



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
“PROFA. OMAIRA FIGUEROA”
SEDE ARAGUA



**FACTORES CARDIOMETABÓLICOS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**Trabajo de Investigación presentado
como requisito para aprobar la
asignatura por:**

Br. Jesús R. Rodríguez D.

Br. Juan M. Rodríguez P.

La Morita, Noviembre 2017



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
“PROFA. OMAIRA FIGUEROA”
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



FACTORES CARDIOMETABÓLICOS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

**Trabajo de Investigación presentado
como requisito para aprobar la asignatura
por:**

Br. Jesús R. Rodríguez D.
Br. Juan M. Rodríguez P.

Tutores Científicos

Dra. María del Pilar Navarro
Lcdo. Hember Vicci

Tutor Metodológico

Prof. José Romero

La Morita, Noviembre 2017



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANALISIS
DEPARTAMENTO CLINICO INTEGRAL
PROYECTO DE INVESTIGACION



Maracay, Noviembre 2017

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL TUTOR CIENTIFICO

En mi carácter de tutor científico de trabajo de investigación titulado: **FACTORES CARDIOMETABÓLICOS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**; presentado por los bachilleres JESUS R. RODRÍGUEZ D., C.I V-21.273.582 Y JUAN M. RODRÍGUEZ P., C.I V-23.919.455 para aprobar la asignatura Trabajo de Investigación del 5to año de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Carabobo, Sede Aragua, considero que le mismos reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado designado.

Atentamente:

Dra. María del Pilar Navarro
12.339.576

Lcdo. Hember Vicci
12.935.031



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANALISIS SEDE ARAGUA
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL
ASIGNATURA TRABAJO E INVESTIGACIÓN



VEREDICTO

Nosotros los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del Trabajo de Investigación titulado "Factores cardiometabólicos y parámetros inflamatorios en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico", presentado por los bachilleres Jesús Rodríguez, C.I.V-21.273.582 y Juan Rodríguez, C.I.V-23.919.455 con el fin de aprobar la Asignatura Trabajo de Investigación; después de la exposición y discusión pública del citado trabajo, consideramos que el mismo reúne los requisitos para APROBARLO como tal. En fe de lo cual se levanta la presente acta, el día 20 del mes de noviembre del año dos mil diecisiete, dejando constancia de que, conforme a lo dispuesto por la normativa vigente, actuó como Coordinador del jurado, la Tutor Metodológico Prof. José Romero.

Por otra parte se hace constar, para efectos académicos de convalidación, que el presente trabajo representa el equivalente al Trabajo de Grado reconocido en otras instituciones y el contenido del veredicto es auténtico.

Prof. María Navarro
C.I.V-
Tutor(a) científico(a)

Prof. Mirian García
C.I.V-
Jurado evaluador



Prof. Hember Vicci
C.I.V-
Tutor(a) científico(a)

Prof. José Romero
C.I.V-9.527.241
Tutor metodológico
Coordinador del jurado

N° control T1008-JR-2017

DEDICATORIA

A mi madre, por haberme apoyado en todo momento, por los valores que me ha inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación, por confiar y creer en mí, gracias por anhelar y desear lo mejor para mí, pero sobre todo gracias por ser un ejemplo por seguir.

A mis hermanas, la cual le quiero dar mi ejemplo de dedicación y decirle que todo se puede solo es cuestión de proponérselo, por ser parte importante en mi vida, y sentir su apoyo cuando más lo necesitaba.

A mis amigos, que más que amigos son hermanos, parte de mi familia, por creer y confiar en mí, apoyarme en cada momento y contar con ellos cuando más los necesito.

Y a todas aquellas y cada una de las personas que estuvieron durante todos estos años de mi carrera, abuela, tias, tios, vecinos , por brindarme su apoyo incondicional y por estar conmigo siempre en los buenos y malos momentos.

Jesús Rafael Rodríguez Delgado

A mi familia, por ser el pilar fundamental e incondicional en mi crecimiento como ser humano, por estar presentes en cada momento y nunca dejarme caer, por apoyarme en cada una de mis decisiones y sobre todo por alentarme a seguir adelante.

