, Straub RH. Conversion of dehydroepiandrosterone to downstream steroid hormones in macrophages. *J Endocrinol* 2000;164(2):161–169.
33. Hammer F, Drescher DG, Schneider SB, Quinkler M, Stewart PM, Allolio B, et al.

- Sex steroid metabolism in human peripheral blood mononuclear cells changes with aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6283–6289.
34. Straub RH, Konecna L, Hrach S, Rothe G, Kreutz M, Scholmerich J, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):2012–2017.
  35. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, Engleman EG. Dehydroepiandrosterone enhances IL2 production and cytotoxic effector function of human T cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61(2 Pt 1):202–211.
  36. Murakawa Y, Takada S, Ueda Y, Suzuki N, Hoshino T, Sakane T. Characterization of T lymphocyte subpopulations responsible for deficient interleukin 2 activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1985;134(1):187–195.
  37. Solomou EE, Juang YT, Gourley MF, Kammer GM, Tsokos GC. Molecular basis of deficient IL-2 production in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166(6):4216–4222.
  38. Tenbrock K, Tsokos GC. Transcriptional regulation of interleukin 2 in SLE T cells. *Int Rev Immunol* 2004;23(3–4):333–345.
  39. Tenbrock K, Juang YT, Kyttaris VC, Tsokos GC. Altered signal transduction in SLE T cells. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(10):1525–1530.
  40. Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, Mizushima Y, Sakane T. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1995;99(2):251–255.
  41. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30(3):241–248.
  42. Olech E, Merrill JT. DHEA supplementation: the claims in perspective. *Cleve Clin J Med* 2005;72 (11):965–966.
  43. van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. An open study of dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*

1994;37(9):1305–1310.

44. van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1995;38(12):1826–1831.
45. van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, West JP, McGuire JL. A double-blind, placebo- controlled, clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8(3):181–187.
46. Petri MA, Mease PJ, Merrill JT, Lahita RG, Iannini MJ, Yocum DE, et al. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2858–2868.2868.
47. Nordmark G, Bengtsson C, Larsson A, Karlsson FA, Sturfelt G, Ronnblom L. Effects of dehydroepiandrosterone supplement on health-related quality of life in glucocorticoid treated female patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38(7):531–540.
48. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
49. Urowitz MB, Gladman DD. Measures of disease activity and damage in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:405–13.
50. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363–9.
51. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma J (ed). *EULAR textbook on rheumatic diseases*, London: BMJ Group, 2012, pp. 476–505.

