

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Chanamé Arriola LA, Pérez-Ybarra L, Juárez Bendezú JA, Navarro M del P. Evaluación de las razones Albúmina/Fibrinógeno y Proteína C Reactiva/Albúmina como biomarcadores potenciales de Lupus Eritematoso Sistémico. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 11 de febrero de 2024 [citado 11 de febrero de 2024];16(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2164](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2164)

Recibido / 16/08/2023

Aceptado / 13/01/2024

Publicación en Línea / 10/02/2024



Evaluación de las razones Albúmina/Fibrinógeno y Proteína C Reactiva/Albúmina como biomarcadores potenciales de Lupus Eritematoso Sistémico

Evaluation of Albumin/Fibrinogen and C-Reactive Protein/Albumin Ratios as Potential Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus

Luis Alberto Chanamé Arriola^{1,a}, Luis Pérez-Ybarra^{2,b}, Joanne Aleska Juárez Bendezú^{1,a}, María del Pilar Navarro^{3,c}

1. Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina Humana, Lima, Perú
2. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Bioanálisis. Departamento de Ciencias Básicas, Maracay, Venezuela.
3. Universidad Científica del Sur, Departamento Académico de Cursos Básicos, Lima, Perú
 - a. Estudiantes de la carrera de Medicina Humana.
 - b. Doctor en ciencias mención Bioquímica, Licenciada en Bioanálisis
 - c. Magister scientiarum en Estadística, Ingeniero Agrónomo

ORCID

María del Pilar Navarro <https://orcid.org/0000-0002-4836-1169>

Luis Pérez-Ybarra <https://orcid.org/0000-0003-0743-7953>

Luis Alberto Chanamé Arriola <https://orcid.org/0000-0003-2944-2710>

Joanne Aleska Juárez Bendezú <https://orcid.org/0000-0002-3219-989X>

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA:

M.P.N: conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó borrador inicial, redactó y revisó la versión final, además, suministró los recursos para la investigación.

L.A.C. A: diseño de la metodología, redactó borrador inicial, revisó versión final.

J.A.J.B: diseño de la metodología, redactó borrador inicial, revisó versión final.

L.P.Y: conceptualización, analizó datos, diseño de la metodología, redactó borrador inicial, revisó versión final

CORRESPONDENCIA: María del Pilar Navarro. Dirección: Car. Antigua Panamericana Sur Km. 19 (Alt. de los Pantanos de Villa), Villa el Salvador. +51946427373. mnavarron@cientifica.edu.pe.

AGRADECIMIENTOS: Personal del servicio de Reumatología del HCM y del laboratorio de análisis especiales de la Universidad de Carabobo.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Financiamiento propio.

CONFLICTO DE INTERESES: No existe conflicto interés.

Resumen

Introducción: Las razones proteína C reactiva/albúmina (CAR) y albúmina/fibrinógeno (AFR) son nuevos biomarcadores de inflamación que indican el estado de actividad, la gravedad y la respuesta al tratamiento en el lupus eritematoso sistémico (LES); sin embargo, no se ha evaluado el valor potencial de estos cocientes para diferenciar a los pacientes con LES de los individuos sanos. **Objetivo:** Evaluar el valor de CAR y AFR como biomarcadores potenciales para diferenciar LES. **Material y métodos:** Estudio analítico de casos y controles, realizado en un grupo LES (n=71) y un grupo control (n=50). Se cuantificaron parámetros clínicos, inflamatorios, cardiometabólicos y con posible valor diagnóstico (CAR y AFR). Se estimó el umbral diagnóstico mediante Curva Receiver Operating Characteristic (ROC), sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para cada ratio e intervalos de confianza del 95%. **Resultados:** Los umbrales diagnósticos para AFR y CAR fueron 13,6 y 0,016, respectivamente. La sensibilidad fue del 53,53% para AFR y del 100% para CAR. La especificidad fue del 98% para AFR y del 100% para CAR. La curva ROC mostró que CAR presentaba un área bajo la curva (AUC) superior (AUC=1) en comparación con AFR (AUC=0,76) de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$), de acuerdo con los valores de AUC, AFR se consideró un biomarcador favorable y CAR se consideró un biomarcador excelente para diferenciar LES. **Conclusiones:** CAR es un biomarcador con gran potencial, de bajo costo y fácil de medir, que podría mejorar la sensibilidad y especificidad para diagnosticar LES.

Palabras claves: Lupus Eritematoso Sistémico, Diagnóstico, Sensibilidad, Especificidad, Fibrinógeno, Proteína C reactiva, albúmina, Razón Albúmina a fibrinógeno, Razón Proteína C reactiva a Albúmina (Fuentes: DesCS/MeSH).