A cada uno de los profesores que formaron parte de mi crecimiento como profesional, por aportar su granito de arena en cada clase, en cada práctica o en cada enseñanza, por dar lo mejor de ellos para buscar lo mejor de mí, por contribuir con sus conocimientos a formar el carácter profesional que me acompañará en este nuevo camino.

A mis amigos, que nunca se apartaron de mí, a aquellos que aún en los momentos difíciles estuvieron a mi lado, apoyándome y dándome fuerzas para seguir adelante, quienes de manera desinteresada se convirtieron en un factor incondicional en mi carrera universitaria y que sin duda alguna seguirán formando parte de mi vida, aunque la distancia nos separe.

Juan Manuel Rodríguez Páez

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, a Dios por habernos acompañado durante toda nuestra carrera, por ser nuestra fortaleza en momentos de debilidad y permitirnos llegar hasta este momento tan especial, por brindarnos una vida llena de aprendizajes, experiencia y sobre todo felicidad.

A nuestra tutora la Dra. María del Pilar Navarro, gracias por su confianza apoyo y dedicación, gracias por compartir sus conocimientos, por su orientación y su enseñanza, su paciencia y su motivación que han sido fundamentales para nuestro crecimiento. Ella ha inculcado en nosotros un sentido de seriedad, responsabilidad y exigencia académica, sin los cuales no podríamos tener una formación completa como profesional, a su manera, ha sabido ganarse nuestra admiración. Gracias por creer en nosotros.

Y a todas aquellas y cada una de las personas que estuvieron durante todos estos años de carrera, familiares, amigos, compañeros, por brindarnos su apoyo incondicional.

Jesús Rodríguez y Juan Rodríguez

ÍNDICE GENERAL

	PP
LISTA DE TABLAS.....	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT.....	x
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	5
Objetivo general.....	5
Objetivos específicos.....	5
MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
Tipo de investigación.....	6
Población y muestra.....	6
Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	6
Procedimiento experimental.....	7
Análisis de datos.....	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
Resultados.....	12
Discusión.....	16
CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	24
Conclusión.....	24
Recomendaciones.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
ANEXOS.....	31
A. Consentimiento informado.....	32
B. Encuesta clínica epidemiológica.....	35

LISTA DE TABLAS

Nº		PP
1.	Factores cardiometabólicos en ambos grupos de estudio.....	13
2.	Parámetros inflamatorios en ambos grupos de estudios.....	14
3.	Correlación de biomarcadores de inflamación con factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes con LES.....	15



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**



**FACTORES CARDIOMETABÓLICOS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Bachilleres: Jesús R. Rodríguez D.

Juan M. Rodríguez P.

Tutora Científica: Dra. María Pilar Navarro

Lcdo. Hember Vicci

Tutor Metodológico: Prof. José Romero

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica e inflamatoria de etiología desconocida que está asociada con el desarrollo prematuro de aterosclerosis y por ende de enfermedades cardiovasculares, siendo este la principal causa de mortalidad. El principal objetivo de la investigación fue determinar y correlacionar los parámetros cardiometabólicos con los biomarcadores de inflamación. La muestra estuvo compuesta por 71 pacientes con LES y 70 individuos aparentemente sanos (grupo control). Se determinó presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), índice de masa corporal, índice cintura cadera (ICC), glicemia, colesterol total, triglicéridos, LDL-c, VLDL-c, HDL-c, conteo total de glóbulos blancos, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), Fibrinógeno, IL-6 e IL-8. Se realizaron estadísticos descriptivos t de student y se calculó el cociente de correlación de Pearson. Donde se encontró un 42,25% de sobrepeso y un 64,48% de ICC del grupo LES a diferencia del grupo control; 28,58%, 45,07% se encontraban con concentraciones elevadas de triglicéridos y colesterol respectivamente, por su parte el HDLc estuvo disminuido. En cuanto a los biomarcadores inflamatorios se obtuvo un incremento de IL-6 (55,8%), IL-8(93,7%), PCR (97%) en comparación al grupo control. Además, también se encontró una leucocitosis y valores acelerados de VSG (59,24%). El estudio de los factores cardiometabólicos y los biomarcadores de inflamación de manera conjunta, da un indicio de que los FRCV tradicionales no son suficientes para evaluar el estado aterotrombótico prematuro o acelerado de los pacientes con LES.

