

Asociación de la prolactina inmunorreactiva y su bioactividad con el lupus eritematoso sistémico

Immune-reactive prolactin association and its bioactivity with systemic lupus erythematosus (SLE)

Lisbet Rodríguez Fernández^I; Felipe Santana Pérez^{II}; Víctor Cabrera Martínez^{III}; Roberto Torres Moya^{IV}

^IEspecialista de I Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor e Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{III}Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Medicina Interna. Servicio Nacional de Reumatología. Hospital Clínicoquirúrgico "Diez de Octubre". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La asociación del lupus eritematoso sistémico y el nivel de prolactina ha sido objeto de múltiples trabajos en los últimos años, y los resultados muestran una alta dispersión en la frecuencia de hiperprolactinemia. Debe significarse que la mayoría de las investigaciones están basadas solamente en la determinación de prolactina inmunorreactiva en condiciones basales. El presente trabajo tiene como objetivo determinar la relación existente entre la prolactina y la actividad del lupus eritematoso sistémico mediante determinaciones de prolactina inmunorreactiva, así como de la actividad biológica de esta hormona. Los resultados obtenidos muestran que la determinación de prolactina inmunorreactiva no puede considerarse como un parámetro seguro para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. No se detectó hiperprolactinemia en las pacientes estudiadas, por lo que esta no puede considerarse asociada por sí misma al lupus eritematoso sistémico, existiendo casos en los que, aun con niveles bajos de prolactina, se presenta esta enfermedad. En contraste, los valores significativamente altos obtenidos para la bioactividad de la prolactina en pacientes lúpicas con relación a las pacientes sanas, pueden indicar una relación directa de la bioactividad con el sistema inmunológico, y, por tanto, la

determinación de este parámetro puede resultar de mucha utilidad en la práctica médica relacionada con el lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: Hiperprolactinemia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad autoinmune.

ABSTRACT

The association between the systemic lupus erythematosus (SLE) and the prolactin level has been the aim of many papers in past years, and results show a high scattering in hyperprolactinemia frequency. We must to emphasize that most of researchers only are based on the determination of the immune-reactive prolactin in basal conditions. The aim of present paper is to determine the relation between the prolactin and the SLE by the determinations of immune-reactive prolactin as well as of biological activity of this hormone. Results achieved show that the above determination cannot be considered like an accuracy parameter for SLE diagnosis. In study female patients there was not hyperprolactinemia, thus it cannot be considered by itself in association with SLE, with cases in which yet with low levels of prolactin, and this condition is present. In contrast, the very high levels achieved for the prolactin bioactivity in these lupous patients compared to healthy patients, may to suggest a direct relation bioactivity with immune system, and thus, determination of this parameter may be very useful in the medical practice related to SLE.

Key words: Hyperprolactinemia, SLE, autoimmune disease.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que ha sido asociada con hiperprolactinemia.¹⁻²² El primer reporte de hiperprolactinemia asociada a LES se realizó en 8 hombres, en 1987, en los que se encontraron concentraciones de prolactina sérica significativamente elevadas.¹⁸ La frecuencia de hiperprolactinemia reportada oscila entre un 2,2 y un 31 %.¹⁻²² *Jara Quezada* y otros reportaron una frecuencia de hiperprolactinemia de un 22 % en pacientes con LES, mientras que otros investigadores han encontrado que el 20 % de mujeres jóvenes con LES y anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-DNA) presentaban hiperprolactinemia.⁴