Abstract

Introduction: C-reactive protein/albumin (CAR) and albumin/fibrinogen (AFR) ratios are novel biomarkers of inflammation that indicate activity status, severity, and response to treatment in systemic lupus erythematosus (SLE); however, the potential value of these ratios in differentiating SLE patients from healthy individuals has not been evaluated. **Objective:** To evaluate the value of CAR and AFR as potential biomarkers for differentiation of SLE. **Material and methods:** Analytical case-control study, performed in a SLE group (n=71) and a control group (n=50). Clinical, inflammatory and cardiometabolic parameters with possible diagnostic value (CAR and AFR) were quantified. The diagnostic threshold was estimated by receiver operating characteristic (ROC) curve, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for each ratio and 95% confidence intervals. **Results:** The diagnostic thresholds for AFR and CAR were 13.6 and 0.016, respectively. Sensitivity was 53.53% for AFR and 100% for CAR. The specificity was 98% for AFR and 100% for CAR. The ROC curve showed that CAR had a higher area under the curve (AUC) (AUC=1) compared to AFR (AUC=0.76) statistically significant ($p<0.001$), according to the AUC values, AFR was considered a favorable biomarker and CAR was considered an excellent biomarker to differentiate SLE. **Conclusions:** CAR is a biomarker with great potential, low cost and easy to measure, which could improve the sensitivity and specificity to diagnose SLE.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Diagnosis, Sensitivity, Specificity, Fibrinogen, C-reactive protein, Albumin, Albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio (Sources: DesCS/MeSH)

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

INTRODUCCIÓN

Se puede señalar, que existe una patología que presenta formación de complejos inmunes que conllevan al desarrollo de proceso inflamatorio de larga data y generalizado que afecta múltiples órganos con un mecanismo fisiopatológico desconocido acreditada como Lupus Eritematoso Sistémico (LES)^{1,2}. El LES aparece con más frecuencia en mujeres afroamericanas, asiáticas e hispánicas que en hombres²⁻⁴. Los hispanos tienden a desarrollar LES más temprano, con mayor severidad y actividad⁴⁻⁵. Los individuos diagnosticados con LES muestran una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con la población general^{2,4-6}, de modo que, es necesario una valoración temprana de esta enfermedad⁴.

Actualmente, el diagnóstico de LES se realiza a partir de diversos criterios de clasificación o guías prácticas con dominios clínicos e inmunológicos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR-1997), grupo de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC-2012) y Liga Europea de Reumatología (EULAR)/ACR-2019^{4,7-8}. No obstante, los criterios descritos, no fueron desarrollados para validar el diagnóstico individual de LES, sino, para definir un grupo homogéneo de patología presente en una población^{4,7}. Estos criterios presentan una sensibilidad entre 83% a 97% y una especificidad que oscila entre 84% a 96%^{4,9,10}. Sin embargo, la presencia o no de los dominios que componen las guías prácticas no es una condición para excluir o concluir con seguridad la presencia de esta patología autoinmune^{4,8}. Por consiguiente, para el diagnóstico de LES un experto debe considerar la presentación clínica, pruebas histológicas, imagenológicas y serológicas, ya que esta patología se caracteriza por ser clínicamente compleja y se requiere de un panel amplio de estudios. Por ello, es necesario la búsqueda de nuevos biomarcadores simples, económicos y efectivos que en conjunto con los criterios de clasificación apoyen en el diagnóstico temprano de LES^{4,11}.

En tal sentido, diversos estudios describen biomarcadores inflamatorios que pueden ser candidatos con un gran potencial en el diagnóstico precoz de LES, lo que favorecería un tratamiento temprano, evitándose la falla multiorgánica y, así, se optimizaría la calidad de vida de estos pacientes^{8,11}. En múltiples investigaciones, se han evaluado una gran variedad de pruebas de laboratorio, en donde, se ha encontrado alteraciones en el perfil lipídico, aumento en citocinas pro-inflamatorias (Interleucina-6, IL-6)^{2,4,11}, Proteína C reactiva (PCR), Fibrinógeno (Fg), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), disminución en el conteo de leucocitos y de albumina, entre otros, los cuales en conjunto favorecen el desarrollo creciente de lesiones a nivel de endotelio vascular, desregularización del proceso inflamatorio y de la hemostasia^{2,11,13}, favoreciendo un daño irreversible de tejidos y órganos en individuos que padecen LES¹⁴.

La combinación de PCR, Fg y albúmina en forma de cociente o razones o relaciones se ha catalogado como un conjunto de biomarcadores más consistentes con el criterio de diagnóstico y/o de pronóstico en diversas patologías¹⁵⁻¹⁸ que empleados de manera individual¹⁹. Enfermedades asociadas con estados inflamatorios sistémicos se han correlacionado con las razones PCR/Albumina (CAR, por su abreviatura en inglés, C Reactive Protein/Albumin Ratio) y Albumina a Fibrinógeno (AFR, por su abreviatura en inglés, Albumin/Fibrinogen Ratio)²⁰⁻²⁴. La PCR es una proteína globular de fase aguda, que se encuentra elevada en patologías con condición inflamatoria, en cambio, la albúmina esta

inversamente relacionada con esta condición². Concentraciones incrementadas de PCR y disminuidas de albúmina, se han asociado con un riesgo mayor de fallecer por enfermedades cardiovasculares²¹ y en el pronóstico de enfermedades críticas¹⁹. CAR, expresa el cociente entre el valor de PCR y el valor de albúmina¹⁹. Por otra parte, el Fg, es un polipéptido importante en el sistema de la coagulación y es considerado un biomarcador de inflamación y de pronóstico^{2,19}, se ha encontrado un incremento en la concentración del Fg en patologías autoinmunes, cáncer, enfermedades infecciosas y cardiovasculares²⁰⁻²⁵. CAR y AFR se han determinado y asociado con actividad en artritis reumatoide, diagnóstico y/o predictor de pronóstico de cáncer, angina de pecho estable, infecciones y otros^{18,21-27}.

