TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“Evaluación de las razones albúmina a fibrinógeno y proteína C reactiva a albúmina como marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico”

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Joanne Aleska Juarez Bendezú (0000-0002-3219-989X)

Luis Alberto Chanamé Arriola (0000-0003-2944-2710)

Asesor:

María del Pilar Navarro (0000-0002-4836-1169)

Lima – Perú

2023

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

ACTA DE SUSTENTACIÓN

Lima, 11 de diciembre de 2023.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Mg. Eddy Roberto Segura Paucar
Miembro 1: Méd. Esp. Victor Roman Pimentel Quiroz
Miembro 2: Méd. Esp. Angel Domidel Zamora Chuquisengo

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:
"EVALUACIÓN DE LAS RAZONES ALBÚMINA A FIBRINÓGENO Y PROTEÍNA C REACTIVA A ALBÚMINA COMO MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"
Presentada por
LUIS ALBERTO CHANAMÉ ARRIOLA y JOANNE ALESKA JUÁREZ BENDEZÚ
Para optar por el Título de Médicos Cirujanos

Con la asesoría de: Dra. María del Pilar Navarro

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple ( ) calificar a:

Tesista: LUIS ALBERTO CHANAMÉ ARRIOLA			Nota (en letras): Quince (15)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ()
Tesista: JOANNE ALESKA JUÁREZ BENDEZÚ			Nota (en letras): Quince (15)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.

Mg. Eddy Roberto Segura Paucar
Presidente del Jurado

Dra. María del Pilar Navarro
Asesora

Méd. Esp. Victor Roman Pimentel Quiroz
Miembro 1

Méd. Esp. Angel Domidel Zamora Chuquisengo
Miembro 2

ANEXO: FORMATO DE DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN[1]

Lima, 21 de diciembre del 2023

Señor,
Carlos Zavalaga Reyes

Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –

De nuestra consideración,

Nosotros: Joanne Aleska Juarez Bendezú y Luis Alberto Chanamé Arriola egresado de la carrera de medicina humana de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con la asesora de tesis Maria del Pilar Navarro, declaramos que este informe final de tesis de investigación titulado: Razones Albúmina/Fibrinógeno (AFR) y Proteína C Reactiva/Albúmina (CAR) como marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, sustentado para obtener el título de médico/a cirujano/a es original.

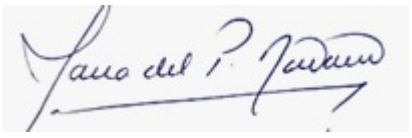
Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de nuestra investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos [2], que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

Firmamos en conformidad con lo declarado,



Firma tesista
DNI: 75519774



Firma del asesora de tesis
DNI: 001691475



Firma tesista
DNI: 70045187

[1] En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD
[2] Los documentos están en: https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. Evaluación de las razones albúmina a fibrinógeno y proteína C reactiva a albúmina como marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

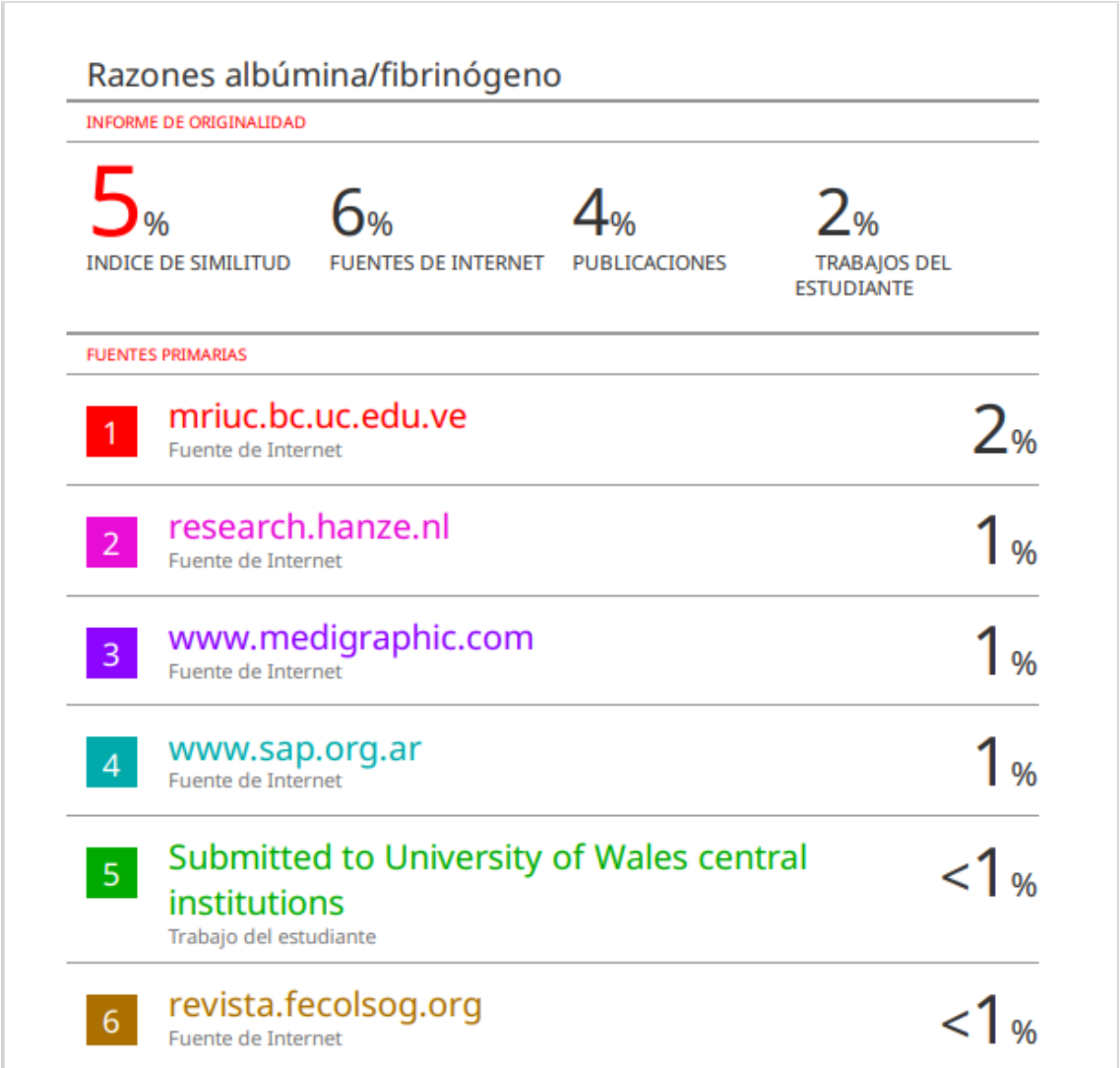
Autores. Luis Alberto Chaname Arriola; Joanne Aleska Juarez Bendezu.