Malerkey, en 1988, describió 3 pacientes con macroprolactinemia y tiroiditis de Hashimoto y/o enfermedad de Graves, y 14 pacientes con uveítis, asociada con trastornos como el síndrome de Behcet y sarcoidosis.²³ Estos pacientes se beneficiaron con tratamiento combinado de bromocriptina y bajas dosis de ciclosporina.²³ Algunos experimentos realizados en ratas hembras B/W con modelo de LES, han demostrado que la hiperprolactinemia exagera la actividad de esta enfermedad e incrementa la mortalidad.²⁴ Se ha sugerido que la bromocriptina pudiera tener efectos terapéuticos, aun en presencia de niveles normales de prolactina.^{25,26} Este agonista dopaminérgico fue utilizado en un grupo de pacientes

con síndrome de Reiter con niveles normales de prolactina, y todos respondieron satisfactoriamente al tratamiento.^{25,26} Independientemente de estos resultados, se han reportado estudios en relación con el papel de la prolactina en el LES, con resultados opuestos, sin que establezcan conclusiones al respecto.²⁷ Debe significarse que la mayoría de las investigaciones se han basado en la determinación de prolactina inmunorreactiva en condiciones basales, pero no se han determinado las concentraciones de prolactina bioactiva.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, es evidente que debe esclarecerse la asociación real entre los niveles de prolactina y el LES, y sobre todo, en las crisis de esta enfermedad. La importancia de ello viene dada porque si puede demostrarse que existe una relación positiva entre los niveles de prolactina y/o su actividad y las crisis de actividad del LES, entonces esto permitiría contar con una alternativa terapéutica más en el tratamiento de esta enfermedad. Por otro lado, si se desarrolla la práctica médica bajo el supuesto de que dicha asociación es real pero en realidad no lo es, entonces los resultados del tratamiento serían insatisfactorios. En consecuencia, el objetivo de este trabajo es determinar, en un grupo de pacientes lúpicos, la relación existente entre el nivel de prolactina y la actividad del LES, mediante determinaciones de prolactina por radioinmunoanálisis, así como de su actividad biológica.

MÉTODOS

El cálculo del tamaño de la muestra consideró reclutar como mínimo 25 mujeres con diagnóstico confirmado de LES, con edades entre los 18 y los 45 años. Para ello se tuvo en cuenta que la frecuencia de hiperprolactinemia en pacientes con LES se reporta entre un 2,2 a 31 %, ¹⁻²² para un nivel de confianza del 95 %, así como que esta enfermedad aparece con mayor frecuencia entre el tercer y cuarto decenio de la vida.^{28,29} De acuerdo con esto, el grupo de estudio lo constituyeron 25 mujeres que se atienden en el Servicio Nacional de Reumatología del Hospital Clínicoquirúrgico "Diez de Octubre", de Ciudad de La Habana, con diagnóstico de LES, confirmado por los criterios establecidos en 1982 por la Sociedad Americana de Reumatología para el diagnóstico de la enfermedad.²⁹ Se incluyeron mujeres en edad reproductiva (18 a 45 años), y una edad promedio de 35 años, con un tiempo promedio de la enfermedad de 5 años. Se excluyeron las mujeres embarazadas, que estaban lactando o puérperas no lactantes, durante los primeros 6 meses posparto, pacientes que ingerían medicamentos que producen un síndrome lúpico,³⁰ o de medicamentos que incrementan la prolactina,³¹ así como también la presencia de cualquiera de las afecciones que producen o se asocian con hiperprolactinemia.³¹ Durante el interrogatorio y examen físico se prestó especial atención a la presencia de manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia y a aquellas que expresen actividad del LES. El grupo control se constituyó con 25 mujeres sanas voluntarias, con edades similares a las portadoras de LES. Los criterios para declararlas sanas e incluirlas o excluirlas fueron los mismos que se utilizaron para conformar el grupo de estudio.

La actividad del LES se cuantificó mediante el índice MEX SLEDAI,^{32,33} de amplio uso en nuestro país. El puntaje total se obtuvo sumando los valores individuales que el índice otorga de acuerdo con los diferentes trastornos presentes en cada paciente: trastorno neurológico (8 puntos), trastorno renal (6 puntos), vasculitis (4 puntos), hemólisis y miositis (3 puntos cada uno), artritis, trastornos mucocutáneos y serositis (2 puntos cada uno), fiebre, fatiga, leucopenia o linfopenia (1 punto cada uno). El valor final se interpretó siguiendo el criterio de que valores superiores se corresponden con una mayor actividad del LES. A cada paciente se le determinó la