Palabras Clave: Lupus eritematoso sistémico, Factores cardiometabólicos, parámetros inflamatorios.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**



CARDIOMETABOLIC FACTORS AND INFLAMMATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Bachilleres: Jesús Rodríguez
Juan Rodríguez

Tutora Científica: Dra. María Pilar Navarro
Lcdo. Hember Vicci

Tutor Metodológico: Prof. José Romero

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic and inflammatory autoimmune disease of unknown etiology; it is associated with the premature development of atherosclerosis and therefore cardiovascular diseases, being this the main cause of mortality. The main objective of the research was to determine and correlate the cardiometabolic parameters with the biomarkers of inflammation. The sample consisted of 71 patients with SLE and 70 apparently healthy individuals (control group). It was determined Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), body mass index, hip waist index, glycemia, total cholesterol, triglycerides, LDL-c, VLDL-c, HDL-c, total white blood cell count, velocity globular sedimentation (ESR), C-reactive protein (CRP), Fibrinogen, IL-6 and IL-8. Student T-test descriptive statistics were performed and Pearson's correlation coefficient was calculated. Where 42.25% of overweight and 64.48% of CHF of the LES group was found, unlike the control group; 28.58%, 45.07% were found with high concentrations of triglycerides and cholesterol respectively, while HDLc was decreased. Regarding the inflammatory biomarkers, an increase of IL-6 (55.8%), IL-8 (93.7%), and PCR (97%) was obtained in comparison to the control group. In addition, leukocytosis and accelerated GSV values were also found (59.24%). The study of cardiometabolic factors and biomarkers of inflammation together, gives an indication that traditional CVRFs are not sufficient to evaluate the atherothrombotic premature or accelerated status of patients with SLE.

Key words: Systemic lupus erythematosus, Cardiometabolic factors, inflammatory parameters.

INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica e inflamatoria de etiología desconocida, caracterizada por la activación de linfocitos T y B, producción de autoanticuerpos y formación de complejos inmunes, causando daño a tejidos y órganos (Batún y cols., 2016). El LES está asociado con el desarrollo prematuro de aterosclerosis y por ende, con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), siendo ésta la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con dicha patología. La prevalencia de eventos cardiovasculares en esta población es de 6-10% y la incidencia anual de 1,2-1,5%. y las mujeres con LES tienen cinco a seis veces mayor riesgo de desarrollar ECV, respecto a las que no presentan esta enfermedad, incrementándose hasta 50 veces en aquellas con edades comprendidas entre 35 - 44 años. Además, entre 8 y 16% de pacientes con LES presentan manifestaciones clínicas de enfermedad isquémica (Navarro y cols., 2017, Navarro y cols., 2015, Gustafsson y Svenungsson, 2014).

Entre las posibles causas de riesgo cardiovascular en pacientes con LES está la elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales: hábito tabáquico, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial, entre otros (Navarro y cols., 2015). La alteración de algunos de estos factores de riesgo cardiovascular clásicos pueden explicar en ciertos casos el incremento de riesgo que presentan estos pacientes para sufrir algún evento cardiovascular; sin embargo, existen factores de riesgo propios de la enfermedad (tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento con corticosteroides (prednisona), aumento de anticuerpos antifosfolípidicos, anticardiolipinas, actividad de la enfermedad) y ciertos mediadores de la inflamación, tales como: citosinas proinflamatorias, disminución de la respuesta inmune innata, fibrinógeno (Fg), proteína C reactiva (PCR),

adipoquinas y/o estrés oxidativo. Todos estos factores en conjunto y de manera independiente podrían: 1) promover a que se presente una mayor incidencia de desarrollar enfermedades cardiovasculares en LES, 2) establecer el posible mecanismo fisiopatológico que conlleva a la formación de placas aterosclerótica (Navarro y cols., 2014).