## ANEXOS

### ANEXO I.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	<b>NIVELES DE PROLACTINA Y SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: DIFERENCIA ENTRE ENFERMEDAD ACTIVA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO Y ENFERMEDAD CRÓNICA INACTIVA</b>
Patrocinador externo (si aplica):	NA
Lugar y fecha:	Ciudad de México; __ de ____ del 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Le estamos invitando a participar en este estudio de investigación 'NIVELES DE PROLACTINA Y SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: DIFERENCIA ENTRE ENFERMEDAD ACTIVA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO Y ENFERMEDAD CRÓNICA INACTIVA' que se lleva a cabo en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, en el servicio de Medicina Interna. La siguiente información es importante para que Usted tenga un conocimiento más amplio del porqué estamos haciendo esta investigación para que pueda tomar una decisión bien razonada antes de ingresar al estudio. Usted puede hacer las preguntas que quiera acerca de este documento en el momento que así lo desee.</p> <p>Algunos de los factores de riesgo descritos para esta enfermedad son los factores hormonales. La intención del estudio es medir dos hormonas (prolactina y sulfato de dehidroepiandrosterona) con la finalidad de demostrar la relación de éstas a la actividad y cronicidad de la enfermedad.</p>
Procedimientos:	Si consiente en participar, el procedimiento que se le realizara será únicamente la obtención de 10 cc de una muestra sanguínea en una vena del brazo en ayuno al inicio del estudio.
Posibles riesgos y molestias:	Los únicos riesgos que existen son que presente dolor y amoratamiento en el sitio de extracción, los cuales desaparecerán en poco tiempo. Este estudio no le proporciona ningún beneficio adicional a conocer los resultados que se obtengan al final del estudio. El riesgo al que usted estaría sometido es, por lo tanto, mínimo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Debe Usted saber que no recibirá ningún pago por su participación en este estudio. Sin embargo, un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados que recabemos nos proporcionarán datos importantes para ser aplicados en otros pacientes cuando el estudio acabe.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados quedarán en su expediente para ser consultados por su médico en caso de que así se requiera. En este estudio no estamos probando ningún tipo de tratamiento.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted tiene el derecho de recibir una respuesta clara ante cualquier pregunta, duda o aclaración que surja acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y cualquier otro asunto relacionado con este estudio. Si usted decide no participar, de cualquier manera seguirá recibiendo la atención médica que recibe en el IMSS y se le continuarán ofreciendo todos los procedimientos establecidos en esta misma institución. Es decir, si Usted no acepta participar, esto no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a los beneficios a los que tiene derecho dentro de la institución. Además, si en un principio desea participar y finalmente cambia de opinión, Usted tiene todo el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento. Este abandono del estudio tampoco modificará los beneficios que le otorga el IMSS.
Privacidad y confidencialidad:	La información que nos proporcione puede ser utilizada para identificarla (nombre, teléfono y dirección). Debe Usted saber que esta información será guardada confidencialmente y por separado al igual que sus respuestas a las preguntas que se le hagan. Asimismo, los resultados de los estudios que realizaremos también serán estrictamente confidenciales. Nadie tendrá acceso a la información que nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos de que Usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, nunca se dará alguna información que pudiera revelar su identidad. En todo momento su identidad permanecerá protegida y oculta. Para lograr que su identidad siempre esté protegida, en

todo el estudio le asignaremos un número que será utilizado para identificar sus datos. Este número será utilizado en lugar de su nombre en los archivos en donde la información queda guardada.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Debe usted saber que no recibirá ningún pago por su participación en este estudio. Sin embargo, un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados que recabemos nos proporcionarán datos importantes que podrían ser aplicados en un futuro cuando el estudio acabe. Si bien los beneficios directos para usted pudieran no existir, los resultados que arroje esta investigación contribuirán al avance del conocimiento acerca de su enfermedad. De acuerdo a los resultados que se obtengan en este estudio; eventualmente en un futuro podría recibir algún tipo de tratamiento para disminuir la probabilidad de reactivación de la enfermedad. Los resultados obtenidos estarán disponibles para usted en caso de que los solicite.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable:

Puede comunicarse de 9:00 a 14:00 horas de lunes a viernes con el Dr. Enzo Christopher Vásquez Jiménez, quien es el investigador asociado del estudio, a los teléfonos 951 229 97 95. Asimismo, puede acudir a esta misma Unidad al séptimo piso servicio de Medicina Interna. En caso de alguna emergencia Usted deberá acudir a cualquiera de los servicios de Urgencias de su Unidad de Medicina Familiar, Hospital General de Zona o del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma del sujeto.

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento.

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma.

Nombre, dirección, relación y firma

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dr. Enzo Christopher Vásquez Jiménez

Nombre y firma del investigador principal.

Nombre y firma del investigador asociado.

Clave:

ANEXO II.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
 CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
 DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

1. Nombre: \_\_\_\_\_
2. NSS: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Género: (M) (F)
3. Tabaquismo: Sí ( ) No ( )
4. Comorbilidades: Sí ( ) No ( )
5. ¿Cuáles?