En pacientes con LES las razones CAR y AFR no se han evaluado para diferenciar pacientes diagnosticados con LES de individuos saludables, a pesar de que los parámetros que conforman los cocientes están optimizados y aprobados a nivel mundial¹¹. Por lo que, los investigadores se propusieron evaluar el valor de CAR y AFR como biomarcadores potenciales para distinguir pacientes con LES, lo cual podría ayudar al médico en diagnosticar de manera precisa y temprana esta patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico de casos y controles. La población la conformaron individuos diagnosticados con LES (Grupo LES) y supuestamente saludables (Grupo control), que acudieron a consulta del área de Reumatología del Hospital Central de Maracay (HCM), municipio Girardot, Maracay, Venezuela, entre el segundo y tercer mes del 2017. La muestra total del grupo LES fue 71 individuos (55 mujeres y 16 hombres) y para el grupo control fue 50 sujetos (36 mujeres y 14 hombres). Los individuos que formaron parte del estudio debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión: i) pacientes diagnosticados clínicamente con LES por un médico reumatólogo de acuerdo con lo establecido por el grupo de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico, SLICC-2012, ii) mujer-hombre entre 18-65 años, y con los subsecuentes criterios de exclusión: hipertensión, embarazo, post-parto, proceso infeccioso, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedades oncológicas, enfermedades hepáticas/renales, otra enfermedad autoinmune, datos clínicos incompletos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Bioética adscrito a la Coordinación, Docencia, Investigación y Extensión del citado Hospital, se obtuvo el consentimiento informado de forma escrita y voluntaria de los participantes que cumplían con los criterios establecidos por los investigadores. En cada visita al instituto de salud se aplicaba a cada integrante de los grupos experimentales un cuestionario para obtener los datos clínico. Es importante mencionar que, al faltar información resaltante en los cuestionarios, el facultativo completaba los datos de acuerdo con las historias clínicas. Los datos de cada cuestionario se transcribieron para generar una base de datos y se resguardaron por codificaciones personalizadas, para así, salvaguardar la identificación de los participantes y toda la data recolectada para propósitos del estudio. Durante el desarrollo de la investigación se consideraron la Declaración de Helsinki y las sugerencias efectuadas por el comité de ética.

Se obtuvieron el índice de masa corporal (IMC) e índice cintura/cadera (ICC) aplicando las fórmulas peso/talla² (Kg/m²) y perímetro de cintura/perímetro de cadera, respectivamente.

Para el IMC, se obtuvo el peso (Kg) y la talla (m) por una balanza Health-Meter con tallímetro. Intervalos de referencia (IR): déficit: $<18.5 \text{ Kg/m}^2$; normal: 18.5 a 24.9 Kg/m^2 ; sobrepeso: 25 a 29.9 Kg/m^2 ; obesidad: $> 30 \text{ Kg/m}^2$. Para el ICC conforman el ICC se usó una cinta métrica no extensible. IR: Mujer $0.71-0.85$; Hombre $0.78-0.94$ ².

Luego, se determinó la tensión arterial sistólica y diastólica, por auscultación de la arteria braquial con un estetoscopio y un tensiómetro análogo (Lumiscopio). Se efectuaron dos mediciones con intervalos de 5 minutos, que posteriormente fueron promediadas. IR: prehipertensión, PAS= $120-139$ mmHg; PAD= $80-89$ mmHg; hipertensión arterial (HTA) PAS ≥ 140 mmHg; PAD ≥ 90 mmHg².

Posteriormente, se realizó venopunción obteniendo sangre completa (10 mL) de los pacientes previó a privación de alimentos por 8 a 12 horas, distribuyéndose de la siguiente manera. 1) Una parte de la muestra sanguínea (3 mL) se adicionó en un tubo de ensayo con citrato de sodio al 3,8% p/v (1:9), se centrifugó a 4°C a 3500 revoluciones x 15 minutos (Centrifuga, MPE medical instruments, España) y con el plasma se determinó los niveles de Fg por el método de Ratnoff y Menzie², IC: $2,00-4,00 \text{ g/L}$. 2) Un volumen de 3 mL de sangre, se dispensó en un tubo de ensayo con anticoagulante (EDTA, anticoagulante etilen diamino tetra-acético) para medir el conteo de leucocitos por un equipo automatizado, Coulter AcT 8 (IC: $4000-11000 \text{ cel/mm}^3$) y VSG, por el método de Westergren² (IC: mujeres 1 hora: $8-11 \text{ mm}$, hombres 1 hora: $3-7 \text{ mm}$). 3) Se adicionaron 4 mL de sangre en un tubo de ensayo sin anticoagulante para hallar las concentraciones séricas de: Glucosa, método enzimático de Glucosa hexoquinasa, Wiener Lab), IR: $70 \text{ mg/dL}-100 \text{ mg/dL}$; Proteínas totales, método de Biuret (Proti 2, Wiener Lab) IR: $6,1-7,9 \text{ g/dL}$; Albúmina por el método tetrabromo cresolsulfonftaleína (BCG, Proti 2, Wiener Lab), IR: 35 a 48 g/L ; Globulinas, por la diferencia entre la concentración de proteínas totales con la concentración de albúmina; Relación albumina/globulina, por la división entre el valor de albúmina entre el valor de globulinas (IR: $1,2-2,2$); Urea, método de Betherlot, (Urea Color 2, Wiener Lab), IR: $10 \text{ mg/dL}-50 \text{ mg/dL}$; Creatinina, método colorimétrico con desproteinización (Bioscience), IR: Hombre: $0,7-1,4 \text{ mg/dL}$, Mujeres: $0,6-1,1 \text{ mg/dL}$; PCR, método de inmunoensayo enzimático (ELISA, DRG International), IR: $0,001 \text{ g/L}- 0,003 \text{ g/L}$; IL-6, por ELISA (RayBio®), IR: $< 1,60 \text{ pg/mL}$; Colesterol total (CT), método enzimático (CHOD-PAP, Bioscience), IR: $< 200 \text{ mg/dL}$ ²⁸. El HDL, método de precipitación diferencial (Bioscience); IR $> 50 \text{ mg/dL}$ ²⁸. LDL (fórmula de Friedewald) y VLDL (Triglicéridos/5), IR: $\leq 130 \text{ mg/dL}$ ²⁸ y $\leq 30 \text{ mg/dL}$ ²⁸, respectivamente; Triglicéridos (G.P.O TRINDER, Bioscience), IR $< 150 \text{ mg/dL}$ ²⁸.