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2267914108).

Resultado de la evaluación. 5%

Revisado por. Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras.



Razones albúmina/fibrinógeno

INFORME DE ORIGINALIDAD

5%	6%	4%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	mriuc.bc.uc.edu.ve Fuente de Internet	2%
2	research.hanze.nl Fuente de Internet	1%
3	www.medigraphic.com Fuente de Internet	1%
4	www.sap.org.ar Fuente de Internet	1%
5	Submitted to University of Wales central institutions Trabajo del estudiante	<1%
6	revista.fecolsog.org Fuente de Internet	<1%

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Resumen

Objetivo: Evaluar las razones AFR y CAR como marcadores de riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con LES. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo transversal. Participaron 71 pacientes diagnosticados con LES (Casos) y 51 individuos aparentemente saludables (Controles, CTR). A los grupos se le determinó hipertensión, grado de obesidad, albúmina, parámetros inflamatorios (Fibrinógeno, Proteína C Reactiva, Velocidad de sedimentación Globular, Contaje de leucocitos e IL-6), perfil lipídico, AFR y CAR. Se estimaron medias, diferencias entre grupo por pruebas t Student, sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP) y eficiencia de la curva ROC por área bajo la curva (AUC) de ambas razones. **Resultados:** LES presentó CAR más alto y AFR más bajo versus CTR ($p<0,001$). La curva ROC demostró que CAR (AUC= 1,000) presentó una mayor capacidad de discriminar RCV en LES que AFR (AUC= 0,760). CAR tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de 100% a diferencia de AFR ($p<0,001$). El valor de CAR y AFR para discriminar RCV fue 0,016 y 13,6, respectivamente. LES en comparación con CTR presentaron un porcentaje mayor de factores de RCV clásico e inflamatorios. **Conclusiones:** AFR y CAR pueden ser considerados prometedores marcadores para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con LES; sin embargo, CAR se puede clasificar un marcador excelente para diferencias riesgo cardiovascular en LES de acuerdo con los valores de AUC.

Palabras claves: Indicadores de riesgo cardiovascular, Albúmina, Proteína C-Reactiva, Fibrinógeno, Lupus eritematoso sistémico (DeCS/MeSH).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Abstract

Objective: To evaluate AFR and CAR ratio as markers of cardiovascular risk (CVR) in patients with SLE. **Materials and Methods:** Retrospective transversal study. Seventy-one patients diagnosed with SLE (cases) and 51 apparently healthy individuals (controls, CTR) participated. Hypertension, body mass index, albumin, inflammatory parameters (fibrinogen, C-reactive protein, leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate and IL-6), lipid profile, AFR and CAR were determined. Means, differences between groups by Student t-test, sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV) and ROC curve efficiency by area under the curve (AUC) of each ratio were estimated. **Results:** SLE showed lower AFR and higher CAR than CTR ($p<0.001$). The ROC curve showed that CAR (AUC= 1.000) had a greater ability to discriminate CVR in SLE than AFR (AUC= 0.760). CAR had a sensitivity, specificity, PPV, NPV of 100% in contrast to AFR ($p<0.001$). The value of CAR and AFR to discriminate CVR was 0.016 and 13.6, respectively. SLE showed a higher percentage of classical and inflammatory CVR factors compared to CTR. **Conclusions:** AFR and CAR can be considered as promising markers for cardiovascular risk assessment in SLE patients; however, CAR can be classified as an excellent marker for cardiovascular risk differences in SLE according to AUC values.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic, Heart Disease Risk Factors, serum albumin, fibrinogen, c-reactive protein (DeCS/MeSH).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Mensajes clave

Motivación para realizar el estudio. LES presenta una alta morbimortalidad cardiovascular (CV) y la cuantificación de RCV en LES es infravalorado por métodos de estratificación tradicionales, siendo necesario ampliar los parámetros de laboratorio existentes para distinguir RCV en LES como podrían ser CAR y AFR.