La aterosclerosis es considerada una enfermedad de carácter sistémico con un importante componente inflamatorio, producto de una compleja interacción de mediadores inmunológicos y citocinas que conducen a la aparición de células espumosas en la pared vascular con la posterior formación de estrías grasas y placas (Magro-Checa y cols, 2012). Esta respuesta sistémica inflamatoria se ha propuesto como uno de los posibles nexos entre aterosclerosis y LES, pues parece evidente que la respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes lúpicos contribuye al desarrollo de aterosclerosis. En tal sentido, trabajos previos han demostrado que niveles séricos más elevados de PCR son predictores de episodios cardiovasculares, de un mayor grosor de la capa íntima-media carotídea y de la presencia de calcificación en arterias coronarias. Al respecto, Rho y cols., 2008 demostraron que marcadores o mediadores de inflamación, asociados con aterosclerosis o valoración de riesgo cardiovascular en la población general, como son los: niveles de moléculas de adhesión endoteliales (VCAM, ICAM y E-selectin) y de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), están asociados con aterosclerosis en LES, y que además son independientes de factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV). El TNF- y otras citocinas proinflamatorias como la Interleucina-6 (IL-6) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) intervienen en el desarrollo de aterosclerosis incrementando la síntesis hepática de PCR y Fg; favoreciendo la aparición del «patrón lúpico de dislipoproteinemia» (Magro-Checa y cols., 2012; Szabó y cols., 2017).

Debido al proceso inflamatorio crónico, los pacientes con LES presentan elevados valores de PCR, la cual es una proteína de fase aguda, producida principalmente en el hígado en respuesta a la interleucina 6, liberada como consecuencia de una infección o proceso inflamatorio en tejidos y órganos o sistema. Debido al carácter inflamatorio crónico de LES, los individuos afectados presentan valores constantemente elevados de dicha proteína, lo que contribuye al riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (Hernández y cols., 2015). Así mismo, suelen presentar concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, considerado no sólo un componente del sistema de la coagulación, sino también un marcador inflamatorio. Estudios demuestran que el fibrinógeno constituye un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, debido a que 1) Regula la proliferación, quimiotaxis y adhesión celular, 2) Incrementa la vasoconstricción en los sitios de lesión en la pared vascular, 3) Estimula la agregación plaquetaria 4) Induce la producción de PCR por parte de las células musculares lisas vasculares (Guo y cols., 2009). Otras investigaciones sugieren que diversos mediadores de la inflamación, poseen efectos indirectos sobre la patogénesis del LES, especialmente citocinas como IL-6 y quimiocinas como interleucina 8 (IL-8) (Pessato y cols., 2016), debido que, tanto en modelos murinos como en humanos, han demostrado elevación de la concentración plasmáticas de IL-6 en pacientes con LES al comparar con otros individuos aparentemente sanos y también con respecto a pacientes afectados por otras condiciones no autoinmunes (Santos y cols., 2010).

Además de estas proteínas de fase aguda, existen parámetros vinculados con la fisiopatología del LES, tales como: elevación de la velocidad de eritrosedimentación globular (VSG), y leucopenia, que han sido relacionados con la actividad propia de la enfermedad y el daño endotelial producido por LES (Navarro y cols., 2014).

La complejidad de la acelerada aterosclerosis en pacientes con LES probablemente requiera de un sistema integrado de FRCV y biomarcadores de inflamación para identificar y tratar a los pacientes con alto riesgo cardiovascular (Magro-Checa y cols, 2012). Es por ello, que el objetivo del presente trabajo de investigación fue evaluar factores de riesgo cardiometabólicos y biomarcadores de inflamación en pacientes con LES, con la finalidad de que puedan ser empleados como indicadores de riesgo cardiovasculares en los pacientes con LES, y que conjuntamente al tratamiento autoinmune y antiinflamatorios, se pueda disminuir la incidencia de morbi-mortalidad causada por la elevada frecuencia de ECV en pacientes con LES.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar factores cardiometabólicos y parámetros inflamatorios en pacientes con lupus eritematoso sistémico que asistieron al servicio de reumatología del Hospital Central de Maracay, enero-marzo, 2016.