prolactina plasmática por inmunoradiometría (IRMA) (rango normal: 130 a 700 mUI/L), la hormona estimulante del tiroides (TSH) por IRMA (rango normal: 0,3 a 3,5 mUI/L), así como la actividad biológica de la prolactina (expresada por ng/mL). Las muestras de sangre se obtuvieron en el Departamento de Pruebas Especiales de la consulta externa del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). A cada paciente se le determinó prolactina inmunorreactiva y bioactiva en los minutos 0 y 30, teniendo en cuenta que la prolactina es una hormona de *stress*, y, por tanto, ante cualquier situación de *stress* sus valores pueden modificarse. Se utilizaron los valores correspondientes al minuto 30 para realizar los cálculos pertinentes. La TSH, se indicó para descartar la presencia de un hipotiroidismo primario, trastorno que es causa de hiperprolactinemia. La determinación de la actividad biológica de la prolactina en las muestras plasmáticas de las pacientes portadoras de LES se desarrolló utilizando cultivos de células Nb2 de linfoma de ratas. La actividad biológica de la prolactina se determinó de acuerdo con el método descrito por *Tanaka* y otros en 1980, con algunas modificaciones.³⁴

A las mujeres del grupo control se le realizaron las mismas determinaciones hormonales, en iguales condiciones, que a las del grupo de estudio. Para el análisis estadístico se utilizaron la media aritmética, mediana, desviación estándar, rangos y porcentajes. Se realizaron pruebas de correlación y prueba de *Mann y Whitney*, en el análisis de los resultados. Se empleó un nivel de significación estadística de 0,05.

RESULTADOS

Los síntomas y signos clínicos más frecuentes dependientes del LES encontrados fueron la artritis, la fotosensibilidad y el exantema en alas de mariposa ([tabla 1](#)). Los elementos clínicos sugestivos de hiperprolactinemia que se constataron fueron cefalea (72 %), y los trastornos visuales referidos como disminución de la agudeza visual (40 %); sin embargo, manifestaciones clásicas que caracterizan a la hiperprolactinemia, como la presencia de amenorrea, galactorrea e infertilidad, solo se presentaron en un 20, 12 y 4 % respectivamente ([tabla 2](#)).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico

Manifestación clínica	%
Artritis o artralgiás	88,0
Fotosensibilidad	80,0
Exantema en alas de mariposa	60,0
Fenómeno de Raynaud	44,0
Presencia de fiebre	40,0
Lesiones de mucosas	36,0
Pérdida de peso	32,0
Urticaria	32,0
Astenia	24,0
Linfadenopatías	24,0
Esplenomegalia	24,0
Afección del SNC	24,0
Alopecia	16,0
Púrpura	16,0
Gastrointestinales	8,0
Pleuresía	8,0
Pericarditis	4,0
Soplo	4,0
Hepatomegalia	4,0

Tabla 2. Síntomas presentes de posible relación con la hiperprolactinemia

Síntomas	%
Cefalea	72
Trastornos visuales	40
Amenorrea	20
Galactorrea	12
Infertilidad	4
Otras	4

Los exámenes realizados para medir la actividad del LES muestran que la presencia de inmunocomplejos circulantes y la eritrosedimentación acelerada fueron los elementos de mayor positividad (72 %) ([tabla 3](#)). Para evaluar el índice de actividad del LES se establecieron 2 categorías de acuerdo con los valores del índice MEX SLEDAI: un grupo cuyos valores estuvieron comprendidos entre 0 y 7 puntos,

y otro con valores de 8 o más puntos. El punto de corte de esta división se determinó teniendo en cuenta el valor individual más elevado (trastornos neurológicos). Se encontraron 15 pacientes con un índice mayor de 7 puntos, para un 60 % (tabla 4), con predominio de pacientes con enfermedad en fase activa. La concentración de TSH fue normal en todas las pacientes con valores entre 0,4 y 2,2 mUI/L, siendo el rango normal de TSH de 0,3-3,5 mUI/L. La concentración de prolactina inmunorreactiva fue normal o subnormal en todas las pacientes estudiadas, o sea, no encontramos hiperprolactinemia en los casos estudiados, más bien la hipoprolactinemia estuvo presente en varias pacientes.