Principales hallazgos. CAR y AFR serían marcadores útiles para diferenciar RCV en LES, cuando presenten valores ≥ a 0,0016 y ≤13,6 respectivamente. CAR se puede clasificar como marcador excelente para RCV en LES y AFR como marcador favorable.

Implicancias. CAR podría beneficiar la detección temprana de RCV en LES, disminuyendo la mortalidad por estas patologías.

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una patología inflamatoria-autoinmune caracterizada por desarrollar de manera más rápida aterosclerosis y presentar un mayor porcentaje de eventos cardiovasculares (4%-20%) que la población general, lo cual podría ser explicado por la interrelación entre la disfunción inmunológica, estado inflamatorio sistémico con daño endotelial y el gran números de factores de riesgo cardiovascular presentes en paciente con esta patología, conllevando a una elevada morbimortalidad en individuos diagnosticados con LES [1-4].

La valoración de riesgo cardiovascular (RCV) en LES es subvalorada por tablas de estratificación (Famingham-Wilson, Systematic COronary Risk Evaluation, Reynolds, Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón, REGICOR), debido a las características propias de la enfermedad y, además, estas tablas están relacionadas con una edad ≥ 40 años (5-7). LES se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre 15-40 años [8] . Asimismo, se ha descrito, que en este tipo de paciente en un rango de 35-44 años tienen más de 50 veces mayor riesgo coronario [7]. Adicionalmente, no existen a la fecha guías internacionales para estimar RCV en pacientes con LES. Sin embargo, se han elaborado pautas para el manejo de RCV en LES. A pesar de esto último, la tasa de morbimortalidad en esta población no ha disminuido, debido probablemente a que los especialistas se focalizan en tratar manifestaciones clínicas propias de la patología y desatienden el RCV [7].

Por lo expuesto, diversas investigaciones han descrito que es necesario promover la utilización de biomarcadores con gran potencial para discriminar riesgo cardiovascular en LES [1,2,7,8]. Entre los marcadores con esta características destacan albúmina, fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR) [2,10-13]. A partir de los reactantes de fase aguda negativo y positivo mencionados, se han desarrollado dos nuevos parámetros de laboratorio como: razón proteína C reactiva/albúmina (CAR) y razón albúmina/ fibrinógeno (AFR) [11]. CAR y AFR han sido útiles para determinar la

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

actividad en enfermedades reumáticas [11], como marcadores pronóstico de actividad severa en LES [12], para evaluar enfermedad coronaria y como herramienta predictora para el mal pronóstico en pacientes con infartos al miocardio [13-18].

Hasta el momento, CAR y AFR no han sido estimados como parámetros potenciales de RCV en LES. Por esto, el objetivo de esta investigación es evaluar a AFR y CAR como marcadores de riesgo cardiovascular en LES, lo que ayudaría a ampliar el panel existente de herramientas útiles para monitorear y predecir de manera temprana aterosclerosis y/o eventos cardiovasculares, en donde otros criterios han demostrado ser poco útiles.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Estudio retrospectivo transversal. En la investigación participaron 71 pacientes con LES entre 18-65 años y de uno u otro sexo quienes acudieron al servicio de Reumatología del Hospital Central de Maracay (HCM), Venezuela, entre el segundo y tercer mes del 2017. El tamaño de la muestra fue calculado por Epi Info™ 7.2.3 con una confianza del 95% obteniéndose 63 pacientes que debían conformar el grupo LES. Sin embargo, la muestra total fue mayor a la calculada, debido a charlas informativas que se dictaron sobre RCV y LES en el servicio. Médicos especialistas confirmaron el diagnostico de LES por criterios del grupo de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico, SLICC-2012 (19). Adicionalmente, el estudio estuvo constituido por 50 individuos voluntarios sin patología aparente (grupo control, CTR) que fueron personas externas al hospital. El tipo de muestreo fue probabilístico aleatorio simple. Para formar parte de la investigación se emplearon criterios de inclusión (ambos sexo, ≥ 18 años, diagnóstico de LES, saludable y ambulatorio) y de exclusión (participantes con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis, hipertensión, leucemia o linfoma, enfermedad terminal, patología renal o hepática, cáncer, HIV/SIDA, infecciones recientes, embarazo o postrados en cama) para el momento del estudio.

Determinación de parámetros clínicos

Pre-Hipertensión, se definió con tensión arterial: sistólica (TAS, 121-139 mmHg) y diastólica (TAD, 81-89 mmHg). **Hipertensión,** con valores ≥140/≥90 mmHg. Este procedimiento de medición se efectuó dos veces [20].

Grado de obesidad, se determinó por el índice de masa corporal (IMC), se calculó por la ecuación, Peso(kg) / Altura al cuadrado (m^2). Se consideró déficit de peso: < 18,5 Kg/m^2; normopeso: 18,5 a 24,9 Kg/m^2; sobrepeso: 25 a 29,9 Kg/m^2; obesidad: >30 Kg/m^2 [20].