Enfermedad	Tiempo de evolución	Tratamiento

6. Tiempo de diagnóstico de LES:  
 <6 meses( ). 6 meses-1 año( ). 1-5 años( ). 5-10 años( ). 10-20 años ( ). >20 años( ).
7. Afectación orgánica:  
 Mucocutánea( ). Renal( ). Neuropsiquiátrico( ). Hematológica( ). Articular( ) Inmunológica( )  
 Constitucional ( ).
8. Tratamiento recibido:

Medicamento	Dosis	Dosis acumulada	Tiempo de administración
Esteroides			
Ciclofosfamida			
Azatioprina			
Micofenolato de mofetilo			
Antipalúdicos			
Rituximab			
Otras			

9. ¿Hubo respuesta al tratamiento previo? Sí ( ) No ( )  
 Respuesta parcial ( ) Respuesta completa ( )

10.

Laboratorio y scores.	Momento de la evaluación.
Glucosa	
Creatinina	
Leucocitos	
Neutrofilos	
Linfocitos	
ALT / TGP	
AST / TGO	
Hemoglobina	
DHEAS	
Hepatitis B	
Hepatitis C	
Examen general de orina	
DHL	
Depuracion de creatinina	
ANA	
Anti DNA	
C3, C4.	
SLEDAI	
SLICC	

## ANEXO IV.

### Criterios de Clasificación de la ACR <sup>51</sup>

Criteria	Definition
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring occurs in older lesions
Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
Arthritis	Non-erosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterised by tenderness, swelling or effusion
Serositis	a. Pleuritis: convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion or b. Pericarditis: documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
Renal disorder	a. Persistent proteinuria >0.5 g per day or >3+ if quantitation is not performed or b. Cellular casts: may be red cell, haemoglobin, granular tubular, or mixed
Neurological disorder	a. Seizures: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (eg, uraemia, acidosis, or electrolyte imbalance) or b. Psychosis: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (eg, uraemia, acidosis, or electrolyte imbalance)
Haematologic disorder	a. Haemolytic anaemia with reticulocytosis, or b. Leucopenia: <4000/mm <sup>3</sup> , or c. Lymphopenia: <1500/mm <sup>3</sup> , or d. Thrombocytopenia: <100 000/mm <sup>3</sup> in the absence of offending drugs
Immunologic disorder	a. Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titre, or b. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen, or c. Positive finding of antiphospholipid antibodies based on: (1) an abnormal serum concentration of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, (2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or (3) a false positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by <i>Treponema pallidum</i> immobilisation or fluorescent treponemal antibody absorption test
Antinuclear antibody	An abnormal titre of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with 'drug-induced lupus' syndrome

Adapted from Hochberg 1997.

Table 2 The American College of Rheumatology revised classification criteria for systemic lupus erythematosus

## ANEXO V

### Puntaje SLEDAI <sup>51</sup>.

Descriptor	Definition	Score
Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug-related causes	8
Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Includes hallucinations; incoherence; marked loose associations; impoverished thought content; marked illogical thinking; bizarre disorganised or catatonic behaviour. Exclude the presence of uraemia and offending drugs	8
Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation or impaired memory or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Includes a clouding of consciousness with a reduced capacity to focus and an inability to sustain attention on environment and at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic infectious and drug-related causes	8
Visual	Retinal changes from systemic lupus erythematosus cytooid bodies, retinal haemorrhages, serous exudate or haemorrhage in the choroid, optic neuritis (not due to hypertension, drugs or infection)	8
Cranial nerve	New onset of a sensory or motor neuropathy involving a cranial nerve	8
Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous	8
Cerebrovascular	New syndrome. Exclude arteriosclerosis	8
Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungal infarction, splinter haemorrhages. Vasculitis confirmed by biopsy or angiogram	8
Arthritis	More than two joints with pain and signs of inflammation	4
Myositis	Proximal muscle aching or weakness associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase levels, electromyographic changes, or a biopsy showing myositis	4
Casts	Heme, granular or erythrocyte	4
Haematuria	More than 5 erythrocytes per high power field. Exclude other causes	4
Proteinuria	More than 0.5 g of urinary protein excreted per 24 h. New onset or recent increase of more than 0.5 g per 24 h	4
Pyuria	More than 5 leucocytes per high power field. Exclude infection	4
New malar rash	New onset or recurrence of an inflammatory type of rash	4
Alopecia	New or recurrent. A patch of abnormal, diffuse hair loss	4
Mucous membrane	New onset or recurrence of oral or nasal ulceration	4
Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening	4
Pericarditis	Pericardial pain with at least one of rub or effusion. Confirmation by ECG or echocardiography	4
Low complement	A decrease in CH50, C3 or C4 levels (to less than the lower limit of the laboratory determined normal range)	2
Increased DNA binding	More than 25% binding by Farr assay (to more than the upper limit of the laboratory determined normal range, eg, 25%)	2
Fever	More than 38°C after the exclusion of infection	1
Thrombocytopenia	Fewer than 100 000 platelets	1
Leucopenia	Leucocyte count <3000/mm <sup>3</sup> (not due to drugs)	1

Table 3 The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

## ANEXO VI

### Puntaje SLICC <sup>51</sup>.

Item	Score	Item	Score
<b>Ocular</b> (either eye by clinical assessment)		<b>Peripheral vascular</b>	
Any cataract ever	0, 1	Claudication for 6 months	0, 1
Retinal change or optic atrophy	0, 1	Minor tissue loss (pulp space)	0, 1
<b>Neuropsychiatric</b>		Significant tissue loss ever (eg, loss of digit or limb) (score 2 if >1 site)	0, 1, 2
Cognitive impairment (eg, memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) <b>or</b> major psychosis	0, 1	Venous thrombosis with swelling, ulceration <b>or</b> venous stasis	0, 1
Seizures requiring therapy for 6 months	0, 1	<b>Gastrointestinal</b>	
Cerebrovascular accident ever (score 2 if >1)	0, 1, 2	Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver or gallbladder ever, for any cause (score 2 if >1 site)	0, 1, 2
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	0, 1	Mesenteric insufficiency	0, 1
Transverse myelitis	0, 1	Chronic peritonitis	0, 1
<b>Renal</b>		Stricture <b>or</b> upper gastrointestinal tract surgery ever	0, 1
Estimated or measured glomerular filtration rate <50%	0, 1	Chronic pancreatitis	0, 1
Proteinuria >3.5 g/24 h	0, 1	<b>Musculoskeletal</b>	
<b>or</b> end-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	<b>or 3</b>	Muscle atrophy or weakness	0, 1
<b>Pulmonary</b>		Deforming or erosive arthritis (including reversible deformities, excluding avascular necrosis)	0, 1
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	0, 1	Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	0, 1
Pulmonary fibrosis (physical and radiographical)	0, 1	Avascular necrosis (score 2 if >1)	0, 1, 2
Shrinking lung (radiograph)	0, 1	Osteomyelitis	0, 1
Pleural fibrosis (radiograph)	0, 1	Tendon rupture	0, 1
Pulmonary infarction (radiograph)	0, 1	<b>Skin</b>	
<b>Cardiovascular</b>		Scarring chronic alopecia	0, 1
Angina <b>or</b> coronary artery bypass	0, 1	Extensive scarring of panniculum other than scalp and pulp space	0, 1
Myocardial infarction ever (score 2 if >1)	0, 1, 2	Skin ulceration (excluding thrombosis for >6 months)	0, 1
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	0, 1	<b>Premature gonadal failure</b>	0, 1
Valvular disease (diastolic murmur, or systolic murmur >3/6)	0, 1	<b>Diabetes</b> (regardless of treatment)	0, 1
Pericarditis for 6 months <b>or</b> pericardiectomy	0, 1	<b>Malignancy</b> (exclude dysplasia) (score 2 if >1 site)	0, 1

Table 4 The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus erythematosus