Tabla 3. Porcentaje de exámenes positivos que indican actividad del LES

Exámenes	%
Inmunocomplejos circulantes presentes	72
Eritrosedimentación acelerada	72
Anticuerpos antinucleares presentes	48
Factor reumatoideo positivo	28
Anemia hemolítica	28
Leucopenia	20
Creatinina elevada	8
Leucocituria	8
Tiempo de tromboplastina alterado	8
VDRL reactiva	4
Trombocitopenia	4

Tabla 4. Resultados generales del índice MEX SLEDAI

Índice de MEX SLEDAI	X ± DE	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
	7,8 ± 4,3	8,0	18	2

Grados del índice MEX SLEDAI	%
Menor de 7	40,0
De 8 a 33	60,0

Al comparar la actividad biológica en lúpicas y sanas se constató que los valores fueron significativamente más altos en mujeres lúpicas. Para estas últimas el valor medio de este indicador fue 12,8 ng/mL, mientras que para las sanas fue 2,4

ng/mL (tabla 5). Debe significarse que este resultado no lo hemos encontrado en la literatura consultada. El estudio de la dependencia entre prolactina inmunorreactiva y bioactiva de las mujeres con LES mostró que, mientras mayor es la concentración de prolactina inmunorreactiva, menor es la bioactividad de la hormona. Un resultado similar se obtuvo para el análisis de la correlación entre la concentración de prolactina inmunorreactiva en lúpicas y el índice MEX SLEDAI. Se observó que cuando aumenta el nivel de prolactina también es mayor el índice de actividad del lupus. Cuando se realizó la correlación entre bioactividad de la prolactina de las lúpicas y dicho índice, los resultados fueron contrarios, es decir, mayor es el índice de actividad en las pacientes con prolactina bioactiva inferior. Sin embargo, no hubo correlación entre las variables estudiadas (prolactina inmunorreactiva y bioactiva; prolactina inmunorreactiva e índice MEX SLEDAI; prolactina bioactiva e índice MEX SLEDAI).

Tabla 5. Valores promedio y mediana de la prolactina (PRL) por RIA y actividad biológica

	Pacientes con lupus (n=25)				Mujeres sanas (n=25)			
	X ± DE	Med	Valor máximo	Valor mínimo	X ± DE	Med	Valor máximo	Valor mínimo
IRMA 0 min	279,0±110,0	264,0	504,0	78,0	-	-	-	-
IRMA 30 min	247,5±122,1	271,0	506,0	72,0	334,1±107,9	338,0*	544,0	159,0
Bioactividad PRL 0 min	11,0±9,9	8,4	42,7	0,2	-	-	-	-
Bioactividad PRL 30 min	12,8±10,7	10,1	46,3	0,3	2,4±1,5	2,3**	6,4	0,1

X=media DE=Desviación estándar Med=mediana
 Test de Mann-Whitney: * p<0,01; ** p<0,0001

En la [tabla 6](#) se presenta la relación de los niveles de prolactina con la presencia de anticuerpos antinucleares positivos y negativos, sin diferencias significativas. Con respecto a los inmunocomplejos circulantes (ICC), hubo una tendencia a niveles mayores de prolactina en pacientes con inmunocomplejos circulantes altos, con la media en el grupo con ICC elevada, de 273,7 mUI/L, y en el grupo con ICC negativos de 166,8 mUI/L (tabla 6). No obstante, en nuestra investigación los ICC no ofrecieron una diferencia estadísticamente significativa (p=0,06).