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Distribución de grasa abdominal, se halló el índice cintura cadera (ICC), que resulta de dividir los perímetros de cintura (cm) y cadera (cm). Se empleó una cinta métrica, considerándose obesidad ginecoide y/o androide en mujeres/hombres con valores < 0,71/0,78 y/o > 0,85 /0,94, respectivamente. [21].

Medición de parámetros de riesgo cardiovascular e inflamatorios

A partir de la extracción de sangre (10 mL) a los participante post-ayuno de 8 horas, se cuantificó la concentración de glucosa (Hexoquinasa, Wiener Lab, valores de referencia (VR): 70 - 100 mg/dL); Colesterol (CHOD-PAP, Bioscience, VR hasta 200 mg/dL); triglicérido (G.P.O TRINDER, Bioscience, VR: < 150 mg/dL), albúmina (Método tetrabromo cresolsulfonftaleína, BCG, Wiener Lab, VR: 3.5 - 4.8 g/dL), HDL (Método de precipitación diferencial, Bioscience, VR: > 50 mg/dL). LDL y VLDL (Fórmula de Friedewald, VR, : ≤ 150 mg/dL y ≤ 30 mg/dL respectivamente), Leucocitos (Coulter AcT 8, VR: 4000-11000 cel/mm3), VSG (Westergren, VR: mujeres 1 hora: 8-11 mm, hombres 1 hora: 3-7 mm), IL-6 (ELISA, RayBio®, VR: < 1,60 pg/mL); fibrinógeno (Ratnoff y Menzie, VR: 2.0-4.0 g/L) [20], PCR (Elisa, DRG International, VR: 1.0 - 3.0 mg/L).

Análisis estadístico

Los datos se muestran como la media ± desviación estándar (DE) y frecuencia en tablas. Se determinó la normalidad de los datos (prueba de Kolmogorov- Smirnov) y se compararon las variables estudiadas entre grupos por la prueba t-student para dos muestras independientes. El punto de corte (cut-off) de AFR y CAR como marcadores de RCV en LES se valoró por la curva de Características Operacionales del Receptor (curva ROC) utilizando el índice de Youden. Adicionalmente, se estimó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). El área bajo la curva (AUC) permite discriminar cuán eficiente es la curva ROC. CAR y AFR fueron tratados como biomarcador excelente (0.900-1.000), bueno (0.800-0.899) favorable (0.700-0.799), insuficiente (0.600-0.699) y sin capacidad discriminatoria (0.500-0.599) [22] como marcadores de riesgo cardiovascular de LES de acuerdo con los valores de AUC. Los datos fueron analizados utilizando los programas estadísticos Minitab 20, IBM SPSS 26.0, Medcalc 20.0. todos bajo ambiente Windows y fue considerado estadísticamente significativo si p ≤ 0,05.

Aspectos éticos: Previo al estudio se realizó la firma de un consentimiento informado a cada participante de forma escrita, además completaron un cuestionario para obtener datos importantes para el estudio, posterior a la explicación del propósito de la investigación. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Bioética del HCM. Durante el desarrollo de la investigación se consideraron la Declaración de Helsinki y las sugerencias efectuadas por el comité de bioética. Adicionalmente, se solicitó autorización para uso futuro de los datos.

Resultados

Parámetros clínicos y de laboratorio en LES y CTR

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

El grupo LES estuvo constituido por 77,5 % (55/71) mujeres y 22,5 % (16/71) hombres. El grupo CTR presentó un 72 % (36/50) de mujeres y un 28 % (14/50) de hombres.
En la tabla 1, se muestran las medias de las variables IMC, TAS, TAD, colesterol HDL y albúmina pueden considerarse homogéneos al no existir diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Por otra parte, se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las variables colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL, triglicéridos, glicemia, ICC, leucocitos, VSG, IL-6, IL-8, PCR, fibrinógeno, AFR y CAR ($p < 0,001$). Albúmina y AFR fueron menores en LES que en CTR. Las variables restantes se presentaron más elevadas en LES en comparación que en CTR.

Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos y asociados con inflamación en grupos de estudios

El grupo LES se caracterizó por presentar un número elevado de FCRV clásicos (Diabetes Mellitus, HTA, prehipertensión, sobrepeso, obesidad y dislipidemia) en contraste al grupo CTR. Los parámetros inflamatorios fueron más frecuentes en LES que en el grupo control (Tabla 2).

Valor predictivo de AFR y CAR como marcadores de riesgo cardiovascular en LES

En la tabla 3 se observa los resultados de la curva de ROC. Para la relación AFR se establece que pacientes con valores ≤ 13.6 a este umbral se diagnostican como pacientes lúpicos con riesgo cardiovascular, y para la relación CAR valores > 0.016. Siendo CAR con un valor de AUC= 1,000 presentó una mayor capacidad de discriminar riesgo cardiovascular en LES que AFR (AUC= 0,760).

Discusión

Este estudio fue el primero en evaluar las razones CAR y AFR como biomarcadores novedosos en identificar riesgo cardiovascular en pacientes con LES en contraste con individuos aparentemente sanos. Nuestros hallazgos demuestran que CAR presentó un desempeño más eficiente en discriminar RCV que AFR, debido a los valores obtenidos de AUC, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. En términos de esta investigación, CAR y AFR se pueden clasificar en conformidad con los valores de AUC obtenidos como marcadores de riesgo cardiovascular excelente y favorables, respectivamente. En tal sentido, CAR podría ser un parámetro bioquímico con un gran potencial para discriminar en etapas tempranas posterior al diagnóstico de LES el riesgo subclínico o clínico de desarrollar aterosclerosis y/o eventos cardiovasculares más que AFR en individuos que presenten esta patología.