Objetivos Específicos

- Determinar factores cardiometabólicos (IMC, ICC, hipertensión, dislipidemia) en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico e individuos aparentemente sanos (grupo control).
- Determinar parámetros inflamatorios (contaje total de glóbulos blancos, recuento plaquetario, VSG, PCR, Fibrinógeno, IL-6 e IL-8) para ambos grupos de estudio.
- Correlacionar los factores de riesgo cardiometabólicos y parámetros inflamatorios en pacientes con LES.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Investigación

El tipo de investigación fue de tipo descriptivo y correlacional, ya que se estableció y se relacionó las concentraciones de parámetros inflamatorios con factores de riesgo cardiometabólicas en pacientes con LES, y de corte transversal, ya que se evaluó la muestra en estudio en un período determinado (Palella y Martins., 2012).

Población y muestra

La población estuvo representada por los pacientes que acudieron a la consulta del servicio de reumatología del Hospital Central de Maracay- Edo. Aragua, en el período Enero-Marzo 2016, con diagnóstico de LES.

La muestra estuvo constituida por 71 pacientes con LES (48 mujeres y 23 hombres) con edades comprendidas entre 17-62 años de edad y por 70 individuos sin ninguna patología aparente (grupo control) con similares características etarias y de género. Fueron excluidos del estudio pacientes que para el momento de la selección de la muestra presentaban infecciones activas, cirugías recientes, trastornos hepáticos, problemas renales y/o embarazos.

Instrumento de recolección de datos

Para fines de la recolección de la información los pacientes seleccionados fueron informados del estudio, luego se les solicitó la firma de un consentimiento informado (Anexo A) que fue previamente aprobado

por el comité de bioética del citado hospital, el cual era necesario para su participación en la investigación y se les aplicó una encuesta clínica-epidemiológica (Anexo B) donde se registraron datos relevantes para la investigación.

Procedimiento Experimental:

A los pacientes con LES e individuos aparentemente sanos se le realizaron las siguientes determinaciones:

Determinación de Parámetros antropométricos:

Determinación del índice cintura/cadera (ICC), se obtuvo midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos; los valores obtenidos se expresaron en cms. Interpretación: 0,71-0,85 normal para mujeres, 0,78-0,94 normal para hombres (González y cols, 2013).

Determinación del índice de masa corporal (IMC), se obtuvo al pesar con una balanza Health-Meter, previamente calibrada, con el paciente descalzo y en ropa ligera; los valores obtenidos se expresaron en Kg. Para la talla se utilizó el tallímetro y las medidas obtenidas se expresaron en metros. Se calculó el IMC a través de la fórmula $\text{peso}/\text{talla}^2$ (Kg/m^2), considerándose déficit: $<18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$; normal: $18,5$ a $24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; sobrepeso: 25 a $29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; obesidad: $>30 \text{ Kg}/\text{m}^2$ (NCEP, 2001).

La determinación de la presión arterial se realizó por el método indirecto de auscultación de la arteria braquial con un estetoscopio y un esfigmomanómetro anaeroide (Lumiscop), de acuerdo al protocolo establecido, efectuándose dos mediciones posteriormente promediadas; la primera fue con un descanso previo de 5 minutos y la segunda 5 minutos después. Se consideró estado de pre-hipertensión, valores de presión arterial

sistólica (PAS) 120-139 mm Hg o presión arterial diastólica (PAD) 80-89 mm Hg; y un estado de hipertensión arterial (HTA) valores de PAS 140 mm Hg o PAD 90 mm Hg (Navarro y cols, 2014).