Tabla 6. Valores promedio de prolactina (RIA) según presencia de anticuerpos antinucleares e inmunocomplejos circulantes en pacientes con LES

	Prolactina por RIA (mU/L)					
	X±DE	IC (95 %)	Mediana	Valor Máximo	Valor Mínimo	Valor de p*
Anticuerpos antinucleares						
Positivos (n=12)	288,3±128,6	141,5-288,5	286,0	506,0	99,0	0,19
Negativos (n=11)	215,0±115,6	201,8-374,8	155,0	400,0	72,0	
Inmunocomplejos circulantes						
Positivos (n=18)	273,8±123,2	212,5-335,6	279,0	506,0	78,0	0,06
Negativos (n=5)	166,8±102,2	39,9-203,6	146,0	344,0	88,0	

X=Media DE=Desviación estándar

*Test de Mann-Whitney

DISCUSIÓN

Como se planteó anteriormente, en nuestro estudio no se encontró hiperprolactinemia en los casos estudiados. Los niveles de prolactina en las mujeres enfermas fueron más bajos que en el grupo control, llegando a cifras de hipoprolactinemia en un 40 %, resultado novedoso si se toma en cuenta el predominio de publicaciones,¹⁻²² que informan una mayor incidencia de hiperprolactinemia en mujeres lúpicas con relación a mujeres sanas. Nuestro resultado pudiera corresponderse con lo planteado por otros autores,³⁵⁻³⁷ en relación con que, independientemente del sentido que tome el desvío de los valores de la prolactina con relación al rango de su valor normal, puede ocurrir un deterioro del sistema inmune. El análisis de los resultados publicados de la frecuencia de hiperprolactinemia en mujeres con LES demuestra que su valor tiene mucha dispersión, pues oscila entre un 2,2 y un 31 %, ¹⁹ lo que indica que la hiperprolactinemia no es un evento constante en esta enfermedad.

Al revisar algunos de los estudios en los que se han detectado cifras elevadas de prolactina en mujeres con LES, se observa que dicho resultado depende de las características de la muestra seleccionada en las conclusiones reportadas sobre la participación de la prolactina en el LES. *Jara-Quezada* y otros¹⁸ reportaron una frecuencia de hiperprolactinemia de un 22 % en mujeres embarazadas con LES. Como se conoce, durante el embarazo los niveles de prolactina aumentan, por lo que una relación entre LES e hiperprolactinemia, bajo esas condiciones, es muy dudosa. *Pauzner*,²⁶ en 82 pacientes con LES, encontró un 19,8 % de hiperprolactinemia, pero no se demostró que hubiera relación alguna entre los valores de prolactina y la actividad de la enfermedad, por ello, ambas investigaciones no permiten establecer una relación entre la hiperprolactinemia y el LES. De acuerdo con esto, el hecho de que no hayamos encontrado pacientes con

valores elevados de prolactina, pudiera estar relacionado con la rigurosidad en los criterios de inclusión utilizados, con el fin de eliminar las causas secundarias de hiperprolactinemia y medir la frecuencia real de alteraciones en las concentraciones de prolactina en pacientes con LES.

Se conoce que la prolactina tiene un efecto estimulador sobre las células T cooperadoras (subtipo Th1), pues estimula la respuesta inmune celular y la actividad de los macrófagos,³⁶⁻³⁸ elementos presentes en las enfermedades autoinmunes. La prolactina también puede influir en la maduración de linfocitos y estimulación de la producción de citocinas, con la consiguiente formación de inmunoglobulinas y autoanticuerpos.^{15,39,40} Sin embargo, debe observarse que en nuestra investigación no hubo correlación entre la concentración de prolactina inmunorreactiva con el índice de actividad del LES de las pacientes estudiadas. Por otra parte, aunque los niveles detectados de prolactina fueron normales o bajos, el índice para el 60 % de las pacientes estudiadas fue mayor de 7 puntos, con predominio de aquellas con enfermedad en fase activa. Es por ello que consideramos que la relación entre la concentración de prolactina presente y la actividad de LES es mucho más compleja, y pudiera no depender exclusivamente del nivel de prolactina circulante. Uno de los resultados más interesantes de nuestro trabajo lo constituye el valor obtenido para la bioactividad de la prolactina, que resultó significativamente más alto en el grupo de pacientes lúpicas ($p < 0,0001$).

Los resultados muestran que la bioactividad era mayor en pacientes con actividad del LES menor. No obstante, no hubo correlación entre la bioactividad de la prolactina de las pacientes lúpicas y el índice MEX SLEDAI, aunque señalamos que la muestra empleada en nuestra investigación fue pequeña. Estos hechos pudieran indicar que, independientemente de la concentración plasmática de prolactina, la eficacia de la hormona tiene efectos sobre la evolución del LES. De esta manera, el efecto de la prolactina sobre la actividad del LES pudiera estar controlado preferentemente por la actividad de la hormona. Al respecto puede indicarse que *Berczi*⁴¹ ha señalado que la prolactina tiene un importante rol en el mantenimiento de la inmunocompetencia, y que una secreción anormal de prolactina contribuye al desarrollo de autoinmunidad, y se incluye dentro de esas anomalías, la bioactividad alterada, el ritmo circadiano anormal o una respuesta aumentada a estímulos como la hormona liberadora de tirotrópina.

Existen investigaciones que han estudiado los mecanismos que pueden estar involucrados en la bioactividad de la prolactina. Se ha reportado el predominio de "big big" prolactina en pacientes sin manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia.^{6,7} Se conoce que estas formas moleculares de prolactina tienen una actividad biológica disminuida.^{6,7} De cualquier forma, en este momento los conocimientos al respecto aún son incompletos, aunque los resultados de este trabajo evidencian que la bioactividad de la prolactina puede estar relacionada con la función del sistema inmunológico.

Se puede concluir planteando que la determinación de prolactina inmunorreactiva no puede considerarse como un parámetro seguro para el diagnóstico de LES. La hiperprolactinemia no está asociada por sí misma a esa enfermedad, pues existen casos de LES con niveles bajos de prolactina. Los valores significativamente altos obtenidos para la bioactividad de la prolactina en pacientes lúpicas con relación a las pacientes sanas, pueden indicar una relación directa de la bioactividad con el sistema inmunológico, y, por tanto, su determinación puede resultar ser útil en la práctica médica relacionada con el LES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walker SE, Jacobson JD. Roles of prolactin and gonadotropin releasing hormone in Rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:713-36.
2. Pietrobelli DJ, Artese R, Duhart JE, Katz D, Benencio H. Hiperprolactinemia en hipotiroidismo subclínico. *Medicina (Buenos Aires).* 2001;61:275-8.
3. Kramer CK, Taurino TF, Oliveira MC. Interrelación entre hiperprolactinemia, enfermedades reumáticas autoinmunes y anticuerpos antitiroideos. *Archivos Brasileños de Endocrinología y Metabolismo.* 2002;46:S10-S12.
4. Ronchezel MV, Len CA, Spinola e Castro A, Sacchetti S, Lourenzi VM, Ajzen S, et al. Thyroid function and serum prolactin levels in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:165-9.
5. Straub RH, Georgi J, Helmke K, Vaith P, Lang B. In polymyalgia rheumatica serum prolactin is positively correlated with the number of typical symptoms but not with typical inflammatory markers. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:423-9.
6. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary.* 2005;8:25-30.
7. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002;1:360-4.
8. Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Arch Med Res.* 2005;36:54-8.
9. Jara-Quezada LJ, Alcalá-Márquez M. Prolactina, autoinmunidad y lupus eritematoso sistémico. *Revista Mexicana de Reumatología.* 2004;19:173-83.
10. Lockshin MD. Endocrine origins of rheumatic disease. Diagnostic clues to interrelated syndromes. *Postgrad Med.* 2002;111:87-8,91-2.
11. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus.* 2001;10:554-61.
12. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ashmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol.* 2004;11:81-90.
13. Leños-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol.* 2001;28:1546-53.
14. Leños-Miranda A, Cardenas-Mondragon G. Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:97-101.
15. Neidhart M. Elevated serum prolactin or elevated prolactin/cortisol ratio are associated with autoimmune processes in systemic lupus erythematosus and other connective tissues diseases. *J Rheumatology.* 1996;23:476-81.