CAR se encontró más elevado en el grupo LES, ya que el PCR se encontró 25 veces más elevado en los pacientes con LES que en el grupo control, lo cual es un hallazgo característico en este tipo de patología, debido a su carácter inflamatorio por causas autoinmunitarias [1,7] y no por agentes infecciosos u otras enfermedades malignas. Adicionalmente, PCR es producida a nivel

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

hepático en respuesta a la acción de la IL-6 [23,24]. Esta citocina proinflamatoria aumentó 35 veces en LES en comparación con los controles, lo que podría explicar el valor alcanzado en este estudio para PCR. Estos resultados podrían describir la presencia de un estado inflamatorio en LES y de activación endotelial resultado que concuerda con previos estudios [1,24,25]. En diferentes estudios, se ha descrito que en LES existe una disfunción y alteración endotelial, que tiene un rol clave en los estadios del proceso de aterogénesis [2,7,24] .

Por otra parte, se ha expuesto que la PCR presenta un efecto benéfico en procesos inflamatorios, ya que favorece el proceso de opsonización de membrana celulares dañadas, detritos celulares y de complejos inmunes para su eliminación por fagocitosis mediada por unión a receptores Fc de inmunoglobulinas [23,24]. Se ha descrito que en condiciones inflamatorias acompañados con eventos cardiovasculares, hipoxia y acidificación del medio por el metabolismo celular, se presente un incremento exacerbado de PCR pentamérica que puede disociarse de forma irreversible y transformarse en PCR monomérica, que se acumula en el sitio de la lesión tisular, lo que conlleva a que se agudice y agrave la condición inflamatoria, por reclutamiento celular, activación de células endoteliales y del complemento, lo que afecta y daña el endotelio vascular [24]. Este proceso de isomerización irreversible de la PCR conlleva a una de las posibles asociaciones entre el LES con el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares [23,24,26]. Es por ello, que varios estudios epidemiológicos han caracterizado a este proteína inflamatoria como uno de los predictores más potenciales en predecir riesgo cardiovascular en la población general [7,23,24].

Otra proteína globular inflamatoria que se encontró elevada en los pacientes con LES que formaron parte de este estudio fue el fibrinógeno, este hallazgo concuerda con otros estudios [1,12,25]. La hiperfibrinógenemia al igual que la elevación PCR está asociado con la liberación de IL-6 en condición inflamatoria sistémica y con lesión endotelial [1]. Este polipéptido no solo presenta importancia en el proceso de la hemostasia [12] sino también se ha considerado un biomarcador para predecir RCV [1,27]. Estudios han demostrado que valores altos de esta proteína están relacionados con mortalidad cardiovascular [27,28], debido a que aumenta la viscosidad de la sangre, favorece trombogénesis, así como, la transmigración endotelial en inflamación y aterogénesis [1,27]. El fibrinógeno al igual que la albúmina forman parte de AFR [25], razón que se encontró disminuida en el grupo LES, debido a que los pacientes con LES presentaron un incremento de 1.3 veces del valor de fibrinógeno con respecto a la concentración del grupo control. Adicionalmente, la concentración de albúmina se encontró dentro de los intervalos de referencias, ya que para el momento del estudio ambos grupos no presentaron malnutrición, proceso catabólico incrementado, disfunción hepática y/o renal [29]. Por otra parte, se ha determinado que en condiciones clínicas con aumento de IL-6 se favorece hipoalbuminemia por incremento de la permeabilidad vascular, degradación y disminución en su síntesis (29). Se ha reportado que valores bajo de albúmina se ha asociado con infarto agudo al miocardio, accidentes cerebro vasculares, enfermedades malignas y otros (29). En diferentes estudios se

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

demostró que valores ≤ 3,5 g/dL de esta proteína tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad o muerte cardiovascular (29). En nuestro estudio, los pacientes LES presentaron un concentración de albúmina de 4,4 g/dL, valor que no se relaciona con eventos cardiovasculares. Por lo mencionado, es necesario realizar monitorización constantes de esta proteína en LES. Para estudios posteriores, es necesario estratificar los valores de albúmina para ser comparada con ambas razones y, luego, determinar el riesgo de presentar una enfermedad y/o muerte cardiovascular.

Los valores AFR y CAR en LES y controles fue similar al encontrado por He et al [25]. El incremento en parámetros inflamatorios (fibrinógeno, VSG, IL-6, PCR, CAR y AFR) en conjunto con la presencia de diabetes, prehipertensión, HTA, obesidad, dislipidemia con dislipoproteinemia y una edad de diagnóstico de LES entre 18-44 años pueden favorecer de manera temprana y rápida la formación de placas ateromatosas y enfermedad cardiovascular en esta enfermedad autoinmune [1,7,8]. Por lo expuesto, el LES es una factor de riesgo independiente para desarrollar eventos trombo-cardiovasculares, lo que conduce al aumento de la morbimortalidad [1,7,8]. Por ello, se hace necesario englobar en el manejo clínico de LES los factores de riesgo cardiovascular clásico, propios de la enfermedad e inflamatorios [1,7]. En estos últimos, se debe incluir las razones CAR y AFR, ya que son biomarcadores inflamatorios con una gran potencial en discriminar la presencia de riesgo cardiovascular en LES. Sin embargo, es indispensable continuar evaluando estas razones para seguir validando los hallazgos de nuestro estudio a través de investigaciones multicéntricas y prospectivas.