El umbral de decisión para realizar el diagnóstico de LES de forma operacional a partir de los valores de los biomarcadores AFR y CAR medidos en los grupos LES y control se realizó mediante la metodología de la curva ROC, y para evaluar su desenvolvimiento se midieron el área bajo la curva ROC (AUC), Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo Negativo (VPN) para AFR y CAR, por separado, de tal manera que la variable dependiente fue el diagnóstico de LES y las variables independientes AFR y CAR.

Los datos descriptivos se muestran en media aritmética, desviación estándar [DE], valores mínimo y máximo. Para las medias poblacionales se calcularon IC95% clasificados por grupo (LES y control). La normalidad de las variables se determinó por la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para comparar las variables por grupo se aplicó la prueba t de Student para dos muestras independientes. La correlación entre las razones AFR y CAR con las variables consideradas se determinó por el coeficiente de correlación de Pearson. El umbral de diagnóstico (cut-off) entre los grupos se estimó mediante la metodología de curva ROC (Receiver operating characteristic curve) utilizando el índice de Youden. Además, se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y los correspondientes IC95% de cada razón. La eficiencia de la curva ROC se evaluó mediante el área bajo la curva (AUC). 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) para el diagnóstico de LES de acuerdo con los valores de AUC²⁹. Se emplearon los programas estadísticos IBM para los parámetros descriptivos, IC; SPSS 26.0 para la prueba t de Student, correlación de Pearson; Medcalc 20.0 para el análisis de la curva ROC, todos bajo el sistema operativo Windows y se consideró estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

La Tabla 1, muestra los parámetros clínicos y de laboratorio entre los grupos, para las variables edad, peso, TAS, TAD, urea, HDL y albúmina no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Por otra parte, se encontró diferencias entre los grupos para las variables glicemia, creatinina, CT, LDL, VLDL, triglicéridos, proteínas totales, globulina, razón albúmina/globulina, leucocitos, VSG, IL-6, PCR, IL-8, Fg, AFR y CAR (todos $p \leq 0,001$). La media LES fue menor que la del grupo control para la razón AFR, albúmina/globulina; mientras que, fue mayor para glicemia, CAR, creatinina, CT, Leucocitos, VSG, IL-6 y Fg que el grupo control.

Tabla 1. Datos clínicos y pruebas de laboratorio en ambos grupos de estudios.

Variable	Grupo	n	Media	DE	Mín - Máx	IC _{95%} (μ)	p
Edad (años)	Control	50	46,60	9,78	28 – 67	43,82 – 49,38	0,204
	LES	71	44,08	11,23	18 – 62	41,43 – 46,74	
Talla (m)	Control	50	1,65	0,10	1,52 – 1,89	1,62 – 1,68	0,049*
	LES	71	1,62	0,08	1,47 – 1,82	1,60 – 1,64	
Peso (kg)	Control	50	67,14	11,84	50 – 90	63,78 – 70,50	0,243
	LES	71	64,80	10,00	43,6 – 94	62,43 – 67,17	
IMC (kg/m ²)	Control	50	24,47	2,08	17,51 – 30,08	23,88 – 25,06	0,482
	LES	71	24,84	3,63	17,50 – 34,19	23,98 – 25,70	
ICC	Control	50	0,79	0,12	0,58 – 1,18	0,75 – 0,82	<0,001*
	LES	71	0,96	0,12	0,47 – 1,20	0,93 – 0,99	
TAS (mmHg)	Control	50	125,06	7,44	110 – 140	122,95 – 127,17	0,245
	LES	71	127,20	11,33	90 – 170	124,52 – 129,88	
TAD (mmHg)	Control	50	81,60	6,69	70 – 92	79,70 – 83,50	0,247
	LES	71	83,15	7,60	60 – 100	81,36 – 84,95	