16. Walker SE, Allen SH, Hoffmann RW, Mc Murray RW. Prolactin a stimulator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995;4: 3-9.
17. Allen SH, Sharp GC, Wong G, Conley C, Takeda Y, Convoy SE, et al. Prolactin levels and antinuclear antibody profiles in women tested for connective tissue diseases. *Lupus*. 1996;5: 30-7.
18. Jara-Quezada L, Graef A, Lavallo C. Prolactin and gonadal hormone during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1991;18: 349-53.
19. Blanco Favela F, Alvarez GQ, Miranda AL. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence on statistical power. *J Rheumatology*. 1999;26: 55-9.
20. Leños LM, Bustor HHL, Fraga AM, Blanco Favela F. Autoanticuerpos dirigidos contra prolactina en pacientes con lupus eritematoso sistémico e hiperprolactinemia. *Rev Ginec Obst Mex*. 1998;66: 179-85.
21. Leños-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol*. 2001;28: 1546-53.
22. Cruz J, Avina-Zubieta A, Martínez de la Escalera G, Clapp C, Lavallo C. Molecular heterogeneity of prolactin in the plasma of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6): 1331-5.
23. Walker SE, Allen SH, Mc Murray RW. Prolactin and autoimmune diseases. *TEM*. 1993;4: 147-51.
24. Gutiérrez MA, García ME, Rodríguez JA, Rivero S, Jacobelli S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7: 404-8.
25. Buskila D, Shoenfeld Y. Prolactin, bromocriptine and autoimmune diseases. *Isr Med Sci*. 1996;332: 23-7.
26. Puzner R, Urowitz MB, Gladman DD, Gough JM. Prolactin in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatology*. 1994;21: 2064-7.
27. Schradin C, Anzenberger G. Prolactin, the hormone of paternity. *News Physiol Sci*. 1999;14: 223-31.
28. Steinberg AD. Systemic Lupus Erythematosus. En: Wyngaarden JB, Smith LI H, Bennett JC, editores. *Cecil. Textbook of medicine*. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992.p.1522-30.
29. Klippel JH. Systemic Lupus Erythematosus. En: Stein JH. *Internal Medicine*. 4^{ta} ed. St Louis: Mosby-Year Book Inc; 1994.p.2422-30.
30. Robbins SL. Trastornos de la inmunidad. En: Robbins SL, Cotran RS. *Patología estructural y funcional*. 1^{ra} parte. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1988.p.177-84.
31. Santana F. Hiperprolactinemia en la mujer. En: Padrón R. *Infertilidad femenina*. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1998.p.78-88.

32. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35:630-40.
33. Guzmán J. MEX SLEDAI. A disease activity index for lupus patient. *J Rheumatology.* 1992;19:1551-8.
34. Tanaka T, Shiu RPC, Gout PW, Beer CT, Nobel RL, HG Friesen. A new sensitive and specific bioassay for lactogenic hormone measurement of prolactin and growth hormone in human serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1058-63.
35. Leños AM, Quintal MA, Cervera HC, Blanco Favela F. Prolactina como inmunomodulador. *Rev Alergia México.* 1997;54:116-23.
36. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin. *Neuroimmunomodulation.* 1997;4:171-80.
37. Matera L. Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells. *Life Sci.* 1996;59:599-614.
38. Schwartz J, Van De Pavert S, Clarke I, Rao A, Ray D, Vrane K. Paracrine interactions within the pituitary gland. *Ann NY Acad Sci.* 1998;839:239-43.
39. Neidhart M. Prolactin in autoimmune diseases. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217:408-19.
40. Goffin V, Ferrag F, PA Kelly. Molecular aspect of prolactin and growth hormone receptor. En: Le roit D, editor. *Advances in cellular Endocrinology.* London: JAI; 1998.p.1-33.
41. Berczi I. The role of prolactin in the pathogenesis of autoimmune disease. *Endocrine Pathology.* 1993;4:178-94.

Recibido: 7 de julio de 2009.

Aprobado: 9 de agosto de 2009.

Felipe Santana Pérez. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana. Cuba. E mail: fsantana@inend.sld.cu