Es conocido que el RCV en LES se ha valorado con diferentes tablas de estratificación, que han sido calibradas o se le han incorporado múltiplos o parámetros como PCR con la finalidad de mejorar la estimación de riesgo en esta condición clínica [7,30,31]. Sin embargo, estas herramientas han presentado una pobre ejecución en LES [7]. A pesar de lo expuesto, sería necesario realizar futuros estudios, en donde, se incorporé CAR y se ajuste la edad en tablas de estratificación como se realizó con REGICOR o Reynolds para verificar si se mejora la especificidad y la sensibilidad con estos métodos.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra fue pequeño, por lo que estudios multicentros son necesarios para validar CAR y AFR como marcadores de riesgo cardiovascular. Segundo, el valor de CAR y AFR no fue determinado de acuerdo con el número de factores de RCV presente en el grupo LES. Tercero, no se consideró el tiempo de diagnóstico de la patología con valores de cada razón evaluada. Por último, nuestro estudio no obtuvo datos relacionados a la actividad del LES, siendo un dato que podría utilizarse en nuevos estudios que puedan ampliar los parámetros de investigación.

En conclusión, AFR y CAR pueden ser considerados prometedores marcadores novedosos para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con LES. CAR se encontró aumentado y AFR

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

disminuido en LES. CAR se puede clasificar como un marcador excelente para diferenciar riesgo cardiovascular en LES en contraste con AFR. El grupo LES presentaron una mayor frecuencia de riesgo cardiovasculares tradicionales e inflamatorias. CAR en conjunto con factores de RCV clásicos e inflamatorios podrían ser una herramienta útil para discriminar tempranamente LES con RCV y aplicar un tratamiento que tenga un efecto que baje las muertes por patologías cardiovasculares.

Agradecimientos: Personal del servicio de reumatología del HCM y del laboratorio de análisis especiales de la Universidad de Carabobo.

Referencias bibliográficas

1. Navarro M, Rodríguez J, Rodríguez J, Vicci H, Pérez-Ybarra L, Crespo G, et al. Factores de riesgo cardiometabólico y biomarcadores de inflamación en pacientes Con Lupus Eritematoso Sistémico. Saber, Universidad de Oriente, Venezuela. 2018, 30:488-497.
2. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertsias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(6):549-565. https://doi: 10.2174/1570161118666191227101636.
3. Frostegård, J. Lupus eritematoso sistémico y enfermedad cardiovascular . J Intern Med . 2023;293:48-62. https://doi.org/10.1111/joim.13557.
4. Jha SB, Rivera AP, Flores Monar G, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. Cureus 14(2): e22027. https://doi.org/10.7759/cureus.22027.
5. Petri MA, Barr E, Magder LS. Development of a systemic lupus erythematosus cardiovascular risk equation. Lupus Sci Med. 2019, 10;6(1):e000346. doi: 10.1136/lupus-2019-000346.
6. Urowitz MB, Ibañez D, Su J, Gladman DD. Modified Framingham Risk Factor Score for Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2016;43(5):875-9. doi: 10.3899/jrheum.
7. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Raya Alvaréz E. Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. Semin Fnd Reumatol. 2012, 13(3):95-102. https://doi.org/10.1016/j.semreu.2012.06.004.
8. Jha SB, Rivera AP, Flores Monar G, et al. Systematic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. Cureus. 2022, 14(2):e22027. https://doi:10.7759/cureus.22027.
9. González Fajardo I, Linares Guerra EM, Dianelys Díaz Padilla, Godoy Lóriga LM, Núñez Betancourt A. Cambios en variables hematológicas y velocidad de sedimentación globular de pacientes no críticos con la COVID-19. Rev Ciencias Médicas. 2020;24(3): e4515. http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4515.
10. Filártiga María Teresa Martínez de. Nuevos biomarcadores en el Lupus Eritematoso Sistémico: su valor diagnóstico y pronóstico. Rev. parag. reumatol. 2022;8(1):51-52. https://doi.org/10.18004/rpr/2022.08.01.51.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