Glicemia (mg/dL)	Control	50	84,34	8,89	54 – 102	81,81 – 86,87	<0,001*
	LES	71	95,54	14,64	69 – 156	92,07 – 99,00	
Urea (mg/dL)	Control	50	33,00	8,70	16 – 62	30,53 – 35,47	0,070
	LES	71	35,44	5,97	19 – 51	34,02 – 36,85	
Creatinina (mg/dL)	Control	50	0,91	0,10	0,6 – 1,11	0,89 – 0,94	<0,001*
	LES	71	1,15	0,15	0,89 – 1,51	1,11 – 1,18	
Colesterol total (mg/dL)	Control	50	155,36	33,86	84 – 267	145,74 – 164,98	<0,001*
	LES	71	195,27	32,97	105 – 312	187,46 – 203,07	
HDL (mg/dL)	Control	50	45,78	10,28	14 – 65	42,86 – 48,70	0,420
	LES	71	44,48	5,74	35 – 61	43,12 – 45,84	
LDL (mg/dL)	Control	50	88,50	28,65	32 – 176	80,36 – 96,64	<0,001*
	LES	71	118,07	30,81	33 – 231,6	110,78 – 125,37	
VLDL (mg/dL)	Control	50	21,10	7,26	6 – 34	19,04 – 23,16	<0,001*
	LES	71	32,72	6,47	19,8 – 54	31,18 – 34,25	
Triglicéridos (mg/dL)	Control	50	105,34	36,59	29 – 171	94,94 – 115,74	<0,001*
	LES	71	163,58	32,37	99 – 270	155,92 – 171,24	
Proteínas totales (g/dL)	Control	50	7,46	0,62	5,9 – 8,23	7,29 – 7,64	0,001*
	LES	71	7,79	0,46	6,7 – 8,6	7,68 – 7,89	
Albúmina (g/L)	Control	50	43,84	4,97	32 – 57,7	42,43 – 45,25	0,543
	LES	71	43,25	5,44	10 – 52	41,96 – 44,54	
Globulina (g/dL)	Control	50	3,08	0,60	1,7 – 4,3	2,91 – 3,25	0,001*
	LES	71	3,46	0,65	2,6 – 7,5	3,31 – 3,62	
Albúmina/Globulina	Control	50	1,50	0,47	0,80 – 3,07	1,37 – 1,64	0,005*
	LES	71	1,29	0,26	0,13 – 1,77	1,23 – 1,36	
Leucocitos (cel/mm³)	Control	50	6018,20	864,49	4150 – 8350	5773 – 6264	<0,001*
	LES	71	7398,59	2115,65	3600 – 12500	6898 – 7899	
VSG (mm)	Control	50	8,22	2,72	4 – 17	7,45 – 8,99	<0,001*
	LES	71	19,80	15,52	3 – 80	16,13 – 23,48	
IL-6 (pg/mL)	Control	50	0,46	0,27	0,05 – 1,23	0,38 – 0,54	<0,001*
	LES	71	18,29	8,38	1,92 – 29,97	16,31 – 20,28	
PCR (g/L)	Control	50	0,0019	0,001	0,0004 – 0,0050	0,0016 – 0,0022	<0,001*
	LES	71	0,0546	0,033	0,0089 – 0,1845	0,0468 – 0,0623	
Fibrinógeno (g/L)	Control	50	2,48	0,48	1,52 – 3,55	2,34 – 2,62	<0,001*
	LES	71	3,26	0,89	1,92 – 5,23	3,05 – 3,47	
AFR	Control	50	18,22	3,54	12,93 – 30,97	17,21 – 19,22	<0,001*
	LES	71	14,22	4,13	4,26 – 23,19	13,24 – 15,20	
CAR (×1000)	Control	50	0,044	0,028	0,009 – 0,156	0,036 – 0,052	<0,001*
	LES	71	1,333	1,014	0,193 – 6,780	1,093 – 1,573	

Mín-Máx: Valor mínimo y máximo; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice Cintura/Cadera; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; AFR: razón Albúmina/fibrinógeno; PCR: Proteína C Reactiva; CAR: razón PCR/albúmina. Comparación de las variables por grupo (t de Student, $p \leq 0,05^*$).

La correlación entre las razones albúmina/fibrinógeno y PCR/albúmina con las variables consideradas en el estudio para el grupo LES. AFR se correlaciona positivamente con IL-6 ($r=0,501$; $p<0,001$), respectivamente, y se correlaciona negativamente con la razón PCR/albúmina, fibrinógeno ($r=-0,853$; $p<0,001$) y VSG ($r=-0,357$; $p=0,002$). Para CAR, se

halló una correlación entre albúmina ($r=-0,566$; $p<0,001$), PCR ($r=0,784$; $p<0,001$), globulina ($r=0,546$; $p<0,001$) y razón albúmina/globulina ($r=-0,449$; $p<0,001$), ver Tabla 2.

Tabla 2. Análisis de correlación entre las razones albúmina/fibrinógeno, PCR/albúmina con las variables consideradas en el estudio para el grupo LES.

Variables	AFR		CAR	
	r	p	r	p
PCR/Albúmina	-0,291	0,014*	-	-
Albúmina (g/L)	0,193	0,107	-0,566	<0,001*
Fibrinógeno (g/L)	-0,853	<0,001*	-0,028	0,815
PCR (g/L)	-0,174	0,146	0,784	<0,001*
Globulina (g/dL)	-0,193	0,107	0,546	<0,001*
Albúmina/Globulina	0,117	0,330	-0,449	<0,001*
VSG (mm)	-0,357	0,002*	-0,136	0,259
IL-6 (pg/mL)	0,501	<0,001*	0,202	0,091

AFR: razón Albúmina a fibrinógeno; PCR: Proteína C Reactiva; CAR: razón PCR a albúmina. Correlación de Pearson, $p\leq 0,05^*$.

