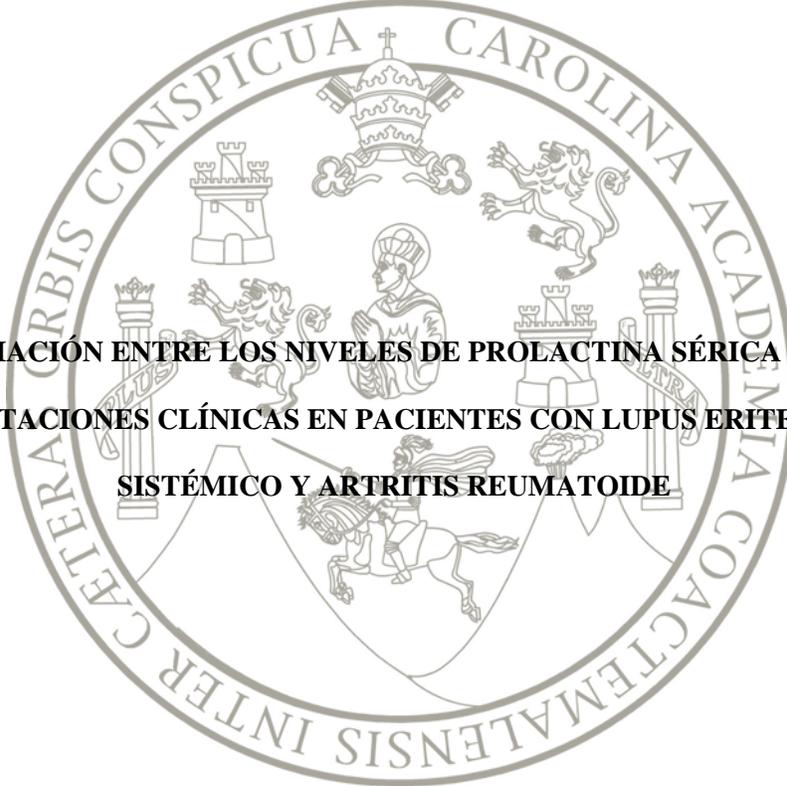


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROLACTINA SÉRICA Y LAS
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE**

MARIELA GUERRERO VALENZUELA

SILVIA MARISOL ARCHILA JIMENEZ

QUÍMICAS BIÓLOGAS

GUATEMALA, MAYO DE 2012

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROLACTINA SÉRICA Y LAS
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE**

SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR

MARIELA GUERRERO VALENZUELA

SILVIA MARISOL ARCHILA JIMENEZ

PARA OPTAR AL TÍTULO DE

QUÍMICAS BIÓLOGAS

GUATEMALA, MAYO DE 2012

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph. D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fausto René Beber García	Vocal IV
Br. Carlos Francisco Porras López	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala por ser la institución que brindó nuestra educación.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y la Escuela de Química Biológica por brindarnos a los profesores que nos dieron el aprendizaje y preparación para nuestro futuro profesional.

Al Hospital General San Juan de Dios, el Laboratorio Clínico y el laboratorio de Inmunología por brindarnos el apoyo para la ejecución de este seminario.

A la licda. Rebeca Mendez, la dra. Sandra Argueta y lic. Benvenuto Luca por su apoyo académico y su colaboración en la elaboración de este seminario.

A nuestra asesora licda. Ana Margarita Paz gracias por su paciencia y apoyo en la elaboración del trabajo.

A: Todas aquellas personas que estuvieron en la elaboración de este proyecto y quienes nunca dudaron en brindarnos su apoyo.

ÍNDICE

I. Resumen	01
II. Antecedentes	03
A. Generalidades	03
B. Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune	09
C. Lupus Eritematoso Sistémico	10
D. Artritis Reumatoide	17
E. Prolactina y Autoinmunidad	20
1. Prolactina y enfermedad Autoinmune	20
2. Prolactina y Lupus Eritematoso Sistémico	21
3. Prolactina y Artritis Reumatoide	24
III. Justificación	25
IV. Objetivos	26
V. Materiales y Métodos	27
A. Universo	27
B. Muestra	27
C. Criterios de inclusión	27
D. Criterios de Exclusión	27
E. Tipo de estudio	27
F. Recursos Humanos	28
G. Materiales	28
H. Ejecución	30
I. Análisis estadístico	31
VI. Resultados	37
VII. Discusión de Resultados	43
VIII. Conclusiones	46
IX. Recomendaciones	47
X. Referencias bibliográficas	48
XI. Anexos	52

I. RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes son un grupo de patologías heterogéneas que incluyen cuadros que van desde una afección limitada a un órgano o tejido, hasta formas de afección multisistémica.

La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica, predominantemente articular, de etiología desconocida, resultado de la acción de un antígeno exógeno o de un autoantígeno, en un individuo con cierta base genética.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica cuya patogenia implica múltiples auto-anticuerpos y su etiología aún es desconocida. La afección del sistema nervioso es relativamente frecuente y el evento cerebrovascular es una de las complicaciones más graves.

Estudios *in vitro* han demostrado que la prolactina induce la síntesis de inmunoglobulinas y de anticuerpos anti-ADN en células mononucleares de pacientes con LES y está relacionada con la artritis reumatoide (AR) al secretarse la hormona por los linfocitos T infiltrados en el líquido sinovial de dichos pacientes.

El papel de la prolactina en la patogénesis de LES y AR es controversial. Se han realizado estudios acerca de su relación con dichas enfermedades, demostrándose que existe una asociación de los niveles de la hormona y la actividad de la enfermedad. Algunos autores señalan que existe correlación directa entre las concentraciones de PRL circulante y las manifestaciones clínicas de dichas enfermedades. Sin embargo otros estudios establecen claramente que a pesar de que las concentraciones de PRL circulante sean mayores a las de sujetos sanos, no están asociadas al índice de actividad de la enfermedad ni a marcadores de la actividad de linfocitos T, sugiriendo que el grado de hiperprolactinemia (HPRL) no es factor determinante en la susceptibilidad de los órganos blanco.

El principal objetivo de esta investigación fue asociar los niveles séricos de prolactina con las manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de LES y AR. Para ello se realizaron entrevistas y pruebas de laboratorio a los pacientes diagnosticados que acuden a las Clínicas de Reumatología, de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios. A los pacientes diagnosticados con LES se les realizaron pruebas de hematología completa, orina, anti-ADN, C3 y C4. A los pacientes con AR, hematología completa y proteína C reactiva.

Los resultados muestran que la presencia de HPRL en la población de estudio fue de 21.95%, lo cual corresponde a 44.44% de pacientes con LES y a 55.55% de pacientes con AR. Las cinco manifestaciones clínicas que prevalecieron en los pacientes con diagnóstico de AR

fueron: dolor de una o más articulaciones (77%), inflamación de una o más articulaciones (60%), rigidez matinal (48%), deformación de articulaciones (43%) y fatiga (42.39%). La alteración de laboratorio que prevaleció en estos pacientes fue el PCR positivo (63%).

Con los pacientes con diagnóstico de LES, las tres manifestaciones clínicas que prevalecieron durante la entrevista fueron: fotosensibilidad (71%), artritis de dos o más articulaciones (45%), úlceras orales (26%). Las alteraciones de laboratorio que prevalecieron en este tipo de pacientes son: proteinuria en orina al azar (68%), anti-DNA positivo (45%) e hipocomplementemia de C3 (35%).

Las manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio que presentaron los pacientes con diagnóstico de AR e HPRL varían del total de pacientes con diagnóstico de AR en que estos no presentaron: compromiso ocular, febrícula, eritema palmar, úlceras en pierna, síndrome de Sjögren y leucopenia.

Las manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio que presentaron los pacientes con diagnóstico de LES e HPRL varían del total de pacientes con diagnóstico de LES en que éstos no presentaron: compromiso neuropsiquiátrico, úlceras nasofaríngeas y leucocitosis.

Dentro de los riesgos relativos para los pacientes con AR e HPRL se obtuvo que no existe un riesgo relativo entre síntoma y HPRL, con excepción de inflamación de articulaciones. . Con las alteraciones de laboratorio, no hubo una correlación significativa en velocidad de sedimentación, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas y PCR.

Así como con los pacientes AR, a pesar de que se encontró HPRL en los pacientes con LES, no se demostró riesgo relativo con eritema malar, erupción discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis de dos o más articulaciones y compromiso pulmonar. Al igual que lo sucedido con los pacientes AR, no hubo correlación significativa entre HPRL y alteraciones de laboratorio con: velocidad de sedimentación, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, C3, C4 y anti-DNA.

II. ANTECEDENTES

A. GENERALIDADES

La prolactina (PRL) es sintetizada y secretada principalmente por células especializadas de la hipófisis anterior, denominadas lactótopas. Es una hormona polipeptídica de cadena única, con un peso molecular aproximado de 23 Kd., que ejerce diversos efectos biológicos a través de su interacción con receptores específicos de membrana que se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo (1-3).

Sus efectos están relacionados con diversas funciones como reproducción, desarrollo y crecimiento, equilibrio de líquidos y electrolitos y regulación del sistema inmunológico. Además de la glándula hipofisiaria, la PRL humana es sintetizada en diferentes sitios como el miometrio uterino, la decidua placentaria y diversas células del sistema inmunológico. En el sistema inmunológico, la PRL ejerce efectos paracrinos y autocrinos y ha sido relacionada con algunos procesos de autoinmunidad. Actualmente es considerada no sólo como hormona, sino también como citocina (1,3).

En la circulación se encuentra como PRL nativa o PRL pequeña (little-PRL) (23 Kd), que corresponde a la forma monomérica no glicosilada inmunorreactiva, con alta capacidad de unión al receptor; formas glicosiladas (G1-PRL y G2-PRL); la forma PRL grande (big-PRL) (50-60 Kd), compuesta por formas diméricas y triméricas, y la forma macroprolactina (bigbig-PRL), constituida por la unión de inmunoglobulinas a monómeros de PRL (anexo 1) (2-4).

1. Acciones fisiológicas de la Prolactina

Los niveles séricos de PRL tienen variaciones diarias y circadianas con secreción pulsátil. Se han medido los niveles sanguíneos cada 15 a 20 minutos y se han visto aumentos hasta del 50%. Tiene un ritmo circadiano con incrementos o picos secretorios durante la etapa de sueño; sus valores no descienden sino hasta dos horas después de haber despertado, y van disminuyendo poco a poco hacia el final de la tarde. Una vez en la circulación su vida media se estima entre 50 y 60 minutos. Las variaciones horarias y durante el sueño se deben a que el estímulo dopaminérgico del hipotálamo se va modificando. La presencia de diferentes estímulos inespecíficos como el coito, el ejercicio, situaciones de estrés, hipoglicemia insulínica, entre otros, provoca variaciones en la secreción de PRL, siendo algunas de naturaleza adaptativa como en la hipoglicemia (2,5).

La principal función de la PRL en la mujer es estimular y mantener la lactancia puerperal, acción directa sobre las células acidófilas conocidas como lactótopas de la glándula mamaria. Se

le relaciona con la regulación del ciclo reproductivo, el mantenimiento del embarazo y el crecimiento fetal, mediante un efecto en el metabolismo materno, actuando en distintos órganos efectores para facilitar sus funciones por sinergia con otras hormonas, o bien por inhibición de otras. En los varones el comportamiento de la PRL puede afectar el funcionamiento adrenal, el equilibrio electrolítico, ocasionar ginecomastia y galactorrea, decremento de la libido e impotencia, así como alterar otras funciones de la próstata, vesículas seminales y testículos (2,5-6).

Otras acciones de la prolactina son el sinergismo con las hormonas esteroideas gonadales, para lograr mantener el cuerpo lúteo y la producción de progesterona, con acción en los procesos reproductivos (2).

Las concentraciones séricas oscilan entre 1 y 30 ng/mL. A partir de 60 ng/mL usualmente ocurre anovulación, puesto que la secreción de gonadotropinas es usualmente inhibida como consecuencia de una elevación anormal de la concentración de PRL, aunque un pequeño porcentaje de mujeres conserva sus ciclos probablemente en asociación con la PRL polimérica, cuya bioactividad es muy limitada (7).

Algunos autores han demostrado que las proteínas que se unen a la PRL son muy parecidas a los fragmentos extracelulares de los receptores de membranas, otros investigadores han encontrado que la IgG del suero humano normal se une a la PRL en condiciones *in vitro*. Esta unión podría representar un mecanismo mediante el cual la hormona ejercería su función inmunomoduladora. Walker K *et al.*, demostraron que la PRL unida a la IgG en el suero humano no es un complejo convencional entre el anticuerpo anti-PRL y la PRL, sino un tipo de asociación diferente entre la PRL con la región Fab de la cadena pesada de la IgG. Encontraron que el complejo formado por la IgG y la PRL actúa como coestimulador que causa la proliferación de una línea maligna de linfocitos B (8).

3. Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia (HPRL) es el desorden endocrino más frecuente del eje hipotálamo-hipofisiario y es hasta ahora la única patología relacionada a la PRL. Es definida como un nivel consistentemente elevado de PRL en sangre cuando las causas fisiológicas de hipersecreción prolactínica han sido descartadas, y es la causa frecuente de al menos el 25% de los desórdenes del ciclo menstrual en mujeres (3).

Existen diversas causas, las cuales se pueden clasificar en fisiológicas (embarazo, lactancia, estimulación de pezón, coito, estrés, sueño, ejercicio), farmacológicas (la ingesta de antagonistas de receptores dopaminérgicos, agentes de depleción dopaminérgica, antidepresivos y opiodes) y

patológicas (enfermedades hipofisarias y del tallo, cirrosis, traumatismo torácico, convulsiones, ovarios poliquísticos y secreción ectópica de PRL) (2,5).

La dopamina es el factor inhibitorio de la prolactina (PIF) más importante y fisiológico, actuando a nivel de la superficie de membrana de los receptores dopaminérgicos (D2) en las células lactótroas. La disrupción del tallo hipofisario y, por ende, del transporte de dopamina a los lactótroas, o el bloqueo de receptores dopaminérgicos endógenos, lleva a un incremento de PRL (2).

También se ha asociado a la HPRL con desórdenes de autoinmunidad tales como lupus eritematoso sistémico (LES), cirrosis, enfermedad de Addison y artritis reumatoide (AR), entre otras. Se ha observado, por ejemplo, que algunas pacientes con LES y cirrosis presentaron una concentración de PRL más elevada que pacientes con otras enfermedades. En 1984, Hedner y Bynke, presentaron cuatro pacientes con iridocititis e HPRL por otras causas que mejoraron con bromocriptina y en 1985, Lever y McKerron presentaron cuatro casos de enfermedad de Addison de origen autoinmune en asociación con HPRL; el tratamiento con glucocorticoides resolvió ambos problemas. También se observó que la hipofisitis linfocítica ocurre más frecuentemente en mujeres jóvenes en asociación con el embarazo y la lactancia. Se estudiaron autoanticuerpos tiroideos en 92 pacientes con HPRL; obteniéndose una incidencia de anticuerpos positivos de 14% comparada con 3.3% del grupo control. Las pacientes con AR pueden presentar disminución tanto de la bioactividad como del incremento nocturno de PRL (3,5-6).

4. Macroprolactinemia

La macroprolactinemia (macroPRL) es un síndrome caracterizado por un aumento del nivel sérico de prolactina, en pacientes sin síntomas derivados de HPRL. Esto puede representar un problema diagnóstico, ya que no todos los laboratorios informan la presencia de macroprolactina. Cuando el paciente con HPRL contiene fundamentalmente big-big PRL, esto se denomina macroPRL. La macroPRL está conformada por una familia heterogénea de complejos, constituidos por la unión de inmunoglobulina G a monómeros de PRL (50-60 Kd) y formas con diferentes grados de glicosilación, sulfatación, etc. La mayoría de los autores refieren que la bigbigPRL es un complejo antígeno-anticuerpo de PRL, pero aún se desconoce el mecanismo. La observación de la falta de síntomas típicos de la HPRL en pacientes con macroPRL, ha sugerido que la actividad biológica de la macroprolactina estaría reducida. Algunos autores sugerían que los anticuerpos unidos a la PRL inhibirían la acción de la hormona sobre las células target, interfiriendo con la unión a su receptor (2,6).