11. Yang W, Zhang W, Ying H, Xu Y, Zhang J, Min Q, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. International Immunopharmacology. 2018; 62:293-298. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.07.007.
12. Chen C, Jie W, and Feng H. The Predictive Value of Fibrinogen-to-albumin Ratio in the Active, Severe Active, and Poor Prognosis of Systemic Lupus Erythematosus: A single-center Retrospective Study. J Clin Lab Anal. 2022, 36(9): e24621. https://doi.org/10.1002/jcla.24621.
13. Chen X, Qian W, Weng X, et al. Different diagnostic performance of plasma fibrinogen and D-dimer in periprosthetic joint infection: a propensity score matched study. BMC Musculoskelet Disord. 2021; 22(422):3-7. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04282-w.
14. Xu Q, Zhu C, Zhang Q, Hu Z, Ji K, Qian L. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and prognosis of patients with heart failure. Eur J Clin Invest. 2023;53(10):e14049. https://doi: 10.1111/eci.14049.
15. Mingkang Li, Chengchun Tang, Erfei Luo, Yuhan Qin, Dong Wang, Gaoliang Yan. Relation of Fibrinogen-to-Albumin Ratio to Severity of Coronary Artery Disease and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. BioMed Research International. 2020; 2020:1-10. https://doi.org/10.1155/2020/1860268.
16. Xu Q, Zhu C, Zhang Q, Hu Z, Ji K, Qian L. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and prognosis of patients with heart failure. Eur J Clin Invest. 2023;53(10):e14049. https://doi: 10.1111/eci.14049.
17. Rencuzogullari I, Karabağ Y, Çağdaş M, Karakoyun S, Seyis S, Gürsoy MO et al. Assessment of the relationship between preprocedural C-reactive protein/albumin ratio and stent restenosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2019;38(4):269-277. https://doi: 10.1016/j.repc.2018.08.008.
18. Sabanoglu C, Inanc IH. C-reactive protein to albumin ratio predicts for severity of coronary artery disease and ischemia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(20):7623-7631. https://doi: 10.26355/eurrev_202210_30038.
19. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivación y validación de los criterios de clasificación de las Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico para el lupus eritematoso sistémico. Artritis y reumatismo. 2012; 64: 2677-2686. https://doi.org/10.1002/art.34473.
20. Acosta GA, Álvarez AM, Baldovino FB, et al. Evaluación de vitamina D, biomarcadores de inflamación y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. AVFT. 2018; 37 (4):360-367. Recuperado de http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/15680.
21. Calzza JI, Muza LS, Gasparin AA, Xavier RM, Monticielo OA. Nutritional aspects and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. Rev Assoc Med Bras (1992). 2021;67(5):656-660. https://doi:10.1590/1806-9282.20200817.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

22. Wang H, Zhou H, Jiang R. et al. Globulin, the albumin-to-globulin ratio, and fibrinogen perform well in the diagnosis of Periprosthetic joint infection. BMC Musculoskelet Disord 2021;22(583):1-11. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04463-723.
23. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. Semin Arthritis Rheum. 2021;51(1):219-229. https://doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005.
24. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, et al. The Complex Role of C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus. J Clin Med. 2021;10(24):5837. https://doi:10.3390/jcm10245837.
25. He Y, Tang J, Wu B, Yang B, Ou Q, Lin J. Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta. 2020;500:149-154. https://doi:10.1016/j.cca.2019.10.009.
26. Karlsson J, Wetterö J, Weiner M, Rönnelid J, Fernandez-Botran R, Sjöwall C. Associations of C-reactive protein isoforms with systemic lupus erythematosus phenotypes and disease activity. Arthritis Res Ther. 2022;24(1):139. https://doi: 10.1186/s13075-022-02831-9.
27. Surma S, Banach M. El fibrinógeno y las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas: revisión de la literatura y estudios clínicos. Revista Internacional de Ciencias Moleculares . 2022; 23(1):193. https://doi.org/10.3390/ijms23010193.
28. Záhorec, Roman et al. Predictive model using hemoglobin, albumin, fibrinogen, and neutrophil-to-lymphocyte ratio to distinguish patients with colorectal cancer from those with benign adenoma. Neoplasma. 2021;68 (6):1292-1300. https:// doi.10.4149/neo_2021_210331N435.
29. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Mikhailidis DP, Manolis AS. Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease. Eur J Intern Med. 2022;102:24-39. https://doi:10.1016/j.ejim.2022.05.004.
30. Urowitz MB, Ibañez D, Su J, Gladman DD. Modified Framingham Risk Factor Score for Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2016;43(5):875-879. https://doi:10.3899/jrheum.150983.
31. Khan, SS, Coresh J, Pencina M, et al. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation:e1-e23. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001191.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 1. Parámetros clínicos y de laboratorio en ambos grupos de estudio

Parámetros	LES (n=71)	CTR (n=50)	p
Edad (años)	44.08±11.2	46.60±9.78	0.204
Peso (kg)	64.80±10.0	67.14±11.8	0.243
IMC (kg/m^2)	24,8±3,6	24,5±2,1	0,482 ^{NS}
ICC	0,96±0,12	0,79±0,12	<0,001*
TAS (mmHg)	127±11	125±7	0,245 ^{NS}
TAD (mmHg)	83±8	82±7	0,247 ^{NS}
Glicemia (mg/dL)	96±15	84±9	<0,001*
Colesterol total (mg/dL)	195±33	155±34	<0,001*
HDL (mg/dL)	44±6	46±10	0,420 ^{NS}
LDL (mg/dL)	118±31	89±29	<0,001*
VLDL (mg/dL)	33±6	21±7	<0,001*
Triglicéridos (mg/dL)	164±32	105±37	<0,001*
Leucocitos (cél/mm^3)	7399±2116	6018±864	<0,001*
VSG (mm)	20±10	8±3	<0,001*
IL-6 (pg/mL)	18,3±8,4	0,5±0,3	<0,001*
PCR (mg/dL)	5,5±3,3	0,2±0,1	<0,001*
Albúmina (g/L)	43±5	44±5	0,543 ^{NS}
Fibrinógeno (g/L)	3,3±0,9	2,5±0,5	<0,001*
AFR	14,2±4,1	18,2±3,5	<0,001*
CAR	0,13±0,101	0,004±0,03	<0,001*