En la Figura 1a, se muestra la curva ROC para AFR estableciéndose como cut-off al valor 13,61, así que pacientes con valores iguales o menores a este umbral se diagnosticaron como pacientes lúpicos. Este cut-off presentó una sensibilidad de 53,53% (38/71), IC95% (41,3; 65,5)%, especificidad de 98% (49/50), IC95% (89,4; 99,9)%, VPP de 97,44% (38/39), IC95% (86,52; 99,94)%, VPN 59,76% (49/82) IC95% (48,34; 70,44)% y AUC=0,76, IC95% (0,67; 0,83). AFR se definió como biomarcador diagnóstico de LES favorable de acuerdo con el AUC=0,76 ($p<0,001$). Para CAR se estableció como cut-off al valor 0,000156 ($0,156\times 10^{-3}$), de tal manera que pacientes con valores mayores a este umbral se diagnosticaron como pacientes lúpicos. Este cut-off presentó una sensibilidad de 100% (71/71), IC95% (94,9; 100)%, especificidad de 100% (50/50), IC95%=(92,9; 100)%, VPP de 100% (71/71), IC95%=(94,9; 100)%, VPN de 100% (50/50), IC95% (92,9; 100)%, asimismo, el AUC obtenido fue igual a uno (AUC=1) con un IC95%=(0,97; 1). CAR se puede definir como un biomarcador diagnóstico de LES excelente de acuerdo con el valor de AUC=1 ($p<0,001$), ver Figura 1b.

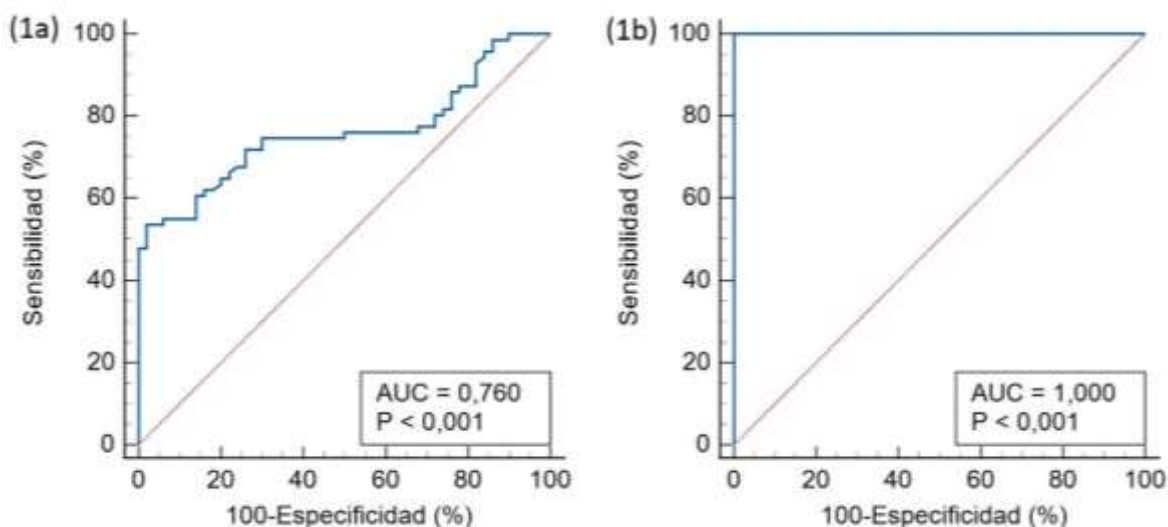


Figura 1. Umbral diagnóstico de AFR (1a) y de CAR (1b). Análisis ROC, $p \leq 0,05$.

DISCUSIÓN

En este estudio hemos determinado que, CAR puede ser un biomarcador prometedor para diagnosticar LES en comparación con AFR, presentando un valor de umbral diagnóstico de 0,000156. Este valor puede presentar utilidad en la práctica médica para diferenciar de manera significativa pacientes con LES de individuos aparentemente sanos, lo que ampliaría el panel de pruebas para la detección de LES; aunque, para poder establecer si el proceso inflamatorio es ocasionado por autoinmunidad, se debe realizar como prueba de entrada anticuerpos (Ac's) como: Ac's anti-nucleares (ANA)⁷ u otros marcadores de desorden inmunológicos¹⁰.

AFR presentó un valor diagnóstico inferior en comparación a CAR, ya que este último presentó una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 100%. Los valores de CAR son superiores a los reportados para Ac's ANA (criterio de entrada)¹¹, ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti-dsDNA), Ac's para ribonucleoproteínas (anti-Smith, anti-Sm)^{7,8,10} y, además, para EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 y ACR-1997^{9,10}. Por lo descrito, CAR podría ser un biomarcador con gran potencial en la detección y la monitorización de LES³⁰. Por consiguiente, se requiere de estudios donde: 1) se comparen el valor diagnóstico de CAR y AFR para evaluar su precisión y reproducibilidad en otras cohortes, 2) se estime los valores de CAR y AFR en combinación con biomarcadores inmunológicos y clínicos descritos en SLICC-2012³⁰ y EULAR/ACR, 2019⁷, 3) se realice la validación de CAR con pruebas gold estándar como los criterios de clasificación SLICC-2012 y el diagnóstico de LES en pacientes escogidos al azar por parte de médicos expertos en servicios de reumatología. De esta manera, se generaría una gran cantidad de datos que permitan identificar que AFR y CAR puedan ser parámetros bioquímicos ideales que apoyen el juicio del médico especialista para diagnosticar de manera temprana esta enfermedad.