Posteriormente, a cada participante se le extrajo 10 mL de sangre, previa asepsia de la región antebraquial por punción venosa, después de un ayuno de 12 horas. Una parte de la muestra se colocó en un tubo de ensayo con anticoagulante citrato de sodio 3,8% para la determinación del conteo total de glóbulos blancos y la velocidad de sedimentación globular (VSG), además, para obtener plasma por centrifugación a 1500 g por 15 minutos y determinar la concentración plasmática de fibrinógeno. La otra parte de la muestra sanguínea se colocó en un tubo de ensayo sin anticoagulante, una vez que se produjo la retracción del coágulo, se procedió a la centrifugación a 1000 g por 15 minutos, para así obtener suero, y realizar las siguientes determinaciones: glicemia, urea, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos, IL-6, IL-8, PCR ultrasensible.

Determinación de Parámetros Bioquímicos:

La determinación de la concentración sérica de glicemia se realizó a través del método enzimático colorimétrico de glucosa oxidasa realizado en forma manual (Valores de referencia: 70-110mg/mL).

La concentración de urea se determinó por el método enzimático de ureasa (Valores de referencia: 17-45 mg/dL).

La concentración sérica de creatinina se realizó por la reacción de Jaffé (Valores de referencia: 0,6 – 1,4 mg/dL).

La determinación del colesterol total (CT) se realizó por el método colesterol-esterasa, colesterol oxidasa (CHOD-PAP, Bioscience), considerándose riesgo, un valor > 200 mg/dL. El HDL-c, a través de la precipitación diferencial de las lipoproteínas de polianiones; se consideró

riesgo: < 50 mg/dL. La concentración de triglicéridos a través del método G.P.O TRINDER, se consideró riesgo: > 150mg/dL. El LDL-c y el VLDL-c se obtuvieron mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald, con valores de referencia ≤ 130 mg/dL y ≤ 30 mg/dL, respectivamente (Santos y cols, 2010).

Determinación de parámetros inflamatorios:

La determinación del conteo total de glóbulos blancos se realizó a través de un equipo automatizado (Coulter Act8). Se consideró un valor normal de leucocitos: 4000 a 10000 células/mm³ (López y Rincón, 2013).

La VSG se determinó por el método de Westergreen. Para ello, se enrasó la pipeta de Westergreen con la muestra de sangre mezclada con el anticoagulante (citrato de sodio al 3,8%), posteriormente se colocó en un soporte en posición vertical y se midió en milímetros (mm) el descenso de la masa globular en un lapso de tiempo determinado (1 y 2 horas, respectivamente). Valores de referencia: Mujeres 1 hora: 8-11 mm; 2 horas: 15-18 mm, Hombres 1 hora: 3-7 mm, 2 horas: 12-18 mm (Ciscar y Farreras, 1972).

La concentración plasmática de fibrinógeno se determinó por el método de Ratnoff y Menzie (1951). Para ello, a 250 μ L de cada muestra de plasma, se le adicionó 750 μ L de solución salina, 750 μ L de CaCl₂ (50 mmol/L) y 250 μ L de trombina bovina (100 UI/mL). Luego, a cada muestra se le colocó una varilla de vidrio y se incubó a 37 °C por una hora. Se recolectó la malla de fibrina dándole vuelta y haciéndole presión a la varilla de vidrio sobre la pared del tubo de ensayo. Posteriormente, la malla de fibrina se lavó con solución salina 2 veces, y se le adicionó 1 mL de NaOH al 3 % y se incubó a 37°C por una hora para la disolución del coágulo. Disuelto el coágulo, se le añadió a cada muestra 2 mL de la solución de trabajo de Biuret, se mezcló y se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se

procedió a las lecturas de las muestras a 546 nm. Valores de referencia: 200-400 mg/dL (Navarro y cols., 2014).