IMC, índice de masa corporal. ICC, índice cintura cadera. TAS, presión arterial sistólica. TAD, presión arterial diastólica. HDL, lipoproteína de alta densidad. LDL-c, lipoproteína de baja densidad. VLDL-c, lipoproteína de muy baja densidad. VSG, Velocidad de sedimentación globular. PCR, Proteína C reactiva. AFR, relación albúmina/fibrinógeno. CAR, relación PCR/albúmina. (^{NS}) no significativo. *p <0,05.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en grupos de estudio

FRCV	Grupo control (n=50)		Grupo LES (n=71)	
	Frecuencia	(%)	Frecuencia	(%)
FACTORES CLÁSICOS				
Hábito tabáquico	0	0	0	0
Diabetes mellitus (>126 mg/dL)	0	0	2	2,8
Prehipertensión	32	64,0	41	57,7
HTA	1	2,0	10	14,1
Sobrepeso (25-30Kg/m²)	19	38,0	33	46,5
Obesidad (>30Kg/m²)	1	2,0	4	5,6
Obesidad ginecoide (<0,71)	12	9,6	2	1,6
Obesidad androide (>0,85)	13	26,0	61	50,4
Dislipidemia				
Hipertrigliceridemia (>150mg/dL)	5	10,0	47	66,2
Hipercolesterolemia (>200mg/dL)	1	2,0	24	33,8
Dislipoproteinemia				
HDL (<50mg/dL)	33	66,0	59	83,1
LDL (>150mg/dL)	1	2	9	12,7
FACTORES ASOCIADOS A INFLAMACIÓN				
Hiperfibrinogenemia (≥4,0 g/L)	0	0	19	26,8
IL-6 (>1,6 pg/dL)	0	0	71	100
VSG (>11 mm/h)	0	0	71	100
Leucocitosis (>11000 $x10^{-3}$ cel/mm^3)	0	0	4	5,6
PCR (>3,0 mg/dL)	0	0	52	73,2

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 3. Valores predictivos de AFR y CAR como marcadores de riesgo cardiovascular

Razones	AUC	Valor de punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	p
AFR	0,760 (0,670-0,830)	13,6	53,5 (38/71)	98 % (49/50)	97,4 (38/39)	59,8 (49/82)	*p < 0,001
CAR	1 (0,970-1)	0,016	100 (71/71)	100 (50/50)	100 (71/71)	100 (50/50)	

AFR, relación albúmina/fibrinógeno. CAR, relación PCR/albúmina. De acuerdo con los valores de AUC obtenidos para CAR y AFR, podrían ser un biomarcador excelente (0,900-1,000), bueno (0,800-0,899) favorable (0,700-0,799), insuficiente (0,600-0.699) y sin discriminar (0,500-0,599) [22] como marcadores de riesgo cardiovascular de LES.*p <0,05.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 604- DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2023

Villa el Salvador, 19 de setiembre del 2023

VISTO:

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado: **"EVALUACIÓN DE LAS RAZONES ALBÚMINA A FIBRINÓGENO Y PROTEÍNA C REACTIVA A ALBÚMINA COMO MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Médico Cirujano.**

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Cientifica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado: **"EVALUACIÓN DE LAS RAZONES ALBÚMINA A FIBRINÓGENO Y PROTEÍNA C REACTIVA A ALBÚMINA COMO MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ",** presentado por los alumnos LUIS ALBERTO CHANAMÉ ARRIOLA y JOANNE ALESKA JUÁREZ BENDEZÚ.

ART. 2° Nombrar a la Docente María del Pilar Navarro, como asesor para el desarrollo del Proyecto de Investigación en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.

Mg. JORDI GRAU MONGE
DECANO
Carrera de Medicina Humana

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD - UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR - Director Académico de la Carrera de Medicina Humana

c.c. Archivo

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PUBLICA:

https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/index

R RPMESP <rpmesp@ins.gob.pe>
Para: Maria del Pilar Navarro; Joanne Juarez Bendezu; Luis Chanamé Arriola; Luis Pérez-Ybarra <lmpy2005@gmail.com>
Sáb 02/12/2023 20:05

Hello,

María Navarro has submitted the manuscript, "Albumin/Fibrinogen Ratio and C-Reactive Protein/Albumin as markers of cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus: AFR and CAR indicate cardiovascular risk in LES." to Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

RPMESP

--

Aviso de confidencialidad: El sistema de correo electrónico del Instituto Nacional de Salud, así como toda la información contenida en éste, están destinados únicamente para fines laborales, cualquier otro uso contraviene las políticas del Instituto Nacional de Salud. Este correo electrónico y/o material adjunto es para uso exclusivo de la entidad o de la persona / entidad a la que expresamente se le ha enviado, y puede contener información confidencial o material privilegiado. Si usted no es el destinatario legítimo del mismo, por favor repórtelo inmediatamente al remitente del correo y bórrelo. Cualquier revisión, retransmisión, difusión, divulgación, copia y/o adulteración o cualquier otro uso de este correo, por personas o entidades distintas a las del destinatario legítimo, queda expresamente prohibido. Este correo electrónico no pretende ni debe ser considerado como parte de ninguna relación legal o contractual.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis