

Evaluación de los valores séricos de prolactina en lupus eritematoso sistémico.

Ana Eglys Gómez-Hernández¹, Ernesto José García-Mac Gregor²
y David Alfonso García-Montiel³.

¹ Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo, Venezuela.

² Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela.

³ Hospital Dr. Adolfo Pons, Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; hiperprolactinemia; lupus en recaída

Resumen. El propósito del presente estudio fue determinar la relación entre los valores de prolactina sérica y las características clínicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) asistentes a la consulta de Reumatología del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, en Maracaibo, Venezuela. Se realizó un estudio descriptivo, correlacional y transversal en pacientes femeninas, mayores de 18 años, con diagnóstico de LES, quienes asistieron al Hospital Universitario de Maracaibo, durante los meses de noviembre 2012 a junio del 2013; se les realizó una historia clínica integral, basada en anamnesis y examen físico, con énfasis en la búsqueda de manifestaciones clínicas de actividad lúpica y se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de las concentraciones séricas de prolactina, en el momento de la evaluación de la paciente. Se utilizaron como rangos normales, valores entre 2,1 y 25 ng/mL. La población consistió en un total de 50 pacientes y se clasificó en dos grupos: el primer grupo conformado por 28 mujeres con crisis lúpica y el segundo por 22 sin crisis al momento del estudio. La concentración promedio de prolactina sérica fue de $39,0 \pm 59,5$ ng/dL para el primer grupo y de $14,2 \pm 7,2$ ng/dL para el segundo grupo, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,044$). Las pacientes con crisis lúpica presentaron valores de prolactina más elevados que las pacientes en remisión, no obstante que solo la séptima parte de ellas tenían cifras de prolactina fuera del rango normal. Todas las pacientes asintomáticas presentaron niveles normales de prolactina, por el contrario, todas las pacientes con hiperprolactinemia estaban en crisis lúpica.

Assessment of serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus.

Invest Clin 2016; 57(3): 237 - 245

Key words: systemic lupus erythematosus; hyperprolactinemia; lupus flares.

Abstract. To determine the relationship between hyperprolactinemia levels and clinical features of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), a descriptive, correlational and cross-sectional study, was performed in female patients over 18 years old, who attended the Rheumatology Clinic at the Hospital Universitario, in Maracaibo, Venezuela, from November 2012 to June 2013. They underwent a comprehensive medical history evaluation, based on interviews and physical examination, with emphasis on the search for clinical manifestations of lupus activity. Blood samples were taken in order to determine prolactin levels at the moment of the patient evaluation. Values from 2.1 to 47.6 ng/mL were considered as normal. The population was classified into two groups: a group formed by 28 women with lupus crisis and another group formed by 22 patients without crisis. The average prolactin serum level was 39.0 ± 59.5 ng/dL for the first group and 14.2 ± 7.2 ng/dL for the second group, indicating statistical significance ($p = 0.044$). Patients with lupus crisis had prolactin values higher than those of asymptomatic patients, although only one-seventh of them had absolute hyperprolactinemia. All asymptomatic patients had normal levels of prolactin. All patients with hyperprolactinemia were in lupus crisis.

Recibido: 21-06-2015. Aceptado: 07-04-2016

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica (1), en la cual los efectos adversos a largo plazo, están relacionados con diversos factores ambientales, hormonales y genéticos, lo que explica la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas (2).

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica, de cadena simple de 199 aminoácidos y 23 kDa, con tres enlaces disulfuros intramoleculares entre 6 residuos de cisteína (3-7); es sintetizada y secretada por las células lactotropas de la adenohipofisis, aunque en la actualidad se ha demostrado su expresión extrahipofisaria (3-5). Tiene como función regular el crecimiento y la diferenciación de la glándula mamaria y el

ovario (8).

La PRL es producida por linfocitos y algunas otras células inmunes, actúa como una citocina y sus efectos en el sistema inmunológico pueden depender de su concentración, lo que resulta en la inmunoestimulación en niveles bajos y la inhibición en los niveles altos (6,7), este hecho en el caso del LES, estaría asociado a un mayor número de exacerbaciones, pudiéndose tomar el valor de PRL como marcador de actividad clínica y severidad de la enfermedad, lo que nos permitiría contar con una alternativa rápida y de fácil acceso para la detección temprana de la crisis lúpica (5,9,10).