5. PRL extrahipofisiaria y sistema inmune

La PRL extrahipofisiaria de estructura proteica de 199 aminoácidos, también es producida por las células lactótroas localizadas en áreas centrolaterales de la hipófisis que muestran respuestas variables a estímulos o inhibiciones de su secreción, lo que indicaría diferencias regionales en la respuesta a factores hipotalámicos o de la neurohipófisis (10).

Tejidos extrahipofisiarios como células de la dermis, del endotelio, epitelio mamario, tejido decidual, próstata y neuronas, son sitios reconocidos de producción de PRL, lo cual sugiere la posibilidad de que dichos sitios compensen parcialmente la secreción cuando existe una deficiencia hipofisiaria (6,11).

6. Interacción inmuno-neuroendócrina

Numerosos trabajos han arrojado resultados que pueden aceptarse como evidencia de una integración funcional entre el sistema inmune y el neuroendocrino que comparten una serie de mediadores tanto a nivel endógeno como exógeno. Existe un control hipotalámico sobre el sistema inmune y la integración de estos dos sistemas se da a diferentes niveles, los cuales pueden resumirse de la siguiente forma (2):

- a. Las hormonas clásicas y neurotransmisoras se unen a receptores específicos de las células del sistema inmune, regulando su actividad;
- b. Productos clásicos del sistema inmune como las citocinas, pueden actuar sobre las células del sistema neuroendócrino, alterando su funcionalidad;
- c. Hormonas liberadas por el hipotálamo, así como estímulos inmunes, pueden actuar sobre linfocitos favoreciendo la liberación de neuropéptidos, los cuales podrían modificar la actividad del sistema neuroendocrino;
- d. Algunas células del sistema nervioso producen citocinas o péptidos semejantes a las citocinas, las que son capaces de modular la función de las células del sistema inmunitario (2).

7. Síntesis de PRL por las células del sistema inmune

Diversos estudios han demostrado que los linfocitos son sitio de síntesis de la PRL lo cual tiene importancia fisiológica, debido a que el agregado de anticuerpos específicos anti-PRL inhibe las respuestas linfocitarias y la proliferación celular *in vitro*. Como evidencia adicional de las propiedades inmunológicas de la PRL se ha encontrado el mensajero correspondiente a PRL y hormona de crecimiento en el citoplasma de linfocitos estimulados por mitógenos, y se ha documentado la efectiva secreción de PRL por células linfoides. A su vez, numerosas clases de linfocitos poseen receptores específicos para la PRL en la membrana celular, y la ocupación de estos receptores estimula la síntesis y secreción de citocinas linfocitarias, y es un factor de crecimiento esencial para al menos una línea celular linfoide (1-2,12).

Autores observaron la presencia de una molécula en un medio de cultivo de esplenocitos murinos (linfocitos obtenidos de bazo) que inducía actividad biológica en la línea celular Nb2, la cual es dependiente de PRL y cuyo efecto fue revertido en presencia de anticuerpo anti-PRL. Estos hallazgos, sugerían a los linfocitos como el origen de una molécula con propiedades de inmunorreactividad y actividad biológica similares a la PRL hipofisaria, se reforzaron con análisis de hibridación *in situ*, Northern-Blot y la técnica de reacción de la transcriptasa inversa en los cuales se reveló la presencia de ARN mensajero (ARNm), DNA complementario (DNAC) tanto en células linfoides como en también en timocitos y células mononucleares (CMN) de sangre periférica humana (1-2).

La dopamina es el inhibidor más importante de la síntesis de la PRL hipofisaria y sus acciones son mediadas por la disminución del contenido intracelular de AMP cíclico. En la placenta, específicamente en el endometrio decidual, la PRL es regulada por factores autocrinos y paracrinos de la unidad fetoplacentaria, como son la progesterona, la insulina y la interleucina-1 (IL-1), mientras que los reguladores clásicos de la PRL hipofisaria como la dopamina y la TRH no modifican la transcripción del gen. En los linfocitos, reguladores conocidos de la síntesis de la PRL hipofisaria como los estrógenos, el péptido intestinal vasoactivo, la hormona liberadora de tirotrinas y un agonista de receptores D2 de la dopamina (bromocriptina) no modifican la expresión del gen de la PRL. Por el contrario, la dexametasona y la ciclosporina inhiben la expresión de la PRL linfocitaria, y el ácido retinoico la estimula, observándose algunas de estas acciones también en la hipófisis.

La utilización del marcaje metabólico y de anticuerpos específicos ha permitido establecer la heterogeneidad molecular de la PRL sintetizada por las células del sistema inmunológico. A este respecto, diversos autores han observado la presencia de variantes de peso molecular de la PRL

dependiendo de la estirpe celular y del anticuerpo utilizado para identificar a esta molécula (ver Anexo 1, Tabla 1). La existencia de isoformas de la PRL de origen linfocitario puede tener implicaciones funcionales o ser consecuencia del estado fisiológico o patológico del individuo que implique la presencia de una u otra forma que responda a las necesidades del medio en un determinado momento. La capacidad de ejercer diversas acciones relevantes en la funcionalidad del sistema inmunológico ha dado como resultado que la PRL sea considerada como una citocina (1-2).

En resumen, múltiples evidencias indican que varias células hematopoyéticas son capaces de producir diferentes tipos de PRL, las cuales pueden ser idénticas a la PRL producida por la pituitaria, con similar actividad biológica. En la mayoría de estos estudios, la cantidad de PRL producida por los linfocitos activados es pequeña, por lo que su contribución a la HPRL es incierta. Sin embargo, observaciones recientes indican que en los sobrenadantes de cultivos celulares puede encontrarse hasta 300 pg/mL de PRL, cantidad suficiente para activar receptores de PRL. Por otro lado, puede encontrarse elevadas concentraciones de PRL en el timo y otros tejidos del sistema inmune, tales como bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, lo que indica un papel de regulación paracrino y autocrino de la PRL sobre las células del sistema inmune (11).

8. La PRL como citocina

Las citocinas son proteínas que se distinguen por compartir diversas características como: participar en las respuestas inflamatoria e inmunitaria, ser sintetizadas por múltiples tipos celulares y ser pleiotrópicas, es decir, que actúan en diferentes tipos de células, pueden ejercer acciones diferentes en la misma célula blanco, sus efectos son con frecuencia redundantes y pueden actuar en conjunto con otra citocina para producir efectos de adición, sinergismo o antagonizar mutuamente sus acciones. La PRL cumple con gran parte de estas características, lo que ha llevado a clasificarla como una citocina. Estas características son (1-2,6):

- Participación activa sobre la proliferación celular en diversos tejidos como glándula mamaria, próstata y páncreas.
- La PRL actúa como agente mitogénico o comitogénico aumentando la eficacia de lectinas y citocinas en la estimulación de la proliferación de los linfocitos. Participa de manera autocrina o paracrina en la mitosis de linfocitos.
- Estimulación de las respuestas mediadas por las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), regulando la expresión del factor de transcripción denominado Factor Relacionado con Interferón (IRF-1) cuya activación resulta esencial para la función NK *in vivo*.

- Colaboración con el factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) en la promoción de la diferenciación de monocitos circulantes a células dendríticas y aumento de la efectividad de la presentación del antígeno por estas células induciendo la síntesis de receptores para el GM-CSF.
- Inducción de la transcripción del gen del IRF-1 en los granulocitos, los linfocitos y el endometrio, el cual es un regulador importante de la diferenciación y la maduración de los linfocitos T y B.
- Estimulación de la síntesis de la IL-2 y su receptor en esplenocitos y timocitos, y la colaboración de las acciones de la IL-2 e IL-12 estimulando la síntesis de IFN- α en los linfocitos T y en las células NK.
- Algunos estudios han sugerido que la PRL contribuye en la actividad hematopoyética y en el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea.

La PRL tiene un papel fisiológico importante en el mantenimiento de la supervivencia y funcionalidad del sistema inmunológico en estados de estrés. Sin embargo, la utilización de modelos animales “knockout”, es decir, donde la expresión de la PRL o de su receptor está totalmente anulada, reveló que las acciones de la hormona pueden ser sustituidas por otras moléculas sin ser afectadas por la ausencia de la molécula o sus receptores (1).

En resumen, la PRL participa en la respuesta inmune teniendo como blanco diferentes células del sistema inmunológico, se sintetiza en distintos tipos celulares y ejerce diversas acciones uniéndose a receptores específicos que pertenecen a la familia de receptores para citocinas clase 1. Además, colabora en sus acciones con otras citocinas, siendo estas acciones redundantes, lo que conduce a considerar a la PRL como una citocina (1,6).

B. AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE

La respuesta inmune adquirida discrimina entre lo propio y lo extraño, de tal manera que sus componentes normalmente coexisten en armonía con todas las proteínas y otros materiales orgánicos que constituyen al huésped, pero responden vigorosamente contra organismos extraños e incluso contra células y tejidos de otras personas. La autoinmunidad es una condición en la cual el huésped organiza una respuesta inmune contra lo propio. Existen cuatro posibilidades de realizar dicha respuesta inmune los cuales son:

- a. Autoinmunidad fisiológica: es una respuesta normal que el huésped monta para modular la respuesta mediada por anticuerpos como en una infección aguda o en la eliminación de detritus

en el organismo. La tolerancia frente a componentes propios es lo que nos protege de las enfermedades autoinmunes. Cuando las células T y B maduran en los órganos generativos como el timo y la médula ósea, respectivamente, las células que adquieren receptores para moléculas propias son eliminadas físicamente por el mecanismo de selección negativa. Existen además controles secundarios en la periferia, llamados mecanismos de tolerancia periférica, para suprimir las células que han escapado la selección primaria. En años recientes se ha conocido que la tolerancia a los componentes propios no es absoluta. Dada la gran diversidad proteica de los agentes patógenos, un sistema inmune que ha sido desprovisto de todo su potencial autorreactivo, probablemente tampoco podría enfrentar ningún invasor (13-15).

- b. Respuesta autoinmune: saludable para el huésped, pero con alguna anomalía, como sucede en la respuesta inmune contra células transformadas en pacientes que sufren enfermedades malignas o infecciones intracelulares (13).
- c. Respuesta autoinmune patológica en huésped con anomalías: la respuesta inmune contra las células malignas reacciona con los antígenos normales generando enfermedad autoinmune (13).
- d. Respuesta autoinmune patológica en un huésped previamente sano: tal como sucede en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), hipotiroidismo o diabetes mellitus (13).

La tolerancia inmune puede ser definida como el reconocimiento por parte del sistema inmune de antígenos propios sin generar enfermedad. Se genera en dos niveles. El nivel superior o tolerancia central, se lleva a cabo sobre todo en la vida fetal, y el nivel inferior o tolerancia periférica, se desarrolla en la etapa postnatal. Mientras la autoinmunidad es un fenómeno fisiológico, la enfermedad autoinmune es un síndrome clínico causado por la pérdida de la tolerancia inmune, caracterizada por la activación de las células de T o de las células de B, o ambas, que conducen a daño tisular en ausencia de una causa evidente (13).

C. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1. Consideraciones generales

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes. Junto a sus múltiples manifestaciones clínicas se encuentran numerosos autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos nucleares, citoplasmáticos y de la membrana celular. Debe distinguirse del lupus cutáneo crónico (en el que se presenta sólo el lupus discoide) y del lupus inducido por medicamentos (16-17).

Afecta primordialmente a las mujeres en edad reproductiva y por tanto, las complicaciones del LES en la gestación deben tenerse en cuenta (18).

Su etiología es aún desconocida, pero diferentes factores genéticos, hormonales y ambientales interaccionan de una forma compleja en su génesis, dando como resultado una pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios constituyentes, la producción de autoanticuerpos, la formación de complejos inmunes y daño tisular. Los alelos HLA-DR y DQ están asociados, no sólo con el riesgo de desarrollar lupus, sino también con las clases de autoanticuerpos producidos (19-20).

2. Epidemiología

Aunque los estudios epidemiológicos son escasos y en gran medida sesgados por la condición socioeconómica de la población estudiada, parece que en ciertas etnias (raza negra e hispana en EEUU, asiáticos) el LES es más frecuente y más grave (17).

Hace tan solo 20 años, el LES era considerado como poco común, sin embargo, en la actualidad se trata de una enfermedad de diagnóstico habitual. Su incidencia en E.E.U.U. es de siete casos por cada 100.000 habitantes/ año y su prevalencia de uno por cada 2.000, siendo ésta última de un caso por cada 250 mujeres afro-americanas. En determinados países del Extremo Oriente, como por ejemplo, China o el Sudeste Asiático, el LES sobrepasa en frecuencia a la artritis reumatoide y se ha convertido en la enfermedad del tejido conectivo más frecuente. Aunque se cree que es más común en la raza negra, las diferencias étnicas han resultado difíciles de analizar (20).

Al igual que la mayoría de las otras enfermedades autoinmunes, el LES se presenta con más frecuencia en mujeres (relación mujer: varón 9:1). Aparece generalmente en la edad reproductiva, solamente en el 10-15% de los casos la enfermedad tiene su comienzo a partir de los 50 años. Asimismo, puede iniciar antes de la pubertad en el 20% de los casos. En pacientes pediátricos y ancianos la proporción mujer a hombre es aproximadamente de 2:1 (20-21).

3. Etiopatogenia

El LES es un trastorno de la inmunorregulación, de base genética, con una influencia hormonal y la participación de factores ambientales. Estos factores se asocian en grado variable y conducen a alteraciones en la regulación del sistema inmunitario, cuya consecuencia final es la producción de anticuerpos. Sin embargo, el mecanismo patogénico exacto y la influencia de los factores mencionados aún son controvertidos (20-22).

- a. Factores genéticos: asociación con el haplotipo HLA-DR3, deficiencia de componentes del complemento, presencia de alelos nulos para el factor C4 del complemento (20,22).
- b. Factores ambientales: Virus o rayos ultravioleta.
- c. Factores hormonales: anticonceptivos orales, terapias de reemplazo estrogénico, embarazo y aumento de PRL pueden estar asociados con la actividad del LES. Todos estos datos sugieren que los pacientes lúpicos pueden hallarse bajo una situación de hiperestrogenismo producido tal vez por alteraciones del metabolismo de la PRL (18,20).

4. Alteraciones inmunológicas

El factor común de las anomalías inmunes en el LES es la hiperactividad de los linfocitos B. Las razones que teóricamente pueden explicar la hiperactividad B son: un trastorno intrínseco de los linfocitos B; un aumento en la función T cooperadora; una deficiente función T supresora, o un trastorno en la síntesis y secreción de linfocinas. Aunque el papel de los autoanticuerpos en la producción de las lesiones no está perfectamente aclarado, parece que al menos algunos de ellos reaccionan con sus antígenos para formar inmunocomplejos (IC) que, ligados a las membranas celulares (como ocurre en la hemólisis) o depositados en los tejidos (como en la glomerulonefritis, originarán las manifestaciones propias de una enfermedad por IC) (22).

De otra parte las alteraciones de los linfocitos T son también muy características de LES: linfopenia T, anticuerpos anti linfocito T y depleción de las poblaciones supresora citotóxica (CD8+) y cooperadora-inductora (CD4+) (22).