Por otra parte, los valores de AFR se encontraron disminuidos y los de CAR aumentados en el grupo LES en comparación al grupo control, siendo la razón de estos resultados el reactante de fase aguda positivo que se encuentra como numerador (PCR en CAR) o denominador (Fg en AFR), ya que los niveles de Fg y PCR fueron altas, en contraste, con los valores de albúmina en el grupo LES, lo que es similar a lo reportado en otras investigaciones^{2,21,23}. En la literatura, se ha descrito que la combinación de múltiples biomarcadores presenta un diagnóstico más efectivo que el empleo de un simple indicador^{21,23}. Estos resultados indican que CAR y AFR no sólo son biomarcadores de inflamación novedosos que pueden demostrar el estado de actividad, severidad y efecto del tratamiento en esta enfermedad²¹ u otras^{19,23}, sino también, podrían ser usados como pruebas que ayuden en la detección precoz de pacientes con LES en conjunto con marcadores de autoinmunidad y con las guías prácticas, favoreciendo un pronto tratamiento, que evitaría la falla en sistemas y órganos, disminuyendo de esta forma el índice de morbimortalidad en esta afección y mejorando la calidad de vida⁷. Por lo que, los clínicos deberían prestar atención a CAR y FAR^{23,31}. De modo que, es indispensable desarrollar más estudios clínicos, multicéntricos y prospectivos con un mayor tamaño poblacional para validar los resultados de esta investigación.

Es importante resaltar, que el grupo LES presentaban una activación de los mecanismos inflamatorios y hemostático, ya que se encontró concentraciones incrementadas de PCR, IL-6, VSG, Fg y, además, contaban con obesidad androide y dislipidemia en contraste con el grupo control, lo que favorece el desarrollo de trombosis y aterosclerosis, causado por disfunción del endotelio², que favorece 1) expresión del factor tisular que inicia la activación de la coagulación con formación de trombina que transforma el Fg en fibrina conllevando a la formación de trombos, 2) secreción de IL-6 que 2a) estimula en el hígado la síntesis de PCR, fibrinógeno y otras proteínas caracterizadas por ser reactantes de fase aguda positivas, 2b) suprime la producción y promueve la salida de albúmina desde los capilares sanguíneos¹⁶, que resulta en una disminución de esta proteína, contrario a lo encontrado en nuestro estudio, probablemente, porque los pacientes con LES que formaron parte de este estudio no presentaban lesión renal ni actividad de la enfermedad.

Lo antes mencionado, explicaría la correlación positiva de AFR con IL-6 y de CAR con PCR; sin embargo, AFR tuvo un efecto negativo con Fg, VSG y CAR. Estos hallazgos podrían deberse a la unión del Fg con los eritrocitos, lo que favorece la aceleración de la agregación de estas células sanguíneas, un incremento del VSG³² y una disminución del Fg. Por su parte, la relación inversamente proporcional entre AFR y CAR, se da por la localización como numerador o denominador de albúmina, Fg y PCR dentro la fórmula usada para calcular las razones estudiadas. Lu et al³³, han descrito que AFR y/o CAR, expresan a la vez coagulación, inflamación y estado nutricional. Por otra parte, CAR se correlacionó positivamente con globulinas y relación albúmina/globulina. Las globulinas, están constituidas por biomoléculas proteicas asociadas con la respuesta inflamatoria (IL-6, inmunoglobulinas, otras), por ende, esta proteína se asocia con patologías inflamatorias como el LES.

Por último, nuestro estudio presentó varias limitaciones: 1) el estudio presentó un tamaño muestral moderado, por lo que es necesario realizar estudios clínicos, multicéntricos y prospectivos con un mayor tamaño poblacional favoreciendo la confiabilidad y la validación de nuestros resultados. 2) No se analizó CAR y AFR en combinación con biomarcadores inmunológicos, inflamatorios y clínicos descritos en criterios de clasificación. 3) Los valores

diagnósticos de AFR y CAR no fueron estimados en pacientes con enfermedades reumáticas diferentes a LES u otras comorbilidades caracterizadas por una condición inflamatoria; por lo que, se requiere el desarrollo de este tipo de estudio comparativo a futuro.

Los CAR y AFR son biomarcadores excelentes y favorables que podrían ayudar en detectar pacientes con LES. Esto podría constituir una prueba de screening con gran potencial, de bajo costo, simple de medir y estandarizadas mundialmente, lo que mejoraría la sensibilidad y especificidad en diagnosticar LES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Zhang W, The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies, *Rheumatology*. 2017 56 (11):945–1961. doi: 10.1093/rheumatology/kex260.
2. 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 [Internet]. 2018 [Citado el 20 de diciembre del 2023], 30:488-497. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/328967963 Factores de riesgo cardiometabolico y biomarcadores de inflamacion en pacientes con lupus eritematoso sistémico](https://www.researchgate.net/publication/328967963_Factores_de_riesgo_cardiometabolico_y_biomarcadores_de_inflamacion_en_pacientes_con_lupus_eritematoso_sistémico)
3. Kiriakidou, M, & Ching, CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 172:(11), ITC81–ITC96. doi:10.7326/aitc202006020.
4. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14-25. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218272.
5. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Javier F, Ocampo-Torres M, *et al.* Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 2019; 15(1): 3-20. doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011.
6. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, *et al.* Global epidemiology of systemic lupus erythematosus [published correction appears in *Nat Rev Rheumatol*. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-532. doi:10.1038/s41584-021-00668-1.
7. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 30571026. [Cited 2023 Jan 30];2-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>.
8. Vasquez-Canizares N, Wahezi D, Putterman C. Diagnostic and prognostic tests in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):351-363. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.002.

9. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3): S14-S17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
10. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(6):590-596. doi: 10.1097/BOR.0000000000000740.
11. Filártiga María Teresa Martínez de. Nuevos biomarcadores en el Lupus Eritematoso Sistémico: su valor diagnóstico y pronóstico. *Rev. párr. reumatol*. 2022; 8(1): 51-52. doi: 10.18004/rpr/2022.08.01.51.
12. Montiel D, Cacace P. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Parag Reumatol*. 2022; 8(1):51-52. doi: 10.18004/rpr/2019.05.02.51-57
13. Dima A, Jurcut C, Balanescu P, Balanescu E, Badea C, Caraiola S, et al. Clinical significance of serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2017;39(1): 1-6. doi: 10.1016/j.ejr.2016.05.005
14. Alba P. Morbimortalidad en el lupus eritematoso sistémico. *Rev. Argent. Reumatol*. 2015;26(1):7-8. doi: 10.47196/rar.v26i1.623.
15. Thong B, Olsen N, Systemic lupus erythematosus diagnosis and management, *Rheumatology*. 2017; 56: i3–i13. doi: 10.1093/rheumatology/kew401
16. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care & Research*. 2015; 67:1440-1452. doi: 10.1002/acr.22591
17. Quismorio FP, Quismorio AV. Clinical Application of Serologic Tests, Serum Protein Abnormalities, and Other Clinical Laboratory Tests in Systemic Lupus Erythematosus. En: Wallace DJ, Hahn BH, editores. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Ninth Edition)*. London:Elsevier. 2019;579-97. doi: 10.1016/B978-0-323-47927-1.00046-3
18. Abdulrahman, M., Afifi, N., El-Ashry, M. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios are useful predictors comparable to serum IL6 for disease activity and damage in naive and relapsing patients with lupus nephritis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2020; 42(2):107-112. doi: 10.1016/j.ejr.2019.08.002
19. Tanriverdi Z, Gungoren F, Tascanov MB, Besli F, Altiparmak IH. Comparing the Diagnostic Value of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio With Other Inflammatory Markers in Patients With Stable Angina Pectoris. *Angiology*. 2020 71(4):360-365. doi: 10.1177/0003319719897490.
20. Yang W, Zhang W, Ying H, Xu Y, Zhang J, Min Q, Huang b, Lin J, Chen J, Wang X, 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. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.007.

21. 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. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.009.
22. Tominaga T, Nonaka T, Sumida Y, Hidaka S, Sawai T, Nagayasu T. The C-Reactive Protein to Albumin Ratio as a Predictor of Severe Side Effects of Adjuvant Chemotherapy in Stage III Colorectal Cancer Patients. *PLoS ONE*. 2016; 11(12): e0167967. doi: 10.1371/journal.pone.0167967
23. Dai LL, Chen C, Wu J, Cheng JF, He F. 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. doi: 10.1002/jcla.24621.
24. Wei-ming Y, Wei-heng Z, Hou-qun Y, Yan-mei X, Jing Z, Qing-hua M, *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. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.007.
25. Zou Y, Qiao J, Zhu H, *et al*. Albumin-to-fibrinogen ratio as an independent prognostic parameter in untreated chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study of 191 cases. *Cancer Res. Treatm*. 2019;51:664-671. doi: 10.4143/crt.2018.358
26. Ronit A, Kirkegaard-Klitbo D, Dohmann T, Lundgren J, Sabin C, Phillips A, Nordestgaard B, and Afzal S. Plasma Albumin and Incident Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020; 40:473–482. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313681.
27. Shimizu, T., Ishizuka, M., Suzuki, T. *et al*. The Value of the C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio is Useful for Predicting Survival of Patients with Child–Pugh Class A Undergoing Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg*. 2018; 42, 2218–2226 (2018). doi: 10.1007/s00268-017-4446-0.
28. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients [Internet]. *Acta Reumatol Port* [Cited on 2023 Jan 10]. 2010;35(3):325-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20975635/>
29. Wang H, Zhou H, Jiang R, Qian Z, Wang F, Cao L. Globulin, the albumin-to-globulin ratio, and fibrinogen perform well in the diagnosis of Periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):583. doi: 10.1186/s12891-021-04463-7.
30. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al*. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.

31. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Biomarcadores clínicos e inmunológicos para el lupus eritematoso sistémico. *Biomoléculas*. 2021; 11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928.
32. Navarro M. Velocidad de sedimentación globular: métodos y utilidad clínica. *Comunidad y Salud [Internet]*. 2019 [Citado el 20 de noviembre del 2023]; 17(2):79-88. Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/cysv17n2/art09.pdf>
33. Lu S, Liu Z, Zhou X, Wang B, Li F, Ma Y, et al. El índice preoperatorio de proporción de fibrinógeno-albúmina (FARI) es un predictor confiable de pronóstico y sensibilidad a la quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado sometidos a cirugía radical después de quimiorradioterapia neoadyuvante. *Cáncer Manag Res*. 2020;12:8555-8568. doi: 10.2147/CMAR.S273065