Los niveles de PRL en suero se han conseguido elevados en pacientes con LES aproximadamente en un 15 y 31% de los casos y en el

66% de los casos la causa es desconocida (11). Los valores normales de PRL para el hombre son: 2 a 18 ng/mL y para las mujeres: 2 a 25 ng/mL (8). La hiperprolactinemia (HPRL), (≥ 25 ng/mL) es el trastorno más común del eje hipotálamo-hipofisario, responsable de 20 a 25% de los casos de amenorrea secundaria (8). La hipoprolactinemia, a su vez, se define como la disminución de los niveles séricos de PRL por debajo de 2 ng/mL tanto en hombres como en mujeres (2).

El objetivo del presente estudio fue determinar la relación entre los valores de prolactina sérica y las características clínicas de pacientes con LES asistentes a la consulta de Reumatología del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptivo, correlacional y transversal. En el grupo estudiado se incluyeron pacientes femeninas, mayores de 18 años, con diagnóstico de LES, según los criterios de 1997 de la American College of Rheumatology (12) para la clasificación de LES y quienes recibían tratamiento con esteroides u otro fármaco inmunosupresor (antimaláricos, metotrexato) a dosis individualizadas y que asistieron a la consulta de Reumatología del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, durante los meses de noviembre 2012 a junio del 2013. De esta población se escogieron de forma no aleatoria e intencionada, 50 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que representan la muestra a considerar en este estudio.

Se excluyeron las pacientes con causas conocidas de HPRL secundaria, como el embarazo, la lactancia, el prolactinoma y en tratamiento con medicamentos que inducen la secreción de PRL (estrógenos, antidepresivos tricíclicos, metoclopramida, fenotiazinas, butirofenonas,

reserpina, metildopa y bloqueadores H2).

A cada paciente seleccionada se le explicó el estudio y se le solicitó autorización para su inclusión en el mismo. Posteriormente se le realizó una historia clínica integral, basada en anamnesis y examen físico, con énfasis en la búsqueda de manifestaciones clínicas de actividad lúpica, la cual fue determinada con la aplicación en cada una de las pacientes del SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 1992) (13), el cual es un índice clinimétrico que permite diagnosticar y clasificar las crisis lúpicas, según la presencia de signos y síntomas específicos. Con esta escala se determinaron los hallazgos clínicos positivos por sistema, incluyendo todos los signos y síntomas que aparecieron hasta diez días antes de la evaluación médica y se obtuvo un puntaje. Posteriormente se sumaron los puntos y se clasificó a la paciente según su puntuación, un SLEDAI ≥ 4 definió la crisis lúpica.

Se extrajo una muestra sanguínea única para la determinación de los valores séricos de PRL tomando en cuenta las siguientes consideraciones: ayuno de 12 horas, abstinencia de ejercicio físico de 24 a 48 horas, descanso adecuado, reposo mínimo de 30 minutos, evitar estrés excesivo por la venopunción (8). La muestra se dividió en dos partes, se colocó una en un tubo con EDTA para realizar hematología completa y otra se centrifugó, para medir prolactina, complemento, ANA y anti DNA. Una vez centrifugada la sangre, el suero obtenido fue almacenado a -20°C , para la posterior determinación de la PRL. Considerando la variación diurna de los niveles de PRL, todas las muestras fueron tomadas entre las 8:00 y las 11:00 am. Se utilizó un equipo analizador automático de química sanguínea con sistema de quimioluminiscencia y un estuche comercial de ACS: 180 de Ciba Corning; como rangos normales, se utilizaron valores entre: 2,1 y 25 ng/mL. Se recolectó además, muestra de orina, en búsqueda de signos

de actividad de LES y para aplicar los criterios SLEDAI. El tratamiento de cada paciente (esteroides y/o inmunosupresores) no fue modificado antes de la toma de muestra.

Se solicitó la autorización por parte del Comité Ético del Hospital la cual fue aprobada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos son presentados en valores promedios más o menos desviaciones estándares y fueron comparados entre los grupos mediante métodos paramétricos (t-Student). En caso de que no respondieran a los criterios de normalidad y homogeneidad, se emplearon métodos no paramétricos (Kruskal-Wallis KW o Mann Whitney W). Para evaluar la relación entre los parámetros bioquímicos y nutricionales con la VS, se empleó la correlación de Pearson. Para definir el efecto de las variables bioquímicas y nutricionales sobre la VS, tanto en las personas con normoviscosidad (con y sin SM) como en las que presentaron hiperviscosidad (con y sin SM), se realizó un análisis de regresión lineal múltiple. El nivel de significancia se fijó en $P < 0,05$. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS para Windows, Ver-

sión 20.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

El promedio de edad de las pacientes con crisis lúpica fue $31 \pm 10,9$ años y el de las pacientes sin crisis $36 \pm 10,4$ años. La media de duración de la enfermedad fue $4,6 \pm 5,4$ años para el primer grupo y $6,4 \pm 9,9$ años para el segundo grupo ($p = \text{NS}$). La concentración promedio de PRL sérica fue de $39,0 \pm 59,5$ ng/dL para el primer grupo y de $14,2 \pm 7,2$ ng/dL para el segundo grupo, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,044$). (Tabla I).

Las pacientes del primer grupo presentaron HPRL en el 14,3 % de los casos y el resto normoprolactinemia, mientras que las del segundo grupo presentaron normoprolactinemia en el 100%. (Tabla II).

La manifestación clínica más frecuente en las pacientes con crisis fue la proteinuria (46,4%), seguida de las manifestaciones pulmonares (25,0%), lesiones mucocutáneas (21,4%), artralgia (14,3%), síntomas neuropsiquiátricos (7,1%) e intestinales (3,6%); mientras que, en las pacientes sin crisis la manifestación clínica más frecuente fue el compromiso renal (protei-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Características	Con Crisis	Asintomáticas	p
	n=28	n=22	
Edad (años)	$31 \pm 10,9$	$36 \pm 10,4$	$>0,05$
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	$4,6 \pm 5,4$	$6,4 \pm 9,9$	$>0,05$
Prolactina (ng/dL)	$39,0 \pm 59,5$	$14,2 \pm 7,2$	0,044

n= número de casos. Los datos están expresados en promedio \pm Desviación Estándar.

nuria) (45,5%), seguida de artralgias (31,81%), de las pacientes estaba asintomática. (Tabla III). y lesiones mucocutáneas (9,09%). Un 13,63% Las cuatro pacientes con HPRL presentaron

TABLA II
COMPORTAMIENTO DE LA PROLACTINA EN PACIENTES FEMENINAS
CON LUPUS ERITEMATOSO

Prolactina	Pacientes con Diagnóstico de Lupus					
	Con Crisis		Asintomático		Total	
	n	%	n	%	n	%
Normoprolactinemia	24	85,7	22	100	46	92
Hiperprolactinemia	4	14,3	0	0	4	8
Total	28	100	22	100	50	100

n= número de casos. P<0,05.

TABLA III
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES
FEMENINAS CON CRISIS Y SIN CRISIS LÚPICA

Manifestaciones clínicas	Pacientes con Crisis Lúpica		Pacientes Sin Crisis Lúpica	
	n	%	n	%
Renales	13	46,4	10	45,5
Pulmonares	7	25,0	0	0
Lesiones Mucocutáneas	6	21,4	2	9,09
Artralgias	4	14,3	7	31,81
Neurosiquiátricas	2	7,1	0	0
Intestinales	1	3,6	0	0
Asintomáticas			3	13,63

n= número de casos. P<0,05.

proteinuria. En el 50% de los casos se limitó al riñón, mientras que el 50% restante se asoció a lesiones de otros órganos: pulmonar, intestinal y musculoesquelético.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio mostraron que aunque solo el 14,3 % de las pacientes con crisis lúpica presentaba HPRL absoluta, el valor promedio de PRL en estas pacientes se encontraba cercano a los valores considerados como límite superior normal, a diferencia de las pacientes inactivas cuyos valores de PRL fueron muchos menores, con una media aritmética 2,7 veces menor al grupo de pacientes en crisis.

La asociación entre HPRL y actividad lúpica es conocida. La mayoría de los autores concuerda, en que la prevalencia de la HPRL en pacientes con LES es de 20 a 30% (2,9,11,14-16). En este grupo destaca Vera y col.(17), quienes demostraron que existía HPRL en un 69% de las pacientes en crisis lúpica y que además, estos niveles de PRL disminuían al recibir tratamiento médico y mejoría de la crisis lúpica. Por otro lado, Blanco y col.(9), identificaron cinco artículos en los que se estableció la relación entre la PRL y la actividad del LES. En cuatro de ellos, la frecuencia de HPRL fue 47,2%, lo cual contrasta con los resultados de este estudio donde se encontró que solo un 14,3% de las pacientes con LES en crisis presentó HPRL. Esta diferencia pudiera ser explicada por la presencia de anticuerpos antiPRL, los cuales al unirse a la PRL, disminuyen su actividad biológica e interfieren con los valores reales de PRL, otra posible causa, es la presencia de grupos heterogéneos de pacientes, la variabilidad de la actividad del LES, el ritmo circadiano de la PRL, el método usado para determinar PRL y para definir actividad del LES (3,15,18,19).

En Venezuela, en el año 2003, Gómez-Pérez y col.(3), en la Unidad de Endocrinología Ins-

tituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, estudiaron 18 mujeres con diagnóstico de LES, en quienes se encontró asociación entre la HPRL y la actividad de la enfermedad en un 67%. Sus resultados sugieren un efecto bifásico de la PRL, donde tanto la HPRL como la hipoprolactinemia pudieran ocasionar un inmunocompromiso que se traduce en crisis lúpica. Según su hipótesis, todos los pacientes con autoanticuerpos anti-PRL presentan HPRL, lo cual sugiere que la presencia de estos autoanticuerpos puede inducir la aparición de HPRL. Hasta ahora se conocen dos posibles mecanismos para que los autoanticuerpos puedan aumentar los niveles de PRL sérica, el primero es que el complejo autoanticuerpo-PRL, forma una macro molécula que escapa de la degradación renal y el segundo, este complejo puede bloquear el mecanismo de retrocontrol del sistema hipotálamo hipófisis en la secreción de PRL (2,3,20).

Los presentes resultados mostraron que las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes estudiados fueron las renales tipo proteinuria, tanto en el grupo con crisis (46,4%) como en el grupo de pacientes inactivos (45,5%). Es de notar que el porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica fue muy similar en ambos grupos, por lo tanto no se consideró que este factor estuviera determinando los valores de PRL elevados. En el estudio realizado por Miranda y col. (21), se demostró al igual que en el presente estudio, que existe una relación positiva entre la HPRL y una puntuación alta del SLEDAI (≥ 4), en su caso en el 69% de las pacientes con LES, por lo que, se planteó la hipótesis de que la PRL y la IL-6 se acumulan en el riñón inflamado y actúan como estímulos para linfocitos T y B que se infiltran en el tejido renal, lo cual pudiera explicar el predominio de manifestaciones renales.

Ugarte y col. (14), demostraron que existía una relación positiva entre la HPRL y el daño a órganos en pacientes con LES en un 29,4%,

pero que además, la prevalencia de manifestaciones cardíaca, renal y vascular periférica era mayor en las pacientes con HPRL; todo esto relacionado con el impacto de la PRL sobre la función endotelial, la sensibilidad a la insulina y la regulación de la presión arterial. La PRL está implicada en la inducción de angiogénesis en la placa aterosclerótica, la expresión endotelial del óxido nítrico sintetasa y la inducción de apoptosis de las células endoteliales (14). En contraste con Ugarte y col. (14), en el presente estudio se evidenciaron signos y síntomas sugestivos de daño a órganos, tales como la proteinuria en pacientes con y sin HPRL; por lo tanto podemos decir, que en nuestra experiencia, la HPRL no fue determinante para establecer la presencia de daño a órganos. Sin embargo, es importante destacar que el método clinimétrico utilizado SLEDAI, puede sugerir el daño a órganos en pacientes con LES, pero se ameritan estudios más avanzados para realizar un diagnóstico definitivo.

La importancia de determinar esta asociación entre los niveles de PRL y manifestaciones clínicas de LES, es, no sólo detectar de manera temprana la crisis e iniciar tratamiento adecuado, sino además abrir, las puertas para el estudio de nuevas alternativas terapéuticas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes con LES (22). En búsqueda de estas nuevas alternativas McMurray y col. (23) en un estudio doble ciego demostró que el tratamiento con bromocriptina (BRC), utilizada en pacientes con LES podía disminuir el número de crisis y que era tan efectivo como la cloroquina en la disminución de los índices de actividad; además de ser un medicamento relativamente seguro de administrar en pacientes con enfermedades inmunológicas. Jara y col. en el 2011 (24) demostraron que las pacientes con microadenomas hipofisarios y diagnóstico de LES, presentaban crisis lúpica al omitir el tratamiento con BRC, hecho que apoya aún más la relación entre PRL y manifestacio-

nes clínicas de LES. A pesar de que esta teoría ha sido apoyada por varios autores (24-31), solo se ha utilizado a nivel experimental, por lo que se necesitan muchos más estudios al respecto.

Smiti y col. (32) quienes estudiaron 38 casos de pacientes con LES y Orbach y col. (15) en su estudio realizado en 256 pacientes con diagnóstico de LES, a diferencia de nosotros, no encontraron correlación entre las puntuaciones SLEDAI y la HPRL; sin embargo, Orbach y col. (15), pudieron demostrar que aquellas pacientes con HPRL (18%), presentaron más serositis (40%) y anemia (42%) en comparación con las pacientes con niveles normales de PRL (15,33,34).

Si se toma en cuenta lo anteriormente expuesto se puede concluir que las pacientes en crisis lúpica presentaron valores de PRL relativamente más elevados que las pacientes asintomáticas, pese a que sólo la séptima parte de ellas tuvieron HPRL absoluta. Todas las pacientes asintomáticas presentaron niveles normales de PRL. Las pacientes con HPRL estaban en crisis lúpicas y las manifestaciones clínicas más frecuentes de las pacientes con HPRL fueron renales, seguidas por pulmonares y lesiones mucocutáneas.

AGRADECIMIENTOS

A los adjuntos del Servicio de Reumatología y Medicina Interna, compañeros de trabajo, quienes convierten su actividad asistencial en docencia, con el único fin de colaborar en la educación de médicos en formación.

REFERENCIAS

1. **Bruce I, O'Keeffe A, Farewell V.** Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Co-

- hort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1706–1713.
2. **Font J, Espinosa G, Cervera R, Ingelmo M.** Lupus Eritematoso Sistémico. En: Ramos M, García M, Rosas J, Calvo J, Font J. 1ra edición. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona, España: Masson; 2005. P 63-80.
 3. **Gómez P, Roa R, Uzcategui L.** Prolactina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2003;1:22-26
 4. **Shahar S, Boazb M, Orbach H.** Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11:465-470.
 5. **Subhrajit S, Tieng A, Pepeljugoski P, Zandamn G, Peeva E.** Prolactin, systemic lupus erythematosus and autoreactive B Cells: lessons learnt from murine models. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;10:8-15.
 6. **Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S.** Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol* 2015;31: 506–510.
 7. **Montero A, Adria G, Sen L.** Propiedades Inmunológicas de la prolactina. *Medicina* 2000;60:515-520.
 8. **Salazar C, Hernández J, González D, López M, Ortiz A, Porias H, Rembao J, Sandoval G, Tapia R, Vázquez G, Vital V.** Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:123-142.
 9. **Blanco F, Quintal G, Leños A.** Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol* 1994;26:55-59.
 10. **Pérez J, Aguirre M, López A, Martínez A, García C, Cuadrado M.** Prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus a case controlled study. *Lupus* 1998;7:383-386.
 11. **Jara L, Vera O, Miranda J, Alcalá M, Álvarez J.** Prolactin in human with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:48-53.
 12. **Hocherg M.** Updating the America College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. (Letter). *Arthritis Rheum* 1997;40:17-25.
 13. **Medeiros E , Medeiros L , Mesquita R.** Assessment measures in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2011;51:70-80.
 14. **Ugarte M, Gamboa R, Zevallos F, Medina M, Cucho J, Perich R, Alfaro J, Rodríguez Z, Alarcón G, Asurza P.** High prolactin levels are independently associated with damage accrual in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2014; 23:969–974.
 15. **Orbach H, Zandman G, Boaz M, Agmon N, Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Rovensky J, Kiss E, Doria A, Ghirardello A, Arbesu J, Stojanovich L, Ingegnoli F, Meroni P, Rozman B, Blank M, Shoenfeld Y.** Prolactin and autoimmunity. Hyperprolactinemia correlates with serositis and anemia in SLE patients. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 42:189–198.
 16. **Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, Di Carlo R.** Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus association with disease activity. *J Rheumatol.* 2001;28:2216-2221.
 17. **Vera O, Mendoza C, Jara L, Cisneros M, Medina M, Ariza G, Espinoza L.** Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment. *J Rheumatol* 2003;30:2140-2146.
 18. **Leños A, Cárdenas G.** Serum free prolactin concentrations in patients with Systemic Lupus Erythematosus are associa-

- ted with lupus activity. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:97-101.
19. **Dostál C, Moszkorzová L, Musilova L, Lacinová Z, Marek J, Zvárová J.** Serum prolactin stress values in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:487-488.
 20. **Blanco K, Chavez A, Leños A.** Analysis of anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:757-761.
 21. **Miranda J, Prieto R, Paniagua R, García G, Amato D, Barile L, Jara L.** Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998;7:387-391.
 22. **Rodríguez L, Santana F, Cabrera V, Torres R.** Asociación de la prolactina inmunorreactiva y su bioactividad con el lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Endocrinol* 2009;20:94-98.
 23. **McMurray R, Allan S, Braun A, Rodriguez F, Walker S.** Longstanding hyperprolactinemia associated with systemic lupus erythematosus possible hormonal stimulation of an autoimmune disease. *J Rheumatol* 1994;21:843-850.
 24. **Jara L, Medina G, Saavedra M, Vera O, Navarro C.** Prolactin and autoimmunity clinic. *Rev Allerg Inmunol* 2011;40:50-59.
 25. **Petro D.** Treatment of systemic lupus erythematosus with bromocriptina. *Lupus* 2002;11:266-267.
 26. **McMurray R.** Bromocriptina in rheumatic and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheu* 2001;31:21-32.
 27. **Funauciti M, Ikomas E, Sugiyama M, Ohno M, Hamada K, Kanamaru A.** Prolactin modulates the disease activity of systemic lupus erythematosus accompanied by prolactinoma. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:479-482.
 28. **Walker S.** Treatment of systemic lupus erythematosus with bromocriptine. *Lupus* 2001;10:197-202.
 29. **Tolis G.** Functional evaluation of prolactin secretion in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary. *Lupus* 1993;11:452-456.
 30. **Walker S, McMurray R, Houri J, Allen S, Duane K, Gordon C, Schlechte J.** Effects of prolactin in stimulating disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 1998;10:762-772.
 31. **Roveto S, Sandoval A, Rimoldi D.** Niveles séricos de prolactina, estrógenos y andrógenos en mujeres con lupus eritematoso sistémico. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2009;41:213-219.
 32. **Smiti K, Ghorbel B, Feki M, Lamloum M, Mebazaa A, Miled M, Houman M.** Hiperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. A prospective study of 38 cases. *Tunis Med* 2004;82:512-515.
 33. **Mansoor K, Tahmasebi A, Bonakdar Z, Purajam S.** Correlation of serum prolactin levels and disease activity in systematic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013;33:511-516.
 34. **Jacobi A, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester G, Hiepe F.** Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* 2001;10:554-561.