Otras poblaciones celulares pueden ser afectadas y amplificar las alteraciones presentes en LES a través de varios mecanismos. El resultado final son las manifestaciones clínicas de la enfermedad hipergammaglobulinemia, síntesis de autoanticuerpos y disminución de la función supresora, con el consiguiente desarrollo de un círculo vicioso. Diferentes agentes pueden actuar como activadores policlonales de los linfocitos B, tal vez por un defecto intrínseco de los mismos, o por un trastorno de la regulación de los linfocitos T o a ambos a la vez, y en consecuencia, su estímulo para la producción de anticuerpos. No obstante, pueden intervenir distintos mecanismos inmunes en pacientes diferentes o en un mismo enfermo en momentos distintos (20).

5. Manifestaciones clínicas

El Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) ha establecido criterios para la clasificación de LES (anexo 2); 4 de los 11 criterios deben estar presentes, aunque

no de manera simultánea, para la clasificación de LES; sin embargo, un paciente con un hallazgo clásico como la nefritis lúpica, tiene LES, aún si no tiene 4 de los 11 criterios de clasificación. Los signos y síntomas tempranos incluyen fatiga, pérdida leve de cabello, anemia, artralgias, náuseas y pérdida de peso. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del ACR (18,23).

a. Manifestaciones cutáneas y mucosas

Las erupciones del LES casi siempre, pero no en todos los casos, son fotosensibles. La erupción malar se presenta en áreas expuestas al sol, como la nariz y las mejillas, denominado eritema en vespertilio o en alas de mariposa. Se observan en 85 % de los pacientes y suelen clasificarse en lesiones específicas (muy sugestivas del LES) y lesiones inespecíficas (frecuentes en LES pero también presentes en otros procesos) (18, 20,22).

El lupus subcutáneo subagudo es una lesión simétrica, no cicatrizal, que asienta en área de escote, hombros, cuello y superficie extensora de brazos. El lupus discoide consiste en una placa eritematosa cubierta por hiperqueratosis, que se extiende dentro de los folículos pilosos con desaparición del pelo (22).

De las lesiones inespecíficas la más común es la telangiectasia, que asienta sobre una lesión específica residual o en el área periungueal. La vasculitis necrosante de pequeños vasos dérmicos produce infartos en los pliegues de las uñas (22).

b. Manifestaciones músculo-esqueléticas

Las poliartalgias y la piartritis, se presentan en 90 % de los pacientes con LES. La artritis usualmente es no erosiva, involucra inicialmente las articulaciones pequeñas de las manos y las muñecas de forma simétrica, ataca de forma transitoria y no se acompaña de erosiones articulares. Las artralgias son muy frecuentes, pueden acompañarse de rigidez matutina (18, 20,22).

c. Manifestaciones renales

Probablemente en todos los LES hay lesiones renales, pero sólo en el 47% hay evidencia clínica de glomerulonefritis. Estas lesiones se consideran mediadas por IC, y la demostración de complejos ADN/anti-ADN en riñones enfermos confirman este mecanismo (22).

Los enfermos presentan proteinuria importante, en la mayoría de los casos en rango nefrótico. Asimismo, se han descrito casos de nefropatía lúpica sin manifestaciones clínicas, aunque suelen ser, en la mayoría de los casos, formas leves (20).

d. Manifestaciones neuropsiquiátricas

El LES puede presentar psicosis, convulsiones, encefalopatía, coma, pseudotumor cerebral, meningitis, mielitis transversa, mononeuritis múltiple y neuropatía periférica. Ocasionalmente se pueden hallar cuadros depresivos, trastornos de la conducta, alucinaciones, delirio e incluso cuadros sugestivos de esquizofrenia. (18,20).

e. Manifestaciones cardiovasculares y pleuropulmonares

La pericarditis es la más frecuente (20-40%); el taponamiento y la pericarditis constrictiva son raros; la fibrosis consecutiva a derrames sucesivos es probablemente la causa de muchos dolores torácicos. La endocarditis de Libman-Sacks puede producir valvulopatías. El fenómeno de Raynaud (34%) se asocia a los anticuerpos anti-RNP y puede llegar a producir gangrena digital. Las trombosis venosas o arteriales se observan en el 10 % de los casos (20, 22).

La hemorragia alveolar pulmonar guarda semejanza con la hemosiderosis pulmonar primaria, y el síndrome de Goodpasture corresponde a una vasculitis necrotizante. En la radiografía de tórax son muy frecuentes la elevación del diafragma y la presencia de atelectasias lineales, atribuidas a un trastorno en la función del diafragma (20,22).

f. Manifestaciones hematológicas y linfáticas

La anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmune son hallazgos frecuentes, también se observa linfopenia, anemia normocrómica y alteraciones de la coagulación, debidas al denominado anticoagulante lúpico. La presencia de este anticoagulante se asocia paradójicamente con fenómenos trombóticos y suele relacionarse con la presencia de anticuerpos anticardiolipina. La aparición de leucocitosis debe alertar sobre la presencia de una infección intercurrente (20).

g. Manifestaciones digestivas

Los síntomas gastrointestinales pueden incluir náuseas, vómitos, disfagia y dolor abdominal por peritonitis aséptica. La lesión hepática es excepcional, aunque puede parecer hepatitis crónica activa o cirrosis biliar primaria; probablemente se trata de una asociación fortuita. Se han descrito casos de pancreatitis como consecuencia de fenómenos vasculíticos (20).

6. Alteraciones serológicas y de laboratorio

Los criterios de actividad de la enfermedad en el LES se basan en marcadores serológicos que se realizan en mediciones seriadas cada mes, y los cambios en los niveles de anticuerpos anti-ADN aparecen como el mejor predictor de actividad clínica.

a. Manifestaciones biológicas inespecíficas

La elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) es frecuente en las fases de actividad. En cambio, la proteína C reactiva (PCR) aumenta sólo ligeramente en las agudizaciones de la enfermedad, mientras que en los casos de infección sobreañadida se produce una marcada elevación. Otros hallazgos frecuentes son hipergammaglobulinemia y elevación de la beta-2 microglobulina (20).

b. Autoanticuerpos-células LE

Son el resultado de la fagocitosis por un leucocito polimorfonuclear de núcleos de linfocitos destruidos por la acción de anticuerpos antinucleares, presentes en el suero del paciente con LES. Se encuentran en la mayoría de los pacientes pero su detección es complicada (20,23).

c. Anticuerpos antinucleares (ANA).

La determinación de los ANA es la prueba de laboratorio más utilizada para el diagnóstico de esta enfermedad. Estos anticuerpos se hallan presentes en más del 95% de los pacientes con LES. Se han observado cuatro patrones distintos de inmunofluorescencia de los cuales el patrón periférico es el más específico de LES (20,24).

Los ANA, aunque no exclusivos, son muy característicos del LES. De todos ellos, los anticuerpos anti-DNA nativo son muy específicos de la enfermedad, apareciendo en un 75% de los casos si se investigan mediante radioinmunoanálisis, y en un 60 % si se hace por IF (22).

Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP van dirigidos a ribonucleoproteínas; los primeros son prácticamente exclusivos del LES (30% de los casos) y los segundos se observan en el 25 % de los pacientes asociándose a fenómeno de Raynaud y edema de manos. Las moléculas Ro (SSA) y La (SSB) son también ribonucleoproteínas y se observan entre el 15 a 30% de los casos de LES (22).

d. Anticuerpos anti-histonas

Su presencia suele asociarse a una menor incidencia de afección neurológica, renal y hematológica, pero con predominio de manifestaciones cutáneas y articulares, y son positivos en más del 90% de casos de lupus inducidos por fármacos (20).

e. Anticuerpos antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras fosfolípídicas de las membranas celulares. Se describieron por primera vez en LES y son responsables de la detección en muchos pacientes de serología luética falsamente positiva, de anticoagulante lúpico y de los anticuerpos anticardiolipina. Clínicamente su presencia se asocia a fenómenos trombóticos (arteriales y/o venosos), abortos o muertes fetales de repetición y a diversas alteraciones hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica) y neurológicas (mielopatía transversa, corea, migraña) (20).

f. Sistema de complemento

Las proteínas del complemento son una pieza clave del sistema defensivo humano. La inflamación, la opsonización de microorganismos y la solubilización y aclaramiento de complejos inmunes, son algunas de las funciones importantes de este sistema. Los pacientes con deficiencias congénitas del complemento sufren infecciones de repetición por microorganismos encapsulados junto a enfermedades por inmunocomplejos. La activación del complemento, es un fenómeno biológico que se produce en muchas enfermedades, por lo que la medición de los fragmentos o complejos que se generan son útiles para valorar la actividad de las mismas (25).

En LES, el complemento a menudo está disminuido, por consumo de sus factores a través de la vía clásica y, más rara vez, de la alterna. Su descenso es muy constante en las fases de actividad de la enfermedad, y como se mencionó anteriormente, su medición es de gran valor en el diagnóstico y en el seguimiento del paciente (25).

7. Diagnóstico

Las múltiples formas de presentación clínica en ocasiones dificultan el diagnóstico. La ACR ha establecido criterios de clasificación. La presencia en un paciente de cuatro o más de estos criterios, simultáneamente o de forma progresiva, permite clasificar a un paciente como portador de LES (20).

8. Tratamiento

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, el tratamiento debe individualizarse, tanto para cada paciente como para cada momento concreto de su evolución. El tratamiento de la enfermedad es complejo y no se dispone de una terapia específica. Los objetivos del tratamiento incluyen el control de la actividad de la enfermedad, la prevención del daño orgánico, la recuperación funcional del paciente y la detección y tratamiento de las complicaciones derivadas de la enfermedad y de los fármacos utilizados (16,20).

Los medicamentos utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos, los antimaláricos, los corticosteroides y los inmunosupresores. Puede administrarse antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en caso de asociación con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (16).

D. ARTRITIS REUMATOIDE

1. Características generales

La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica, predominantemente articular, de etiología desconocida, siendo el resultado de la acción de un antígeno exógeno o de un autoantígeno, en un individuo que tiene una base genética adecuada (26-27).

Esta enfermedad afecta a todas las razas, a ambos sexos, entre los 20 y 45 años de edad, siendo más frecuente en mujeres (relación 3:1), sin embargo esta proporción tiende a igualarse en los pacientes en los cuales la enfermedad se inicia después de los 60 a 65 años (26,28).

La prevalencia a nivel Latinoamericano se ha estimado entre 0.2 y 0.5% de la población, además también se ha reportado una incidencia en hombres de entre 0.15 a 0.46 casos por 1000 personas/año, y en las mujeres de entre 0.24 a 0.88 casos por 1000 personas/año (29-30).

2. Etiología

La etiología de la AR es desconocida, sin embargo, existen factores que interactúan entre sí para el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, algunos de ellos son:

- Alteraciones inmunológicas.
- Predisposición genética (alelos HLA-DRB1 y HLA-DR4) a la autoinmunidad.
- Sexo.

- Factores ambientales como infecciones (virus de Epstein barr, Herpes virus, *Mycoplasma*, Cítomegalovirus, Parvovirus y virus de la Rubéola)
- Daño tisular y químico
- Infección persistente de las estructuras articulares.
- Retención de los productos microbianos en los tejidos sinoviales (26-27, 31-33).

Otro punto que ha sido extensamente estudiado y revisado es el posible efecto protector de los anticonceptivos orales, los cuales más que presentar dicho efecto, retardan el inicio de la enfermedad (34).

3. Características clínicas

a. Signos y Síntomas

i. Manifestaciones articulares.

El comienzo de la AR generalmente es insidioso y gradual y casi siempre está precedido por síntomas generales como astenia, anorexia, fatiga, pérdida de peso y fiebre, que pueden preceder por semanas o meses al compromiso articular. El componente articular en la mayoría de los pacientes está caracterizado por dolor, entumecimiento o rigidez matinal e inflamación de una o varias articulaciones (26).

Las articulaciones comprometidas con mayor frecuencia son: muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, tibia tarsianas, metatarsfalángicas, rodillas y hombros observándose en las mismas simetría de la enfermedad (26).

En las fases de comienzo puede presentarse compromiso de las vainas tendinosas y de los tendones. También hay presencia de debilidad y atrofia muscular, fatiga y disminución de la fuerza de la mano. Si la enfermedad no es controlada en los dos primeros años de diagnóstico, se presentan las lesiones articulares y deformidades características como cuello de cisne, dedo en botonera, entre otros (26).

ii. Manifestaciones extraarticulares.

Las manifestaciones extraarticulares de la AR son frecuentes y algunas de ellas ayudan al diagnóstico, las más frecuentes son compromiso muscular, de nódulos subcutáneos, cardiovascular, respiratorio, neurológico, de piel y anexos, ocular, y síndrome de Sjögren (anexo 3) (26).

Las anomalías radiológicas que se pueden encontrar son destrucción del cartilago, erosiones óseas y deformidades entre otras (anexo 4). El mayor daño radiológico de las

articulaciones se produce dentro de los dos primeros años desde el inicio de la enfermedad. En las radiografías se observa la tendencia a simetría, afectación de las pequeñas articulaciones de las manos y pies exceptuando las interfalángicas distales y la tendencia a respetar las articulaciones del esqueleto axial a excepción de la columna cervical en donde es frecuente la aparición de subluxaciones dentro de su evolución (34-35).

4. Diagnóstico

El diagnóstico de la AR se basa fundamentalmente en criterios clínicos ya que no existe ninguna prueba de laboratorio específica, si bien, el factor reumatoideo (FR) está presente en más de las dos terceras partes de los pacientes adultos con esta enfermedad, sin embargo, se puede detectar en el 5% de las personas sanas, así como en otras patologías (anexo 5) (26,35).

En el laboratorio clínico se puede observar alteraciones hematológicas, bioquímicas y reactantes de fase aguda que pueden encontrarse alterados. Dentro de las alteraciones bioquímicas, no existe un parámetro bioquímico específico del diagnóstico de AR (35).

- **Alteraciones hematológicas:**

Se observa anemia como uno de los compromisos más frecuentes, y por lo general, de tipo normocítico normocrómico. También se pueden encontrar leucocitosis moderada, en los períodos de la actividad de la enfermedad; si hay presencia de vasculitis, es común encontrar eosinofilia (35).

- **Reactantes de fase aguda:**

Se observa trombocitosis, e incrementos de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR). La PCR aumenta rápidamente debido a un estímulo inflamatorio de cualquier tipo por lo que es también inespecífica, y refleja el grado de inflamación mejor que la VSG (35).

- **Evaluación del líquido sinovial:**

Se observa viscosidad disminuida y recuento leucocitario elevado (5,000 a 20,000 cel/ μ L) con predominio de polimorfonucleares (PMN). Además, se encuentran proteínas elevadas y glucosa y complemento disminuidos con respecto a los valores sanguíneos (35).

- **Diagnóstico inmunitario:**

Determinación de diferentes autoanticuerpos presentes en la AR (anexo 6). Los anticuerpos más específicos de la AR son los anticuerpos antifilagrina y anticitrulina (factor antiperinuclear y anticuerpos antiqueratina detectados por IF), anti-RA33 y anti-Sa detectados por inmunoblotting (33). Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) que aparecen en la AR tienen un

patrón perinuclear de inmunofluorescencia (p-ANCA) y se dan en porcentaje muy variable, dependiendo de las series, del 3% al 70% sin clara asociación con la vasculitis reumatoide. Los anticuerpos antinucleares (ANA), detectados por inmunofluorescencia indirecta, aparecen del 10% al 50% de los casos, generalmente a títulos bajos (35).

Para el diagnóstico diferencial se han establecido diferentes criterios diagnósticos, sin embargo, los más aceptados son los de la ACR (anexo 7). De todos los criterios, los primeros cuatro deben estar presentes al menos durante 6 semanas y se deben cumplir por lo menos cuatro de los siete criterios aceptados (31).

5. Tratamiento

El tratamiento debe ser integral con el fin de ofrecerle una mejor calidad de vida, esto es: controlar la inflamación, el dolor, conservar la función, prevenir secuelas y corregir las deformidades cuando ya se han presentado (26).

El tratamiento de la AR consiste en una combinación de intervenciones entre las que se encuentran el descanso, el ejercicio físico, el apoyo emocional, la terapia ocupacional y la utilización de fármacos (27).

El tratamiento farmacológico se ha realizado con: antiinflamatorios no esteroideos (AINES), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (anexo 8), corticosteroides, anticitocinas e infliximab (26,27).

E. PROLACTINA Y AUTOINMUNIDAD

1. PRL y enfermedad autoinmune

El papel de la PRL es controversial en la patogénesis de estas enfermedades, debido a que algunos autores señalan que existe correlación entre las concentraciones de hormona circulante y las manifestaciones clínicas de dichas enfermedades y otros estudios establecen claramente que a pesar de que las concentraciones de PRL circulante sean mayores a las de sujetos sanos, no están asociadas al índice de actividad de la enfermedad ni a marcadores de la actividad de linfocitos T, lo que sugiere que el grado de HPRL no es factor determinante en la susceptibilidad de los órganos blanco (1).

Análisis por Western-blot pusieron de manifiesto que la PRL de origen linfocitario contribuye a la PRL circulante, lo cual sugiere que la misma contribuye alterando la actividad

funcional del sistema dopaminérgico hipotalámico, con el propósito de mantener las concentraciones de PRL circulante en el rango fisiológico y que también puede contribuir a otros niveles como el estado inmunitario del individuo. Se ha empezado a estudiar la intervención que la PRL tiene en los mecanismos de tolerancia. Los estudios de Diamond *et al*, demostraron que el rompimiento de la tolerancia de células B por el estradiol es anulado con el tratamiento con bromocriptina, lo que induce anergia en una población de linfocitos B que expresan anticuerpos anti-ADN con alta afinidad. Estas observaciones sugieren la participación de la PRL en la supresión de la tolerancia en las células B. De hecho, estudios recientes indican que el tratamiento con concentraciones elevadas de PRL, conduce a alterar la tolerancia e induce la disminución de células B auto reactivas foliculares (1).

En pacientes con enfermedades autoinmunes, las concentraciones de PRL circulantes están aumentadas, pero su participación precisa no ha sido dilucidada. La producción activa de PRL por los linfocitos infiltrados en el entorno sinovial ha sido demostrada, y esta misma estimula ciertos fibroblastos para producir citocinas proinflamatorias conduciendo a la estimulación paracrina de las células sinoviales y a la exacerbación de las enfermedades (1).

Estudios de pacientes con HPRL de diversas etiologías han sugerido una tasa aumentada de autoanticuerpos (antitiroideos, anti dsDNA, anti-Ro, anticardiolopina y ANA) sin evidencia clínica de enfermedad autoinmune. Inversamente, niveles elevados de PRL se han encontrado en pacientes con LES, AR, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren primario, psoriasis y uveítis, llevando a la relación causal hipotética y un posible blanco terapéutico (36).

2. Prolactina y LES

La HPRL fue demostrada por primera vez en pacientes con LES inactivo en 1987, y desde entonces se han realizado estudios para correlacionar los niveles elevados de PRL con la actividad de la enfermedad, sin embargo, algunos estudios han fallado en demostrar dicha asociación y en algunos casos se ha concluido que las discrepancias pueden deberse a la heterogeneidad molecular de la PRL circulante (6,12).

Se ha observado que una cohorte de la población que padece LES cursa con HPRL y que en la mayoría de estos pacientes se desconoce la etiología del incremento en las concentraciones de PRL circulante. Diversos estudios clínicos han demostrado niveles elevados de PRL en el 15 a 30% de pacientes con LES, porcentaje que tiende a incrementarse cuando la enfermedad está activa (4, 12,42).

La contribución precisa de la PRL en las respuestas inmunológicas en estados de LES no está bien establecida, sin embargo, la coexistencia de la secreción aumentada de PRL linfocitaria y el LES se podría explicar como un mecanismo de regulación y equilibrio entre las respuestas humoral y celular (1).

En un estudio realizado por Dostál *et al.* sobre HPRL y la variación de los valores en el tiempo en pacientes LES y AR, se encontró un 41% de HPRL en pacientes LES y 39% en pacientes AR, en contraste con 18% de HPRL leve en los controles sanos (37).

Estudios recientes han confirmado hallazgos tempranos de HPRL asociada a actividad clínica del LES. El origen de la misma es muy diverso y en ausencia de causas como drogas, embarazo, hipotiroidismo, insuficiencia renal y prolactinomas, la HPRL puede deberse a la estimulación de la liberación de PRL por citocinas, a defectos en los mecanismos de control de la PRL, a que los linfocitos de pacientes con LES activo secreten cantidades suficientes de PRL para incrementar los valores séricos, o a una base genética para explicar la HPRL en pacientes con LES (42).

El reconocimiento de que la PRL tiene un papel inmunoregulador, así como el hallazgo de HPRL en LES y su asociación con actividad, condujo a investigar la prevalencia y significado clínico de la HPRL en pacientes con LES. Existe una controversia en dicha asociación, debido a que varios informes la confirman pero en otros reportes no encontraron asociación entre PRL y actividad del LES. En estudios realizados por Jara *et al* se han documentado los siguientes hallazgos: en un estudio de casos y controles no se encontró asociación de HPRL y actividad de LES, al igual que en otros estudios realizados por ellos, sin embargo, un subgrupo de pacientes con HPRL de causa no determinada manifestó actividad de LES; un estudio encontró correlación entre HPRL, y el incremento de linfopenia y anti-ADN, así como se encontró asociación entre HPRL y datos de severidad de LES, pero en otro estudio no se encontró HPRL en LES. Esta controversia puede ser explicada por diferentes factores tales como: poder estadístico de estos estudios, grupo heterogéneo de pacientes, variabilidad de los índices de actividad de LES, anticuerpos anti-PRL, tratamientos recibidos, ritmo circadiano de PRL, entre otros (11).

Con el objeto de conocer mejor el comportamiento de la PRL, Jara *et al* estudiaron en forma prospectiva a 43 pacientes con LES divididos en dos grupos: 16 con afección a órgano menor (mucocutáneo, articular, serosas) y 27 con afección a órgano mayor (glomerulonefritis lúpica sin insuficiencia renal), los pacientes recibieron tratamiento acorde a las manifestaciones clínicas, encontrándose HPRL (20-40 ng/mL) en 30/43 pacientes con LES activo (69.7%). Seis meses posteriores al tratamiento, observaron una disminución significativa de los valores de PRL y de manifestaciones clínicas y encontraron una correlación lineal entre PRL y las manifestaciones

clínicas al inicio y al final del estudio. Esta disminución de PRL seis meses después de tratamiento convencional del LES sugiere que la cantidad de PRL secretada por los linfocitos activos puede ser significativa y contribuir a la HPRL observada en LES, y que ésta disminuye con el tratamiento convencional por ser dirigido a inhibir la actividad de los linfocitos (11).

Un estudio realizado por Leños y Cárdenas determinó que los niveles de PRL sérica libre se encuentra más elevados en pacientes con enfermedad activa que en pacientes con enfermedad inactiva. A su vez, se observó que existe una correlación significativa entre PRL sérica libre y los niveles de anti-ADNs, C3 y C4 ($r = 0.2$, $P = 0.002$; $r = -0.33$, $P = <0.001$; $r = -0.16$, $P = 0.013$, respectivamente). En este mismo estudio demostraron que la HPRL libre está asociada con manifestaciones clínicas tales como neurológicas, renales, hematológicas, marcadores serológicos de la enfermedad y los niveles de complemento y anti-ADNs (4).

Jacobi *et al* encontraron que las concentraciones de 20 ng/mL de PRL son más eficaces para estimular la síntesis de IgG que la concentración de 100 ng/mL. Un hallazgo interesante en modelos experimentales tempranos muestra que las ratas hipofisectomizadas retienen 50% de la PRL biológicamente activa en la circulación. La neutralización de esta PRL residual resulta en muerte por inmunodeficiencia. De esta manera, la PRL extrapituitaria puede ser capaz de compensar la acción de la PRL hipofisiaria. Sin embargo el papel de la PRL secretada por los linfocitos de pacientes con LES aún no está determinado (11,38).

Cualquier órgano, aparato o sistema puede ser afectado por LES y el mecanismo de daño a los tejidos es múltiple, de tal forma que no debe ser atribuido a una sola causa: complejos inmunes, autoanticuerpos, activación del complemento, citocinas, participación de macrófagos, linfocitos T citotóxicos, etc. La evidencia de la participación directa de las hormonas en una respuesta inflamatoria/autoinmune es limitada (11,16).

En los hallazgos experimentales de Neidhart, la bromocriptina (BRC) redujo la concentración de PRL y la actividad de lupus. Sin embargo, para inhibir la actividad de los linfocitos fue necesario utilizar dosis de BRC muy superiores a lo que se usa *in vivo*. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que la BRC pudiera ser benéfica en pacientes con LES activo. Los ensayos clínicos de BRC en LES se inician con los resultados informados por Walker *et al* quienes trataron siete pacientes con LES con leve a moderada actividad de la enfermedad, obteniendo que dicha actividad disminuyó significativamente después de seis meses de tratamiento y los efectos secundarios fueron escasos y que al interrumpirse el tratamiento, los pacientes se volvieron HPRL y se reactivó la enfermedad (39-40).

Los resultados de Jara *et al* muestran que el tratamiento con una dosis fija de BRC durante un promedio de 12.5 meses, fue capaz de reducir el número de recaídas/paciente/mes y la HPRL encontrada fue de 51.4% (11).

Un estudio reciente compara hidroxicloroquina contra BCR en pacientes con LES activo durante un año. Los datos obtenidos confirman que tanto la BRC como la hidroxicloroquina son capaces de disminuir las manifestaciones de actividad del LES (11-12).

3. Prolactina y Artritis Reumatoide

Estudios realizados de los niveles de PRL en pacientes con AR no han demostrado de forma consistente los niveles elevados de PRL, sin embargo Halko *et al* demostró la correlación entre la elevación de los niveles de PRL y la actividad de la enfermedad midiendo la inflamación de las articulaciones. Ram *et al* mostró que tanto la PRL total como la libre se encuentran elevadas en pacientes con AR en comparación con pacientes control. Otros estudios realizados también muestran una correlación entre niveles elevados de PRL en pacientes con AR. Sin embargo, en otros estudios realizados, no se encontró correlación alguna entre los niveles de PRL y la actividad de la enfermedad (36, 38,41-44).

Una de las teorías acerca de la correlación entre los niveles de PRL en los pacientes con AR se basa en que al haber un infiltrado de linfocitos en el líquido sinovial produce PRL y con ello se induce un exceso de células sinoviales en los pacientes con AR (36).

El tratamiento con BRC disminuye la concentración de los niveles de PRL, así como de IL-6 y de proliferación linfocitaria, así como tiene efectos benéficos en los pacientes con AR. En un estudio realizado se comparó el efecto de la BRC encontrándose que la misma muestra mejoras clínicas pero no presenta cambios significativos en los parámetros de laboratorio como la velocidad de sedimentación, proteína C reactiva y los niveles de complemento. Sin embargo, Figueroa *et al* encontró que en pacientes tratados con bromocriptina por 3 meses tienen mejoras en los parámetros de laboratorio (36,45-46).

Templ *et al* evaluaron la disfunción hormonal del eje hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA), secreción de PRL y de hormonas sexuales, que contribuye al desarrollo de persistencia de AR. Se encontró que los pacientes estimulados con hormonas liberadoras hipotalámicas no presentaron diferencias en concentración plasmática de TSH, ACTH, cortisol, PRL o TSH. Por tanto concluyeron que los ejes hipotalámico-pituitario-tiroideo/gonadal y adrenal parecen no alterarse en AR (42).

III. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes son un grupo de patologías heterogéneas que incluyen cuadros que van desde una afección limitada a un órgano o tejido, hasta formas de afección multisistémica.

Estudios *in vitro* han demostrado que la PRL induce la síntesis de inmunoglobulinas y de anticuerpos anti-ADN en CMN de pacientes con LES y está relacionada con la AR al secretarse la hormona por los linfocitos T infiltrados en el líquido sinovial de dichos pacientes.

La PRL tiene diversas acciones, y sus implicaciones fisiológicas en los estados de autoinmunidad aún no se han dilucidado por completo. El papel de la PRL en la patogénesis de LES y AR es controversial. Se han realizado estudios acerca de su relación con dichas enfermedades, demostrándose que existe una asociación de los niveles de la hormona y la actividad de la enfermedad. Algunos autores señalan que existe correlación directa entre las concentraciones de PRL circulante y las manifestaciones clínicas de dichas enfermedades, y otros estudios establecen claramente que a pesar de que las concentraciones de PRL circulante sean mayores a las de sujetos sanos, no están asociadas al índice de actividad de la enfermedad ni a marcadores de la actividad de linfocitos T, lo que sugiere que el grado de HPRL no es factor determinante en la susceptibilidad de los órganos blanco.

El principal objetivo de esta investigación es asociar los niveles séricos de prolactina con las manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de LES y AR. Para esto se hará uso de una evaluación clínica (entrevista y criterios médicos) y pruebas de laboratorio a los pacientes diagnosticados que asistan a las Clínicas de Reumatología, de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios. A los pacientes diagnosticados con LES se les realizarán pruebas de hematología completa, orina, anti-DNA, C3 y C4; y a los pacientes con AR, hematología completa y proteína C reactiva.

Éste sería el primer estudio realizado por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia que relaciona los niveles de prolactina con estas enfermedades autoinmunes y sus resultados serán un gran aporte al conocimiento de LES y AR en el país.

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL

Asociar los niveles de prolactina sérica con la presencia de manifestaciones clínicas en pacientes que asisten a las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR).

B. ESPECÍFICOS

1. Establecer la frecuencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con LES y AR por medio de una entrevista y alteraciones en pruebas de laboratorio.
2. Asociar los niveles de prolactina con las manifestaciones clínicas en los pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.
3. Establecer si existe una relación entre la presencia de manifestaciones clínicas y los niveles séricos de prolactina en pacientes guatemaltecos diagnosticados con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo

Pacientes de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, que asisten a las clínicas de Reumatología.

B. Muestra

Pacientes de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, que asisten a las clínicas de Reumatología en el período comprendido entre junio y septiembre de 2010, que cumplan con los criterios de inclusión.

C. Criterios de inclusión

Pacientes

- Mayores de 18 años de edad.
- Que acepten participar en el estudio y lo manifiesten mediante consentimiento informado escrito, el cual se les explicó verbalmente y proporcionó en formato impreso.
- Que sean atendidos en la consulta externa con diagnóstico de 6 meses como mínimo de LES y AR según los criterios de los reumatólogos del Hospital General San Juan de Dios.

D. Criterios de Exclusión

No se consideran en el grupo de estudio aquellos pacientes que:

- Aparenten clínicamente alguna de las enfermedades sin comprobación diagnóstica de las mismas (LES y AR).
- Padezcan alguna enfermedad que ocasione una elevación de prolactina: enfermedad hipotalámica, hipotiroidismo, prolactinoma, otros tumores y enfermedades de la hipófisis.
- Presenten alguna condición fisiológica que aumente los niveles de prolactina (lactancia).
- Reciban tratamiento que alteren los niveles de prolactina (ej., estrógenos, progestágenos, metoclopramida, cimetidina, fenotiazina, antidepresivos tricíclicos)

E. Tipo de estudio

Estudio descriptivo de tipo transversal.

F. Recursos humanos

1. Investigadores:

Br. Silvia Marisol Archila Jiménez.

Br. Mariela Guerrero Valenzuela.

2. Asesores:

MA. Ana Margarita Paz de Ramírez

Licda. Rebeca Méndez

3. Grupo de apoyo:

Reumatólogos

- Dr. Jaime Cáceres, Jefe de Unidad de Reumatología

- Dr. Hugo Fernando Morales

Médicos de la Clínica de Reumatología

G. Materiales

1. Reactivos para determinación de Prolactina

- AxSYM[®] Prolactin (Abbott).
- Control y calibrador para prolactina

2. Reactivos para determinación de complemento C3 y C4

- Reactivo de Complemento C3 y C4: Architect[®](Abbott)
- Calibrador Multiconstituyente de proteínas específicas.

3. Reactivos para determinación de Proteína C Reactiva

- Reactivo de Proteína C Reactiva: Architect[®](Abbott)
- Calibrador para Proteína C Reactiva.

4. Consumibles

- Copas para muestra de suero
- Descartadores de material infectocontagioso

- Descartador de material común
- Frasco para muestra de orina
- Guantes descartables
- Marcador indeleble
- Material de extracción sanguínea:
 - o Tubos Vacutainer[®] con EDTA y sin aditivo,
 - o Ligadura,
 - o Alcohol,
 - o Algodón,
 - o Agujas,
 - o Jeringas
- Papel mayordomo
- Pipetas descartables
- Puntas de pipetas amarillas (20 a 200 µl)
- Puntas de pipetas azules (200 a 1,000 µl)
- Tubo cónico para muestra de orina

5. Equipo

- Gradilla para tubos de 5 mL
- Gradilla para soporte de viales
- Pipeta Westergreen
- Axsym Plus[®]
- Architect c8000[®]
- Unicap[®] 100
- Centrifuga refrigerada
- Centrifuga

- Microscopio binocular
- Congelador para almacenamiento de muestras (-20°C)
- Refrigeradora para almacenamiento de Reactivos (2-8°C)
- Pipeta automática (20.0 a 200.0 µL)
- Pipeta automática (200.0 a 1000.0 µL)
- Soporte de pipetas
- Vórtex

6. Software

- Software EpiInfo 2002

H. Ejecución

Para la realización de este estudio, se presentó el proyecto al Comité de Investigación del Hospital General San Juan de Dios (HGSJD) para la aprobación del uso de las instalaciones, equipo de laboratorio y reactivos para realizar la cuantificación de los niveles séricos de prolactina.

Durante el período de estudio, los reumatólogos del HGSJD, identificaron a los pacientes con diagnóstico de LES y AR que fueron candidatos a participar en este estudio (anexo 2, y 7). Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron invitados a participar voluntariamente dentro del estudio por los investigadores y se les explicó detalladamente los objetivos de la investigación y su colaboración dentro de ésta; a los que aceptaron participar, se les solicitó firmar el consentimiento informado (anexo 9).

Posteriormente, se procedió a llenar la boleta de recolección de datos clínicos (entrevista) (anexo 10), a su vez se realizó la toma de muestra sanguínea, y posteriormente, se solicitó una muestra de orina a los pacientes con diagnóstico de LES.

Las muestras se identificaron con códigos entre pacientes de los distintos grupos. La orina se recolectó en un frasco adecuado para dicha muestra, y la sangre se extrajo al vacío (Vacutainer®) en dos tubos sin aditivo de 5mL y un tubo con anticoagulante (EDTA) de 5mL. Una vez obtenidas las muestras, se trasladaron al Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios y se procedió de la siguiente forma:

- La orina se procesó inmediatamente en el área de Uroanálisis y Coproanálisis.

- Las muestras con EDTA se procesaron en el área de Hematología por método automatizado; evaluando los siguientes parámetros: VSG, fórmula diferencial, recuentos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.
- Las muestras sin aditivo, en el área de Inmunología, donde se separó el suero para ser almacenado a -20°C, hasta su procesamiento.

En el área de Inmunología se realizó la determinación cuantitativa de prolactina sérica aplicando la técnica de enzimoanálisis de micropartículas (MEIA), de manera automatizada en el equipo AxSYM Plus[®]. Posteriormente se procesaron las muestras de la siguiente manera dependiendo del grupo de estudio:

1. Grupo LES

La determinación de las fracciones C3 y C4 del complemento haciendo uso de la técnica inmunoturbidimétrica en el equipo automatizado Architect c8000[®].

La determinación de la presencia de anti-ADN se realizó haciendo uso de la técnica ELISA IgG en el equipo Immunocap100[®].

Se realizó un examen rutinario de orina completa, se documentaron para la investigación los hallazgos de proteinuria por tira bioquímica, y cilindruria por evaluación microscópica; de encontrarse otras anormalidades, éstas se reportaron en el informe médico.

2. Grupo Artritis

La determinación de PCR se realizó por medio de la técnica inmunoturbidimétrica en el equipo automatizado Architect c8000[®].

Todos los resultados obtenidos fueron ingresados y documentados en el laboratorio para que formaran parte de la historia clínica del paciente.

I. Procedimientos

1. Extracción sanguínea:

- Se registró la hora de la extracción.
- Los pacientes se presentaron con ayuno de 8 horas.
- Previo a la extracción, el paciente tuvo tener un reposo de mínimo 15 minutos.

- En los casos de fallo en la venopunción, se esperó 30 minutos para volver a realizarla, con el fin de evitar estrés en el paciente.

2. Centrifugación y separación de las muestras:

a. Método

- Esperar la formación completa del coágulo dentro del tubo Vacutainer[®].
- Centrifugar a -4 °C 3,000 rpm por 10 minutos.
- Con la ayuda de pipetas descartables, separar el suero de las muestras y colocarlo en viales previamente rotuladas.
- Separar las muestras en base al tipo de enfermedad (LES/AR) y colocarlas en las gradillas respectivas.

3. Cuantificación de PRL

a. Finalidad

AxSYM Prolactin[®] es un enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA) para la determinación cuantitativa de prolactina en suero o plasma humano.

b. Fundamento y principio

Los reactivos AxSYM Prolactin[®] y la muestra se pipetearon en el orden siguiente:

i. CENTRO DE PREPARACION DE MUESTRAS

- El volumen mínimo de muestra es de 200 µL y el volumen de espacio muerto es de 100 µL, por lo que se agregaron como mínimo 300 µL a la copa para muestra de suero.
- La sonda de preparación de muestras pipeteó la muestra y todos los reactivos AxSYM Prolactin[®] necesarios para la realización de un ensayo y los dispensó en los distintos pocillos de la cubeta de reacción (CR).
- La CR se transportó inmediatamente al centro de procesamiento, donde la sonda de procesamiento realizó los restantes pipeteos.

ii. CENTRO DE PROCESAMIENTO

- La muestra, el diluyente de ensayo AxSYM Prolactin[®], el conjugado de antiprolactina: fosfatasa alcalina y las micropartículas recubiertas de antiprolactina se dispensaron en un pocillo de la cubeta de reacción.

- La prolactina se unió al anticuerpo marcado con enzima y a las micropartículas recubiertas de anticuerpos, formándose un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo.
- Una alícuota del complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo se transfirió a la celdilla con matriz, a cuyas fibras de vidrio se unieron irreversiblemente las micropartículas.
- La celdilla con matriz se lavó para eliminar los materiales no unidos.
- Se añadió el sustrato, 4-metilumbeliferil fosfato (MUP), a la celdilla con matriz y el sistema óptico MEIA midió la tasa de formación del producto fluorescente.

c. Método

- Los sueros fueron ser descongelados.
- Se mezclaron bien las muestras haciendo uso de un agitador de tubos tipo vórtex a baja velocidad.
- Se realizó el mantenimiento diario del equipo AxSYM Plus[®].
- Se programó la prueba en el equipo AxSYM Plus[®].
- Se cargaron los reactivos, controles internos y muestras al equipo AxSYM Plus[®].
- Se inició el ensayo.
- Se reportaron los niveles de prolactina sérica en µg/L.
- Se procedió a interpretar los resultados.
- En aquellas muestras que sobrepasaron los niveles de linealidad de la prueba, se procedió a realizar la dilución manual de la muestra.

4. Cuantificación de complemento C3 y C4

a. Finalidad

El Complemento C3 y C4 Architect[®] es un ensayo inmunoturbidimétrico para la determinación cuantitativa de complemento C3 y C4 en suero o plasma humano.

b. Fundamento y principio

La prueba de C3 y C4 es un ensayo inmunoturbidimétrico que mide el incremento de la turbidez en una muestra causado por la formación de complejos inmunes insolubles cuando el anticuerpo C3 o C4 es añadido a la muestra. Las muestras que contengan C3 y/o C4 fueron

incubadas con un amortiguador y un blanco de determinación, el cual fue preparado para la adición de anticuerpos C3 o C4. En la presencia de un exceso de anticuerpos apropiados, la concentración de C3 y C4 fue medida como una función de turbidez.

c. Método

- Los sueros fueron ser descongelados.
- Se mezclaron bien las muestras haciendo uso de un agitador de tubos tipo vórtex a baja velocidad.
- Se realizó el mantenimiento diario del equipo Architect®.
- Se programó la prueba en el equipo Architect®.
- Se cargaron los reactivos, controles internos y muestras al equipo Architect®.
- Se tomó en cuenta que el volumen mínimo de muestra es de 200 μL y el de espacio muerto es de 100 μL , por tanto se agregó 300 μL como mínimo a la copa para muestra de suero.
- Se inició el ensayo.
- Se reportaron los niveles de C3 y C4 séricos en mg/dL o g/L.
- Se procedió a interpretar los resultados.
- En aquellas muestras que sobrepasaron los niveles de linealidad de la prueba, se procedió a realizar la dilución manual de la muestra.

5. Cuantificación de Proteína C Reactiva

a. Finalidad

La Proteína C Reactiva Architect® es un ensayo inmunoturbidimétrico para el análisis cuantitativo de la Proteína C Reactiva (PCR) en suero o plasma humano.

b. Fundamento y principio

La Proteína C Reactiva es un ensayo para diagnóstico in vitro de la determinación cuantitativa de la PCR en suero o plasma humano. Cuando la reacción antígeno-anticuerpo ocurre entre la PCR de una muestra y el anticuerpo policlonal de Proteína C Reactiva, el cual es adsorbido en partículas de látex, da como resultado la aglutinación. Esta aglutinación es detectada como un cambio en la absorbancia, la magnitud del cambio en la absorbancia es proporcional a la cantidad de PCR en la muestra. La concentración actual es determinada por la interpolación de la curva de

calibración formada por los calibradores con concentración conocida. El incremento de la absorbancia a 572 nm es proporcional a la concentración de la PCR.

c. Método

- Los sueros fueron descongelados.
- Se mezclaron bien las muestras haciendo uso de un agitador de tubos tipo vórtex a baja velocidad.
- Se realizó el mantenimiento diario del equipo Architect[®].
- Se programó la prueba en el equipo Architect[®].
- Se cargaron los reactivos, controles internos y muestras al equipo Architect[®].
- Se tomó en cuenta que el volumen mínimo de muestra es de 200 μL y el de espacio muerto es de 100 μL , por tanto se agregó 300 μL como mínimo a la copa para muestra de suero.
- Se inició el ensayo.
- Se reportaron los niveles de PCR séricos en mg/dL o mg/L.
- Se procedió a interpretar los resultados.
- En aquellas muestras que sobrepasaron los niveles de linealidad de la prueba, se procedió a realizar la dilución manual de la muestra.

6. Hematología

Se realizó hematología completa para evaluar los recuentos celulares y fórmula diferencial, por medio del hemocitómetro Cell DyN 1600, por recuento celular automatizado por impedancia o resistencia eléctrica, cuyo volumen mínimo es de 30 μL de sangre completa anticoagulada con EDTA. Se documentaron los valores de:

- Recuento de glóbulos rojos (RGR)
- Recuento de glóbulos blancos (RGB)
- Recuento de plaquetas (RPL)
- Valores de PMN, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos.

La VSG se realizó por método de Westergren, sistema micro Takives que admite un volumen total de 1 mL en pipetas graduadas serigrafiadas de 0 a 160 mm con una longitud de 200 mm y agujero interno de 2,5 mm. Se aspiró 1 mL de sangre según la metodología, y se permitió una hora para la sedimentación, luego de la cual se realizó la lectura de volumen sedimentado.

7. Uroanálisis

Se realizó un uroanálisis que comprendió un análisis bioquímico por química seca (tira bioquímica) para documentación de proteinuria y un análisis microscópico de orina en fresco para determinar presencia de cilindruria, clasificando ambas en 4 diferentes parámetros ascendentes que comprenden de 0 a 3.

J. Análisis estadístico

Al completar el procesamiento de todas las muestras de los pacientes del estudio, los resultados fueron analizados y comparados. Se realizó una base de datos en EpiInfo 2002 en donde se ingresaron dichos resultados, así como el análisis estadístico de los mismos para determinar la relación entre las variables a investigar (manifestaciones y valores de laboratorio contra prolactina).

Para los niveles de variables cuantitativas (PRL y marcadores) se calculó promedio, desviación estándar y rango de valores por enfermedad, y para establecer las diferencias entre los dos grupos (LES y AR) se utilizó la prueba de t de student. La relación entre la concentración de PRL y dichos valores fue evaluada por correlación múltiple con el coeficiente de correlación de Pearson (r).

Las variables cualitativas se clasificaron en una escala arbitraria ordinal y se relacionaron los valores de PRL con el grado de enfermedad por medio de correlación de Spearman (r_s).

VI. RESULTADOS

Se llevó a cabo el reclutamiento y entrevista de los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en un período de 4 meses de muestreo comprendido de Junio a Septiembre del año 2010.

Durante cuatro meses se reclutaron 123 pacientes de los cuales 92 (74.8%) tienen diagnóstico de AR y 31(25.2%) diagnóstico de LES, a quienes –bajo su consentimiento escrito- se les solicitó información para llenar el cuestionario, y posteriormente se les extrajeron muestras sanguíneas y de orina para ser procesadas dentro de las instalaciones del Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios. Dentro de la distribución por sexo, se reclutaron 116 mujeres (30 con LES y 86 con AR) y 7 hombres (1 con LES y 6 con AR).

Grupo LES

De los 31 pacientes con diagnóstico de LES, 12 (38.71%) presentaron hiperprolactinemia (HPRL), término designado para una PRL mayor a 20 ng/mL. En la tabla 1 se puede observar la frecuencia de los síntomas que presentaron el día de la entrevista, separado en rangos de los valores de PRL obtenidos en el estudio.

Tabla 1. Frecuencia de los síntomas que presentaron en la entrevista, los pacientes con diagnóstico de LES.

Síntomas*	Pacientes SHPRL	Pacientes HPRL
	% (n = 19)	% (n = 12)
Fotosensibilidad	73.6	66.7
Artritis de 2 o más articulaciones	57.9	25
Úlceras orales	26.3	25
Compromiso renal	0	33.3
Eritema malar	21	16.6
Compromiso neuropsiquiátrico	15.7	0
Úlceras nasofaríngeas	15.7	0
Erupción discoide	10.5	8.33
Sin sintomatología	10.5	25

*Fuente: datos obtenidos experimentalmente.

A su vez, en la tabla 2, se encuentran las frecuencias de los resultados de laboratorio realizados a los 31 pacientes con diagnóstico de LES, separados por paciente SHPRL e HPRL.

Tabla 2. Resultados de las pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes con diagnóstico de LES, separado en pacientes SHPRL e HPRL

Prueba*	Pacientes SHPRL	Pacientes HPRL
	% (n = 19)	% (n = 12)
Eritropenia ¹	10.5	50
Leucocitosis ²	43.4	0
Leucopenia ³	10.5	16.7
Trombocitosis ⁴	5.26	8.3
Trombocitopenia ⁵	10.5	16.7
C3 aumentado ⁶	5.3	8.3
C3 disminuido ⁷	21	58.3
C4 aumentado ⁸	5.3	8.3
C4 disminuido ⁹	15.7	16.7
Anti-DNA Positivo ¹⁰	42.1	50
Proteinuria en orina al azar	68.4	66.7
Cilindruria en orina al azar	26.3	8.3

*Fuente: datos obtenidos experimentalmente.

¹Eritropenia: recuento de glóbulos rojos < 4.04 cel/mm³. ²Leucocitosis: recuento de glóbulos blancos > 10,200 cel/mm³. ³Leucopenia: recuento de glóbulos blancos < 4,600 cel/mm³. ⁴Trombocitosis: recuento de plaquetas > 424,000 cel/mm³. ⁵Trombocitopenia: recuento de plaquetas < 142,000 cel/mm³. ⁶C3 aumentado: >180 mg/dL. ⁷C3 disminuido: < 90 mg/dL. ⁸C4 aumentado: > 40 mg/dL. ⁹C4 disminuido: < 10 mg/dL. ¹⁰Anti-DNA positivo: >15 UI/mL.

La tabla 3, presenta el riesgo relativo de presentar un síntoma de LES en los pacientes que presentaron HPRL, en los cuales para que exista un riesgo relativo, se deben de cumplir los 3 criterios: el valor de Odds Ratio de prevalencia (POR) debe ser mayor a 1.0, el intervalo de confianza (IC) al 95% debe ser mayor a 1.0 y el valor de Chi cuadrado debe ser menor a 0.05.

Tabla 3. Riesgo relativo de los síntomas de LES en pacientes con diagnóstico de LES e HPRL.

Síntoma	Frecuencia en HPRL	POR	IC 95%	Chi cuadrado	Interpretación
Eritema malar	2	1.70	0.20 – 14.02	0.63	SRR ¹
Erupción discoide	1	1.63	0.09– 28.90	1.00	SRR
Fotosensibilidad	8	0.71	0.14 – 3.45	0.98	SRR
Ulceras orales	3	2.83	0.39 – 20.17	0.34	SRR
Artritis de 2 o más articulaciones	3	0.24	0.04 – 1.19	0.15	SRR

*Fuente: datos obtenidos experimentalmente. ¹SRR: Sin Riesgo Relativo

La tabla 4 muestra la relación de las alteraciones de laboratorio y la presencia de HPRL en pacientes con diagnóstico de LES, en las cuales el valor del coeficiente de correlación de Spearman (r_s) brinda el tipo de relación que existe (0.0 - 0.2 relación muy baja, 0.2 – 0.4 relación baja) y para que sea significativo, el valor p debe ser menor a 0.05.

Tabla 4. Correlación de alteraciones de laboratorio y la presencia de HPRL en pacientes con diagnóstico de LES, por medio de la correlación de Spearman.

Parámetro	r_s^*	p	Interpretación
Velocidad de sedimentación	0.239	0.230	RB ¹ / NS ²
Recuento de glóbulos rojos	-0.237	0.200	RB / NS
Recuento de glóbulos blancos	-0.230	0.213	RB / NS
Recuento de plaquetas	-0.064	0.733	RMB ³ / NS
Complemento C3	-0.339	0.062	RB / NS
Complemento C4	-0.159	0.392	RMB / NS
Anti-ADN	0.018	0.927	RMB / NS

*Fuente: datos obtenidos experimentalmente.

¹RB: relación baja. ²NS: Correlación No Significativa. ³RMB: relación muy baja.

Grupo AR

De los 92 pacientes con diagnóstico de AR, 15 (16.30%) presentaron HPRL. En la tabla 5 se puede observar la frecuencia de los síntomas que presentaron el día de la entrevista, separado en rangos de los valores de PRL obtenidos en el estudio.

Tabla 5. Frecuencia de síntomas que presentaron durante la entrevista los pacientes diagnosticados con AR separados por pacientes SHPRL e HPRL.

Síntomas*	Pacientes SHPRL	Pacientes HPRL
	% (n = 77)	% (n = 15)
Dolor de 1 o más articulaciones	75.3	86.7
Inflamación de 1 o más articulaciones	64.9	33.3
Rigidez matinal	49.3	40.0
Deformación de articulaciones	45.4	33.3
Fatiga	40.2	53.3
Pérdida de movilidad	24.7	26.7
Anorexia	25.9	6.7
Pérdida de peso	23.4	6.7
Afección de piel	20.7	13.3
Dolor que no cesa con reposo	46.8	20.0
Compromiso neurológico	15.6	20.0
Astenia	14.3	20.0
Odinofagia	14.3	6.7
Compromiso ocular	11.7	0
Febrícula	10.4	0
Eritema palmar	7.8	0
Úlceras en pierna	3.9	0
Síndrome de Sjögren	3.9	0
Sin sintomatología	2.6	6.7

*Fuente: datos obtenidos experimentalmente.

La tabla 6, muestra las frecuencias de los resultados de laboratorio realizados a las 92 pacientes con diagnóstico de AR, separados en pacientes SHPRL e HPRL.

Tabla 6. Resultados de las pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes con diagnóstico de AR separados por pacientes SHPRL e HPRL.

Prueba	Pacientes SHPRL	Pacientes HPRL
	% (n = 77)	% (n = 15)
Eritropenia ¹	18.18	26.67
Leucocitosis ²	9.09	33.33
Leucopenia ³	6.49	0
Trombocitosis ⁴	7.79	13.33
Trombocitopenia ⁵	6.49	6.67
PCR positivo ⁶	62.33	66.67

*Fuente: datos obtenidos experimentalmente.

¹Eritropenia: recuento de glóbulos rojos < 4.04 cel/mm³. ²Leucocitosis: recuento de glóbulos blancos > 10,200 cel/mm³. ³Leucopenia: recuento de glóbulos blancos < 4,600 cel/mm³. ⁴Trombocitosis: recuento de plaquetas > 424,000 cel/mm³. ⁵Trombocitopenia: recuento de plaquetas < 142,000 cel/mm³. ⁶PCR positivo: => 6 g/l.

En la tabla 7, se puede observar el riesgo relativo de presentar un síntoma al ser paciente HPRL, en los cuales al igual que con los pacientes con LES, para que exista un riesgo relativo, se deben de cumplir los 3 criterios: el valor de Odds Ratio de prevalencia (POR) debe ser mayor a 1.0, el intervalo de confianza (IC) al 95% debe ser mayor a 1.0 y el valor de Chi cuadrado debe ser menor a 0.05.

Tabla 7. Riesgo relativo de los síntomas de AR en pacientes con diagnóstico de AR e HPRL.

Síntoma	Frecuencia en HPRL	POR	IC 95%	Chi cuadrado	Interpretación
Astenia	3	1.86	0.43 – 7.88	0.66	SRR ¹
Anorexia	1	0.20	0.02 – 1.62	0.18	SRR
Fatiga	8	1.65	0.54 – 5.04	0.54	SRR
Pérdida de Movilidad	4	1.09	0.31 – 3.83	0.84	SRR
Pérdida de Peso	1	0.23	0.02 – 1.87	0.25	SRR
Dolor de 1 o más articulaciones	13	2.01	0.41 – 9.79	0.58	SRR
Inflamación de articulaciones	5	0.26	0.08 – 0.84	0.03	CRR ²
Deformación de articulaciones	5	0.58	0.18 – 1.87	0.53	SRR
Dolor que no cesa con reposo	3	1.21	0.29 – 4.90	0.91	SRR
Rigidez matinal	6	0.66	0.21 – 2.05	0.67	SRR
Odinofagia	1	0.42	0.05 – 3.54	0.68	SRR
Compromiso neurológico	3	1.33	0.32 – 5.44	0.98	SRR
Afección de piel	2	0.57	0.11 – 2.82	0.74	SRR

*Fuente: Datos obtenidos experimentalmente. ¹SRR: Sin Riesgo Relativo. ²Con Riesgo Relativo.

La tabla 8 muestra la relación de las alteraciones de laboratorio y la presencia de HPRL que de la misma forma que con los pacientes con LES, el valor del coeficiente de correlación de Spearman (r_s) brinda el tipo de relación que existe (0.0 - 0.2 relación muy baja, 0.2 – 0.4 relación baja) y para que exista una significancia, el valor p debe ser menor a 0.05.

Tabla 8. Relación de alteraciones de laboratorio y la presencia de HPRL en pacientes con diagnóstico de AR, por medio de la correlación de Spearman.

Parámetro	r_s^*	p	Interpretación
Velocidad de sedimentación	0.190	0.102	RMB ¹ /NS ²
Recuento de glóbulos rojos	-0.216	0.041	RB ³ Y S ⁴
Recuento de glóbulos blancos	-0.065	0.546	RMB/NS
Recuento de plaquetas	0.071	0.503	RMB/NS
Proteína C Reactiva	0.238	0.068	RB/NS

*Fuente: datos obtenidos experimentalmente.

¹RMB: relación muy baja. ²NS: Correlación no significativa. ³RB: Relación baja. ⁴S: correlación significativa.

VII. DISCUSION DE RESULTADOS

Las enfermedades autoinmunes son un grupo frecuente de entidades con un posible origen común y cuya patología varía en función del órgano o sistema afectado. En este estudio se hizo énfasis en las enfermedades AR y LES.

Como se observa en los resultados, durante los 4 meses de muestreo se recibieron a 126 pacientes con uno u otro diagnóstico, de los cuales, 3 fueron rechazados a causa de embarazo teniendo un total de 123 pacientes, 92 con diagnóstico de AR y 31 con diagnóstico de LES. En ambas enfermedades se observó la prevalencia del género femenino, tal y como se ha visto en estudios similares, que esta prevalencia se debe al efecto inmunoestimulador de las hormonas como estrógenos y PRL, jugando un rol en la fisiología de la enfermedad al correlacionar embarazo, menstruación, uso de anticonceptivos orales con altas dosis de estrógenos y un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol y del DHEA. (11, 13, 20, 40, 44, 47-48).

Prolactina y LES

Dentro de los resultados de los pacientes con LES, de los 31 pacientes, 12 tienen HPRL lo cual representa un 38.7% de la población de LES evaluada, dato que es usual en la enfermedad, ya que la misma -a diferencia de la AR- es una enfermedad que tiene como factores de riesgo el efecto hormonal, por lo cual, no es inusual la cantidad de pacientes con HPRL. (11, 36, 47, 49)

Se puede observar que al comparar los resultados entre los grupos SHPRL y HPRL, la frecuencia de la sintomatología, se comporta de igual forma en ambos grupos e igual que como lo presenta un paciente en un estado general de la enfermedad SHPRL (ver tablas 1 y 2). La única variante fue el compromiso renal, el cual se presentó únicamente en los pacientes con HPRL, sin embargo, los niveles de PRL que presentaron entre ellos no son similares y a su vez, este dato no es significativo debido a que no se les consultó a todos los pacientes si presentaban o no dicho compromiso, este dato fue obtenido debido a que el paciente, dentro de la entrevista hizo saber que el médico le indicó que padecía de dicho compromiso (16, 20, 39, 47, 50).

Como se observa en las tablas 3 y 4, no existe una relación significativa entre los parámetros de laboratorio analizados y la HPRL, lo cual se debe a que los resultados tanto de chi cuadrado ($p < 0.05$) como de correlación de Spearman ($p < 0.05$), no cumplen con los criterios que indiquen una asociación entre HPRL y alteración de laboratorio. Al igual que con la sintomatología, el comportamiento entre los grupos fue similar y las alteraciones de laboratorio que se registraron, son las mismas que se observan en pacientes en estado general de la enfermedad

SHPRL; esto debido a que hubo casos en los que los niveles de PRL fueron elevados, mas no se presentó alteración en las pruebas de laboratorio (11, 16, 20, 27 36, 39, 47, 49-50).

Prolactina y AR

En las tablas 5 y 7 se registró la frecuencia de los síntomas que presentaron todos los pacientes con AR y con LES, se hizo la comparación por alteración de la PRL, en la que se obtuvo que no hubo una diferencia significativa entre síntoma y HPRL.

Esta falta de asociación se debe a que el comportamiento de los síntomas entre ambos grupos fue similar, no importando la presencia de la HPRL, con excepción de la inflamación de articulaciones, la cual a pesar de su significancia estadística –POR (0.26), IC 95% (0.08-1.87), chi cuadrado (0.03)-, no tiene significancia clínica debido a que en este tipo de pacientes, la inflamación se presenta de forma rutinaria -59.7% en el estudio-, por lo cual este parámetro no está influenciado por la presencia de HPRL (3, 11, 26, 36, 39).

Se debe de tomar en cuenta que la AR es una enfermedad de tipo inflamatoria, cuyos factores de riesgo no enfatizan en la acción hormonal. Sin embargo, en otros estudios se observó que las hormonas -en embarazo, uso de anticonceptivos orales y lactancia- brindan un efecto protector en este tipo de pacientes. Es por ello que se excluyeron todos aquellos pacientes con estos criterios, con el fin de evitar interferencia de este efecto protector, obteniendo como resultado que a pesar de presentar HPRL no hay un efecto en la sintomatología. Esto indica que la presencia de la PRL puede ayudar a la fisiología de la enfermedad actuando como citocina, pero la misma no es esencial para provocar la aparición de sintomatología en los pacientes (1-2,6).

Dentro de las alteraciones de laboratorio, se presentó el mismo patrón de falta de relación entre HPRL y las pruebas de laboratorio (ver tablas 7 y 8). El único parámetro que sí presentó una relación significativa fue la disminución RGR –coeficiente de correlación (-0.216) y valor p (0.041)-, pero el mismo no tiene significancia clínica debido a que no es directamente proporcional a los niveles de PRL, ya que pacientes SHPRL presentaron niveles aún más bajos de RGR. Es por ello que además del análisis estadístico, según análisis clínicos ninguno de los parámetros de laboratorio tiene una relación entre la HPRL y los pacientes con AR (11, 16, 36, 39).

En el caso de la PCR, la misma posee una relación baja, lo cual se debe a que es un marcador agudo de inflamación relacionado con el grado de afección que presente el paciente. Sin embargo, también puede estar presente en otro tipo de patologías que implican inflamación e infección, por lo cual la PCR no es directamente proporcional a la presencia de HPRL, ya que al igual que con el RGR, los pacientes con HPRL no presentaron alteraciones significativas en la PCR (35, 51).

Una de las principales dificultades que se tuvo en el estudio y que causó la alteración del análisis estadístico, fue el tamaño de la muestra, sobretodo para los pacientes con diagnóstico de LES, la cual al ser muy pequeña y los intervalos de confianza amplios, no permite que se evalúe una población representativa de la enfermedad.

Se debe tomar en cuenta que la PRL es una hormona la cual entre sus características es la de poseer distintas isoformas, dentro de las cuales se encuentra la isoforma big-big PRL (MPRL) que puede presentarse hasta en un 50% de los pacientes que cursan con HPRL sin causar sintomatología en los pacientes. Al no cuantificar las isoformas, ésta puede indicar una falsa HPRL ya que al ser una molécula muy grande no puede atravesar las paredes capilares para su retroalimentación negativa, acumulando sus niveles en la sangre (3, 4, 6, 36).

De igual forma, otra dificultad que se tuvo en el estudio fue la falta de una escala que registrara la actividad de la enfermedad, ya que en otros estudios se ha empleado tanto la escala SLEDAI y HAQ, las cuales brindan el grado de actividad que tiene el paciente y éste dato en conjunto con los niveles de PRL sí pueden dar una mejor comparación para realizar una asociación entre los niveles de PRL y las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades. Dichas escalas no fueron empleadas, debido a que los reumatólogos de la consulta externa no hacen uso de las mismas (4, 12, 29, 37, 46).

Debe tenerse en consideración que la PRL es una hormona que se ve alterada por los niveles de estrés -ya sea mental o físico- los cuales dan como resultado final la activación del eje hipotálamo-hipofisiario con liberación de hormonas como la ACTH, somatotrofina, PRL, entre otras. Por lo que, presumiblemente, los valores de PRL pueden verse alterados al emplear pacientes de la consulta externa del hospital, debido a que los mismos se ven sometidos a cuadros de estrés por los horarios de atención, cumplimiento de citas, entre otros (41, 43).

A su vez, en el caso de los parámetros de uroanálisis, se tuvo la desventaja que hubieron pacientes que aceptaron participar en el estudio, mas no colaboraron con la muestra de orina. Esto aunado a que las muestra fueron evaluadas en el laboratorio clínico del hospital, existieron casos en que se reportaron niveles altos de proteinuria en orina al azar, pero los mismos no revelaron cilindruria en la muestra, por lo que a pesar de ser un dato muy importante en el estudio, el mismo fue clasificado como dato no cuantificable, por lo que no se tomó en cuenta para la correlación de Spearman.

VIII. CONCLUSIONES

1. No existe asociación entre los niveles de prolactina sérica y las manifestaciones clínicas en los pacientes con diagnóstico de LES y AR de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.
2. Se determinó HPRL en pacientes con LES y AR en 21.95%, de los cuales el 44.44 % tienen diagnóstico de LES y 55.55% diagnóstico de AR.
3. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con LES fueron: fotosensibilidad (71%), artritis de dos o más articulaciones (45%) y úlceras orales (26%). Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron: proteinuria (68%), anti-ADN positivo (45%) e hipocomplementemia por C3 (35%). Lo cual corresponde al cuadro clínico clásico de un paciente con esta enfermedad.
4. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con AR fueron: dolor articular (77%), inflamación articular (60%), rigidez matinal (48%) y deformación articular (43%). Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron: PCR positivo (63%), eritropenia (19%), leucocitosis (13 %) y trombocitosis (9%). Lo cual no difiere con la literatura.
5. No existe asociación directa entre los niveles anormales de PRL y las manifestaciones clínicas en pacientes con LES y AR.
6. La PRL no tiene una relación estadísticamente significativa sobre las manifestaciones clínicas en pacientes con LES y AR.
7. No se demostró correlación estadísticamente significativa entre las alteraciones de laboratorio y PRL en pacientes con LES y AR.

IX. RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio con un número mayor de pacientes, especialmente con diagnóstico de LES, a manera de obtener datos estadísticos más representativos.
- Realizar la medición de la enfermedad por medio de una escala como el SLEDAI o HAQ, para una mejor visión entre la relación de actividad de AR y/o LES con niveles de PRL.
- Realizar tanto la medición de PRL total, así como de sus isoformas para descartar MPRL que interfiere en los resultados, dando una falsa HPRL.

X. REFERENCIAS

1. Méndez I, Cariño C, Díaz L. La Prolactina en el Sistema Inmunológico: Aspectos de Síntesis y Efectos Biológicos. *Rev de Invest Clínica*. 2005 57(3): 447 – 456p.
2. Zubieta V, Isoformas de Prolactina y Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. 2005 11(1): 45-58p.
3. Scaglia H, *et al*. Prolactina: una proteína multifuncional. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. 2005 11(1): 9-27p.
4. Leños A, Cárdenas G, Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology*. 2006 45: 97-101p.
5. Benavides I, *et al*. Biorritmo de prolactina en mujeres en edad reproductiva vs perimenopáusicas. *Rev de Menopausia*. 2003 9(3).
<<http://www.encolombia.com/medicina/menopausia/Meno9303-Biorritmo.htm>>
6. Cárdenas G, *et al*. Elevated Serum Bioactive Prolactin Concentrations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus are Associated with Disease Activity as Disclosed by Homologous Receptor Bioassays. *The J Rheumatol*. 2007; 34 (7): 1514-1521p.
7. Aristizábal J. Hiperprolactinemia Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Departamento de Ginecología y Obstetricia 6p.
<<http://medicina.udea.edu.co/Dependencias/Ginecologia/PDF/PreHiperprolactinemia.pdf>>
8. Cabrera L, *et al*. Aislamiento y caracterización de proteínas unidas a prolactina en el plasma de pacientes hiperprolactinémicos. Instituto Nacional de Endocrinología Departamento de Reproducción Humana. *Rev Cubana Endocrinol*. 1998; 9(1):16-28p.
9. Bouchard B, *et al*. Immune System Development and Function in Prolactin Receptor-Deficient Mice. *The J Immunol*. 1999; 163(2): 576-582p.
10. Rimoldi D, Prolactina e Inmunidad. *Rev ByPC*. 69(2): 52-53p.
11. Jara L, *et al*. Prolactina, autoinmunidad y lupus eritematoso sistémico. *Rev Mex Reumat*. 2004 19(2): 173-183p.
12. Cruz J, *et al*. Molecular Heterogeneity of Prolactin in the Plasma of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2001 44 (6): 1331-1335p.
13. Anaya J, *et al*. Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2005. XII+ 546p.
14. Parslow, G, *et al*. Inmunología Básica y Clínica. Colombia: Manual Moderno, 2002. 917p.
15. Kokuina E, De la Autoinmunidad a las Enfermedades Autoinmunes. *Revista Cubana Med* 2001; 40(1): 36-44p. 19 Junio 2009.

16. Ramírez G, *et al.* Lupus Eritematoso Sistémico. Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. Mar 2006.
17. Marcano M. *et al.* Factores Asociados con la respuesta inmunológica en el lupus cutáneo. Instituto de Biomedicina. 2004. 20: 1-26p.
18. Petri M. Lupus Eritematoso Sistémico 173-179p. (En Imboden J, Hellman D, Stone J, Diagnóstico y Tratamiento México: Manual Moderno. 2005).
19. Kiss E, *et al.* Gestación en mujeres con lupus eritematoso sistémico. Journal of Obstetrics & Gynecology 2002; 2: 285-290p.
20. Brito, Quezada, Lupus Eritematoso Sistémico. Rev Mex de Reum. 2003; 18(5): 309-319p.
21. Klippel J. Principios de las Enfermedades Reumáticas. Tomo 2. Atlanta: Arthritis Foundation. 1997. XV+978p.
22. Mendoza Z, Rodríguez G. Etiopatogenia y Tratamiento de LES 335-345p. (En Figueroa M, *et al.* Manual de Enfermedades Reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. Madrid: Grupo Prodesfarma. 1996).
23. Avances Médicos. Criterios Diagnósticos del Lupus Eritematoso Sistémico. 2004 1-2p.
<<http://www.intermedicina.com/Avances/Clinica/ACL84.pdf>>
24. Kokuina E, *et al.* Determinación de anticuerpos anti-DNA anti-DNA de doble cadena sobre preparación nacional de *Crithidia luciliae*. Univ Diag. 2000; 1(12): 18-21p.
25. Porcel J, Vergani D. El sistema del complemento: una fascinante cascada biológica. España. Med Clin. 1993; 100: 428-435p.
26. Gutiérrez Dávila J, *et al.* Artritis Reumatoidea. Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. Mar 2006. 19 Mar 2008.
27. Duran E, *et al.* Reumatología. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España Vols, 2, Vol 2, año, 1666p.
28. Sack K, Fye K. Enfermedades reumáticas. p.475-499 (En Parslow T. Inmunología básica y clínica. Arias G, trad. 10.ed. México: Manual Moderno, 2002. XVI+917p.)
29. Helmick CG, *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Rev Arthritis & Rheumatism. Ene 2008; 58(1): 15-25p. 20 Mar 2008.
30. Ministerio de Salud. Guía Clínica Artritis Reumatoidea. Santiago: Chile. Junio 2007. 41p. 20 Mar 2008.
31. Quezada M, Artritis Reumatoide, Fisiología y Tratamiento. Centro de Información de Medicamentos. Costa Rica. Mar 2004. 73p. 21 Mar 2008.
32. Villegas J, Artritis Reumatoidea. Rev Portal Médico. Mar 2007. 21 Mar 2008.
<<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/432/1/Artritis-reumatoidea.html>>

33. Villaverde V, Balsa A, Factores Pronósticos de la Artritis Reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2002; 29(1): 10-15p. 20 Mar 2008.
34. Iglesias A. Factores genéticos y ambientales en la patogénesis de la Artritis Reumatoide. Rev Peru Reum. 1996; 2(3): 117 – 122p. 19 Mar 2008.
35. Navio M, *et al.* Artritis reumatoide. Radiología. Alteraciones analíticas. Criterios diagnósticos. Valoración de la actividad inflamatoria. Valoración funcional. Doyma 2000; 8(27): 1387-1395p. 20 Mar 2008.
36. Chuang E, Molith M, Prolactin and Autoimmune Disease In Humans. Acta Biomed 2007. 78(Suppl 1): 255-261p.
37. Dostál C, *et al.* Serum prolactin stress values in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2003; 62; 487-488p.
38. Jacobi AM, *et al.* Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. Ann Rheum Dis 2001; 60: 242-247p.
39. Neidhart M. Prolactin in autoimmune diseases. Proc Soc Exp Biol Med 1998; 217: 408-419p. <<http://www.ebmonline.org/cgi/content/abstract/217/4/408>>
40. Walker S, *et al.* Effects of Prolactin in Stimulating Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Annals of the New York Academy of Sciences 1998; 840: 762-772p.
41. Ram S, *et al.* Raised serum prolactin in rheumatoid arthritis: genuine or laboratory artefact. Rheumatology 2004; 43:1272-1274. 30 Mar 2008.
42. Templ E, *et al.* Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. British Journal of Rheumatology 1996; 35(4): 350-356p. 30 Mar 2008.
43. Huanqui C, *et al.* Estrés, prolactinemia y actividad articular en artritis reumatoidea. Revista Peruana de Reumatología 1995 1(2). 30 Mar 2008.
44. Domínguez R, González M, Hipotiroidismo e hiperprolactinemia en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. Revista Peruana de Reumatología 1995; 1(2): 47-49p. 30 Mar 2008.
45. Walker SE, Jacobson JD, Roles of prolactin and gonadotropin-releasing hormone in rheumatic diseases. Rheum Dis Clin of North Am 2000; 26(4): 713-736p. 30 Mar 2008. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084941>>
46. Cahit K, Gilgil E, Tuncer T. The association of serum prolactin levels with disease activity in the patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Romatizma Dergisi 2002; 2(3) 104-111p. 30 Mar 2008. <<http://romatizma.dergisi.org>>

47. Romaní F, *et al.* Lupus eritematoso sistémico, en un paciente varón: a propósito de un caso. *An Fac med.* 2008; 69(1):37-41p.
48. Silva E. Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, Parte I: Factores Predisponentes y Eventos Iniciales. *Rev chil reumatol.* 2009; 25(3):108-113p.
49. Gómez-Pérez R, Rosa R, Uzcategui L. Prolactina Sérica en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev venez endocrinol metab.* 2003; 2(2): 22-26p.
50. Silva E. Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, Parte II: Rol de los Componentes del Sistema Inmune y de los Autoanticuerpos. *Rev chil reumatol.* 2009 25(4): 140-147p.
51. Simón J, Padilla R. Correlación de PCR y velocidad de sedimentación globular con la actividad de la artritis reumatoide. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46(6): 591-596p.

XI. ANEXOS

Anexo 1

Tabla 1. Variantes moleculares de la prolactina humana

Variante o Isoforma	Peso Molecular (kDa)	Tejido de Origen	Localización
Nativa	23.5	Hipófisis	Hipófisis, plasma
Glicosilada	25	Hipófisis	Hipófisis, plasma
Hendida	16	Hipófisis, hipotálamo	Hipófisis, cerebro, glándula mamaria, próstata, plasma
Grande	45	Hipófisis	Hipófisis, plasma
Grande-grande	>100	Hipófisis	Hipófisis, plasma
Variantes linfocitarias	11	Células mononucleares (linfocitos y monocitos), timocitos	Células de origen,
	23-25		medio de cultivo de
	27		CMN, plasma
Otras variantes	60	Hipófisis	Hipófisis
	8		
	22		

Fuente: Méndez I, Cariño C, Díaz L. La Prolactina en el Sistema Inmunológico: Aspectos de Síntesis y Efectos Biológicos. Rev de Invest Clínica. 2005 57(3): 447 – 456p.

Anexo 2

Tabla 2. Criterios de Clasificación del lupus eritematoso sistémico según el Colegio Americano de Reumatología

Criterios de Clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico según el ACR	
Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias molares, respetando los pliegues nasolabiales
Rash discoide	Zonas Eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica.
Fotosensibilidad	Erupción cutáneas desproporcionadas tras exposición a la luz solar, por historia y observada por el médico
Ulceras orales	Ulceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico
Artritis	Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación
Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural. Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico
Nefropatía	Proteinuria persistente superior a 0.5 g/día o mayor a 3+ si no se ha cuantificado Cilindruria de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos.
Alteración neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir.
Alteración hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis Leucopenia menor de 4,000/mm ³ en mas de 2 ocasiones Linfopenia menor a 1,500/mm ³ en mas de 2 ocasiones Trombopenia menor de 100,000/mm ³ no secundaria a fármacos
Alteración inmunológica	Anti DNA positivo, Anti Sm positivo Anticuerpos antifosfolipídicos positivos basados en 1. Anticuerpos anticardiopina IgG o IgM positivos a títulos medios o bajos. 2. Anticoagulante lúpico positivo Serología luética falsamente positiva durante al menos 6 meses.
Anticuerpos anti nucleares positivos	Título anormal de anticuerpos anti nucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducidos por los mismos

Para el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico son necesarios cuatro de estos 11 criterios, no necesariamente simultáneos.

Fuente: Consuegra J, Lupus Eritematoso Sistémico. Reumatología. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Asociación Española de Pediatría. 2002 9: 59 - 64 p.

Anexo 3

Tabla 3. Características de las manifestaciones extraarticulares frecuentes de la AR

Manifestación	Característica
Compromiso Muscular	Compromiso de las vainas tendinosas y de los tendones, con presencia de debilidad, atrofia muscular y fatiga que se manifiesta por una sensación de cansancio.
Nódulos subcutáneos	Tamaño variable, firmes, no dolorosos y no se adhieren a la piel, consisten en una zona central de necrosis fibrinoide de apariencia irregular rodeada por un margen de células mononucleares con una zona externa de tejido de granulación que contiene células plasmáticas y linfocitos Se presentan entre el 20 - 25% de los pacientes, en los sitios de presión, regiones olecraneana, aquilina, occipucio, miocardio, pericardio, válvulas cardíacas, pleura, pulmones, esclerótica, duramadre, bazo, laringe y tejidos sinoviales.
Compromiso Cardiovascular	Producción de pericarditis, miocarditis, endocarditis, enfermedad coronaria, fibrosis miocárdica, enfermedad valvular, trastornos de la conducción y vasculitis, siendo la vasculitis obliterante la más común causando infartos periungueales, petequias y neuropatía periférica.
Aparato Respiratorio	Producción de fibrosis intersticial, derrame pleural, artritis cricoaritenoidea, nódulos parenquimatosos, arteritis pulmonar, neumonitis, fibrosis linfocítica intersticial, nodulosis pulmonar, bronquilitis obliterante e hipertensión pulmonar.
Compromiso Neurológico	La lesión más frecuente es el síndrome del túnel carpiano. También hay frecuencia de ansiedad, depresión, neuropatía periférica concomitante con vasculitis, síndromes de atropamiento, destrucción del ligamento transversal de la apófisis afectando médula espinal o raíces nerviosas.
Piel y anexos	En períodos avanzados la piel se torna atrófica, lisa y brillante con aparición de úlceras y eritema palmar.
Compromiso Ocular	Compromiso de las diferentes capas del globo ocular causando escleritis, episcleritis, queratitis, uveítis, úlcera de la córnea y glaucoma.
Síndrome de Sjögren	Complicación más frecuente en pacientes con AR con una frecuencia del 10 y el 80% de los pacientes.

Fuente: Gutiérrez Dávila J, *et al*. Artritis Reumatoidea. Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. Mar 2006. 19 Mar 2008.

Sack K, Fye K. Enfermedades reumáticas. p.475-499 (En Parslow T. Inmunología básica y clínica. Arias G, trad. 10.ed. México: Manual Moderno, 2002. XVI+917p.)

Anexo 4

Tabla 4. Lesiones Radiológicas que pueden encontrarse en los pacientes con AR por orden cronológico en la evolución de la enfermedad

Lesión	Característica
Aumento de partes blandas	Signo inespecífico de AR, aparece más temprano en el curso de la AR. La tendencia a la afección simétrica de las pequeñas articulaciones de las manos y pies, respetando generalmente las interfalángicas distales sugiere el diagnóstico de esta enfermedad
Osteoporosis yuxtaarticular	Muy característica de la AR, es un dato radiológico incluido en los criterios de clasificación de la enfermedad. La desmineralización ósea generalizada aparece en fases más tardías.
Pinzamiento de la interlínea articular	Se debe a la pérdida del cartilago articular.
Erosiones	Solución de continuidad de la cortical por la invasión que produce el pannus sinovial en el cartilago articular. Suelen ser marginales sobre todo al principio.
Deformidades y anquilosis	Entre las deformidades son frecuentes las subluxaciones con pulgar en “Z”, desviación cubital en ráfaga de las articulaciones metacarpofalángicas, dedos en cuello de cisne, deformidad en ojal o en Boutonnière, hallux valgus en los pies, subluxacion cervical, etc.

Fuente: Navio M, *et al.* Artritis reumatoide. Radiología. Alteraciones analíticas. Criterios diagnósticos. Valoración de la actividad inflamatoria. Valoración funcional. Doyma 2000; 8(27): 1387-1395p. 20 Mar 2008.

Anexo 5

Tabla 5 Enfermedades en las que se puede encontrar el factor reumatoide

Enfermedades	Frecuencia
Reumatológicas	
Artritis Reumatoidea	50 – 90%
Síndrome de Sjögren	75 - 95%
Crioglobulinemia	40 – 100%
Lupus Eritematoso Sistémico	45 – 35%
Esclerosis Sistémica	20 – 30 %
Polimiositis/dermatomiositis	5 – 10%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	50 – 60%
Enfermedades no reumatológicas asociadas al FR	
Edad Superior a 70 años	10 – 25%
Infecciones	
Endocarditis	25 – 50%
Hepatitis infecciosa	15 – 40%
Tuberculosis	8%
Sífilis	Hasta en el 13%
Enfermedades por parásitos*	20 – 90%
Lepra	5 – 58%
Infecciones víricas**	15 – 65%
Enfermedades pulmonares	
Sarcoidosis	3 – 33%
Fibrosis pulmonar	10 – 50%
Asbestosis	30%
Miscelánea	
Cirrosis biliar primaria	45 – 70%
Malignidad	5 – 25 %

*Los ejemplos mejor documentados son la enfermedad de Chagas, leishmaniasis, oncocercosis y esquistosomiasis.

**Los ejemplos mejor documentados son la rubéola, paperas y gripe.

AR: Artritis Reumatoide; FR: Factor Reumatoide

Fuente: Navio M, *et al.* Artritis reumatoide. Radiología. Alteraciones analíticas. Criterios diagnósticos. Valoración de la actividad inflamatoria. Valoración funcional. Doyma 2000; 8(27): 1387-1395p. 20 Mar 2008.

Anexo 6

Tabla 6. Autoanticuerpos frecuentemente encontrados en la AR, métodos de detección, antígenos, sensibilidad y especificidad

Anticuerpo	Detección	Antígeno	Sen	Esp
Factor Reumatoide	Aglutinación (látex o Waaler-Roose) Nefelometría(cuantificación)	Fracción FC de Ig humana	50 – 90%	90%
Factor antiperinuclear	IFI usando como sustrato células de la mucosa oral de seres humanos.	Citrulina presente en la profilagrina humana	48 – 86%	90%
Antiqueratina	IFI usando como sustrato secciones criostáticas de esófago de rata	Cartulina presente en la filagrina humana	40 – 55%	95 – 99%
Anti RA33	Inmunoblotting con extractos nucleares de células Hela	Proteína A2 del complejo nuclear heterogéneo de ribonucleoproteínas	35 %	No bien conocida
Anti-Sa	Inmunoblotting con extractos de placenta y bazo humanos	Proteína de 50kd de peso molecular	31 – 47%	92 – 99%

AR: artritis reumatoide IFI: inmunofluorescencia indirecta Sen: sensibilidad de la prueba Esp: especificidad de la prueba

Fuente: Navio M, *et al.* Artritis reumatoide. Radiología. Alteraciones analíticas. Criterios diagnósticos. Valoración de la actividad inflamatoria. Valoración funcional. Doyma 2000; 8(27): 1387-1395p. 20 Mar 2008.

Anexo 7

Tabla 7. Criterios de diagnóstico de la AR.

Criterios Diagnósticos de Artritis Reumatoidea

(Revisión de 1987)

1. Rigidez matinal.
2. Artritis de tres o más áreas articulares.
3. Artritis de articulaciones de manos (muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales).
4. Inflamación articular simétrica.
5. Nódulos reumatoideos.
6. Factor reumatoideo positivo.
7. Cambios radiológicos característicos en muñeca o manos

Fuente: Gutiérrez Dávila J, *et al* .Artritis Reumatoidea. Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. Mar 2006. 19 Mar 2008.

Anexo 8

Tabla 8. Fármacos antirreumáticos modificadores de la AR

Fármacos antirreumáticos modificadores de la AR				
FARME	Tiempo hasta la acción	Dosis de mantenimiento	Efectos adversos comunes/menores	Efectos adversos raros/severos
Antimaláricos	2-4 meses	155-310 mg/día hidroxicloroquina base 150 mg/día cloroquina base	Nauseas, dolor de cabeza	Toxicidad retiniana
Sulfasalazina	1-2 meses	1 g, 2 o 3 veces al día	Nauseas, diarrea, estomatitis, exantema, oligospermia (reversible), pruebas bioquímicas hepáticas anormales	Leucopenia
Metotrexato	1-2 meses	7.5-15 mg a la semana, vía oral. Usar vía IM si se precisan dosis mayores de 20 mg o se tolera mal la vía oral	Nauseas, diarrea, estomatitis, exantema, alopecia, pruebas bioquímicas hepáticas anormales	Leucopenia/ trombocitopenia, neumonitis, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad
Sales de oro IM (aurotioglucosa, aurotiomalato de sodio)	3-6 meses	25-50 mg IM cada 3-4 semanas	Estomatitis, dermatitis exfoliativa, diarrea, nauseas, vómitos	Trombocitopenia/ leucopenia, proteinuria(50%), síndrome nefrótico (10-25%), hepatotoxicidad
Auranofina	4-6 meses	3 mg 2 a 3 veces al día	Diarrea	Leucopenia
D-penicilamina	3-6 meses	250-750 mg diarios	Nauseas y pérdida del gusto	Mielosupresión, proteinuria, enfermedades autoinmunes
Azatioprina	2-3 meses	50 – 150 mg diarios	Nauseas	Mielosupresión, hepatotoxicidad
Leflunomida	1 mes	10 – 20 mg diarios	Alopecia, diarrea, nauseas, exantema, pérdida de peso	Leucopenia, trombocitopenia, elevación en enzimas hepáticas
Ciclofosfamida		1 – 3 mg/kg/día	Nausea, diarrea, vómitos, estomatitis, alopecia, alteraciones dermatológicas	Leucopenia (frecuente), anemia, trombocitopenia, cistitis hemorrágica aguda (frecuente)
Ciclosporina	1 – 2 meses	2.5 – 4 mg/kg/día dividido en 2 dosis	Parestesia, temblores, dolor de cabeza, hipertricosis, hipertrofia gingival	Hipertensión, nefrotoxicidad

Fuente: Duran E, *et al.* Reumatología. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España Vols, 2, Vol 2, año, 1666p.

Anexo 9

Consentimiento Informado para Participar en Investigación

Título: Asociación entre los Niveles de Prolactina Sérica y las Manifestaciones Clínicas en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide

Investigadores: Silvia Marisol Archila Jimenez / Mariela Guerrero Valenzuela
Escuela de Química Biológica / Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
Universidad de San Carlos de Guatemala

Descubrimiento del Potencial Conflicto de Intereses: Los investigadores en este estudio son investigadores de población y salud, químicos biólogos, interesados en el conocimiento obtenido en este estudio y en su bienestar. Los investigadores no están obteniendo salario alguno por la realización de la investigación.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo asociar los niveles séricos de prolactina con las manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de LES y AR, así como observar si la relación de la misma es directa o inversamente proporcional a las manifestaciones clínicas. Su participación ayudará a observar cómo se da dicha relación en su persona. Se realizará la investigación en todos los pacientes que deseen participar y que se presenten a las clínicas de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide.

Procedimientos: Se le solicitará que Usted llene un cuestionario relacionado con su enfermedad y las manifestaciones clínicas que presenta. Se le extraerá muestra de sangre y se le solicitará una muestra de orina para realizar pruebas de laboratorio que ayudarán a ver la actividad de la enfermedad.

Beneficios Potenciales: A pesar de que pueda ser incómodo el asistir a las citas bimensuales sin atención del médico, la información que obtengamos de este estudio es muy valiosa y nos ayudará a relacionar sus resultados de laboratorio con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, para con ello brindarle un mejor tratamiento a futuro, ya que los resultados que obtengamos de sus pruebas, se las informaremos a su médico.

Participación Voluntaria/ Derechos del Sujeto de Investigación: El completar este cuestionario y participar en el estudio es voluntario. Si decide no participar, eso no afectará sus derechos de ninguna manera, y se le atenderá de igual forma.

Costos/Pago: Usted no recibirá dinero por su participación en el estudio. Sin embargo, su participación nos ayudará a entender de mejor forma la relación que exista entre sus resultados de laboratorio y las manifestaciones clínicas que está presentando. Las pruebas que le realizaremos son de beneficio para su tratamiento y no tendrán ningún costo para usted.

Preguntas: Si Usted tiene alguna pregunta acerca del estudio, siéntase en la libertad de preguntarle a cualquiera de los investigadores.

Yo _____ certifico que he recibido información del objetivo, beneficios potenciales y procedimientos que son asociados con participar en esta investigación. Yo decido participar en este estudio y entiendo que puedo elegir detenerme en cualquier momento.

Firma del paciente

Anexo 10

ENTREVISTA DE ESTUDIO: “ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROLACTINA SÉRICA Y LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE”

Código:

LES

Fecha: _____

HC: _____

Datos Generales

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: F M

Estado Civil: S C V D/S U

Datos Personales

FUR: _____

Embarazo: Si No

Lactancia: Si No

Uso de anticonceptivos orales: Si No ¿Cuál? _____

Antecedentes de la Enfermedad

¿Desde hace cuanto tiempo le diagnosticaron la enfermedad?: _____

¿Familiares con enfermedades inmunológicas? Si No

Enfermedad	Si	Enfermedad	Si
Diabetes Mellitus		Artritis Reumatoidea	
Síndrome Antifosfolípido		Síndrome de Sjögren	
Lupus Eritematoso Sistémico		Tiroiditis de Hashimoto	
Enfermedad de Graves		Tiroiditis Atrófica	
Hepatitis Autoinmune		Cirrosis Biliar Primaria	
Enfermedad Celiaca		Esclerodermia	
Vasculitis		Dermatomiositis	
Pénfigo		Dermatitis herpetiforme	
Epidermolisis bulosa adquirida		Angitis del Sistema Nervioso Central	
Enfermedad	Si	Enfermedad	Si
Enfermedad de Kawasaki		Panarteritis Nodosa	
Granulomatosis de Wegener		Polangitis microscópica	
Síndrome de Churg-Strauss		Otro tipo vasculitis	

Manifestaciones Clínicas

Signo/Síntoma	Si	No
Eritema malar		
Erupción discoide		
Fotosensibilidad		
Ulceras orales		
Ulceras nasofaríngeas		
Artritis de 2 o más articulaciones periféricas		
Compromiso pulmonar		
Compromiso neuropsiquiátrico		
Otros		

Datos de Laboratorio

Hematología

Parámetro	Resultado
Velocidad de eritrosedimentación	
Recuento de Glóbulos Rojos	
Recuento de Glóbulos Blancos	
Recuento de Plaquetas	
Fórmula Diferencial	

Orina

Parámetro	Resultado
Examen Químico (Proteína)	
Microscópico	

Inmunología

Examen	Resultado
Prolactina	
Complemento C3	
Complemento C4	
Anti-DNA	

ENTREVISTA DE ESTUDIO: “ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROLACTINA SÉRICA Y LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE”

Código: AR

Fecha: _____

HC: _____

Datos Generales

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: F M

Estado Civil: S C V D/S U

Datos Personales

FUR: _____

Embarazo: Si No

Lactancia: Si No

Uso de anticonceptivos orales: Si No ¿Cuál? _____

Antecedentes de la Enfermedad

¿Desde hace cuanto tiempo le diagnosticaron la enfermedad?: _____

¿Familiares con enfermedades inmunológicas? Si No

Enfermedad	Si	Enfermedad	Si
Diabetes Mellitus		Artritis Reumatoidea	
Síndrome Antifosfolípídico		Síndrome de Sjögren	
Lupus Eritematoso Sistémico		Tiroiditis de Hashimoto	
Enfermedad de Graves		Tiroiditis Atrófica	
Hepatitis Autoinmune		Cirrosis Biliar Primaria	
Enfermedad Celiaca		Esclerodermia	
Vasculitis		Dermatomiositis	
Pénfigo		Dermatitis herpetiforme	
Epidermólisis bulosa adquirida		Angitis del Sistema Nervioso Central	
Enfermedad de Kawasaki		Panarteritis Nodosa	
Granulomatosis de Wegener		Polangitis microscópica	
Síndrome de Churg-Strauss		Otro tipo vasculitis	

Manifestaciones Clínicas

Signo/Síntoma	Si	No
Astenia		
Anorexia		
Fatiga que aumenta en el transcurso del día		
Perdida de la movilidad		
Perdida de peso		
Febrícula		
Dolor de una o más articulaciones		
Inflamación de una o más articulaciones		
Deformación de articulaciones		
Dolor que no cesa con reposo		
Rigidez (entumecimiento) matinal		
Dolor faríngeo y/o odinofagia		
Compromiso cardiovascular		
Compromiso pulmonar		
Compromiso neurológico (ansiedad, depresión)		
Afección de piel (brillante, lisa)		
Ulceras en pierna		
Eritema palmar		
Compromiso ocular (glaucoma, ulcera en córnea, escleritis, queratitis)		
Síndrome de Sjögren		

Datos de Laboratorio

Hematología

Parámetro	Resultado
Velocidad de eritrosedimentación	
Recuento de Glóbulos Rojos	
Recuento de Glóbulos Blancos	
Recuento de Plaquetas	
Fórmula Diferencial	

Inmunología

Examen	Resultado
Prolactina	
Proteína C Reactiva	

Br. Mariela Guerrero Valenzuela
Seminarista

Br. Silvia Marisol Archila Jiménez
Seminarista

M.A. Ana Margarita Paz
Asesora

Licda. Karla Josefina Lange
Revisora

M.A. Maria Eugenia Paredes
Directora de Escuela

Oscar Cobar Pinto, Ph. D.
Decano