El nivel sérico de PCRus se determinó mediante un estuche comercial de inmunoensayo enzimático específico para PCR en humanos, de acuerdo al protocolo recomendado por los fabricantes (DRG International, Alemania). El sistema de ensayo utilizó un anticuerpo monoclonal único dirigido contra un determinante antigénico distinto en la molécula de PCR. Este anticuerpo monoclonal anti-PCR de ratón se utiliza para inmovilización en fase sólida (en los pocillos de microtitulación). Un anticuerpo anti-PCR de cabra está en la solución conjugada anticuerpo-enzima (peroxidasa de rábano picante). La muestra a ensayar se dejó reaccionar simultáneamente con los dos anticuerpos, dando como resultado que las moléculas de PCR estén intercaladas entre la fase sólida y los anticuerpos unidos a la enzima. Después de un proceso de incubación de 45 minutos a temperatura ambiente, los pocillos se lavaron con agua para eliminar los anticuerpos marcados no unidos. Se añadió el sustrato de tetrametilbenzidina (TMB) y se procedió a incubar durante 20 minutos, dando como resultado el desarrollo de color azul. El desarrollo del color se detuvo añadiendo una solución de parada de HCl 1N produciendo un viraje a color amarillo. La absorbancia se mide espectrofotométricamente a 450 nm. Se realizó una curva de calibración con un estándar de PCR, para así poder determinar el valor sérico de PCR a 450 nm. Se consideró normal: 1,0 mg/L- 3,0mg/L y alto riesgo: >3,0 mg/L.

La concentración sérica de IL-6 e IL-8 se determinó mediante inmunoensayo enzimático específico para cada interleucina, de acuerdo al protocolo recomendado por los fabricantes (RayBio®, Norcross, GA). El estuche RayBio® Human IL-6 ELISA, es un ensayo enzimático inmunoabsorbente *in vitro* para la medición cuantitativa de IL-6 humana. Para

realizar este ensayo se empleó un anticuerpo específico para la IL-6 humana que se encontraba recubierto en una placa de 96 pocillos. Se pipetearon 100µL de los estándares y muestras en los pocillos dejándose incubar durante dos horas y medias a temperatura ambiente, la IL-6 presente en la muestra se unió a los pocillos por el anticuerpo inmovilizado. Los pocillos se lavaron y se añadieron 100µL del anticuerpo anti-IL-6 humano biotinilado durante una hora a temperatura ambiente con agitación suave. Después se lavó el anticuerpo biotinilado no unido, y se pipetearon 100µL de estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante a los pocillos dejándolos a temperatura ambiente por 45 minutos. Los pocillos se lavaron de nuevo, se añadieron 100µL de una solución de sustrato de TMB a los pocillos dejándolo por 30 minutos a temperatura ambiente y en la oscuridad, el color se desarrolló en proporción a la cantidad de IL-6 unida. Por último se añadieron 50µL de la solución de parada y se produjo un viraje de color de azul a amarillo, y se realizó una medición de la intensidad de color a 450 nm la cual fue directamente proporcional a la concentración de IL-6 en la muestra, siendo los valores de referencia < 1,60 pg/mL.

Para realizar la medición se IL-8 se realizó el mismo procedimiento, pero utilizando el kit RayBio® Human IL-8 ELISA, siendo los valores de referencia < 150 pg/mL.

Análisis estadístico:

Sobre los resultados de las variables consideradas en el estudio se calcularon los estadísticos descriptivos media aritmética como medida de tendencia central y desviación típica (S) como medida de dispersión, valores mínimo y máximo. Se aplicó la prueba de diferencia de medias *t* de Student, a fin de verificar si existían diferencias significativas entre ambos grupos. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson en los pacientes con LES, a fin de identificar cuales parámetros cardiometabólicos mostraron asociación

con los parámetros inflamatorios. Se trabajó con un nivel de significación de 10 y 5%, por lo cual un resultado se consideró estadísticamente significativo siempre que $p \leq 0,1$ o $p \leq 0,05$, respectivamente. Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos Statistix 9.0 y Minitab 16, ambos bajo ambiente Windows.

RESULTADOS

La muestra quedó constituida por 71 pacientes con LES con un rango de edad 17 – 62 años: 60,56 % mujeres y 39,44 % varones; y 70 individuos aparentemente sanos (grupo control) de ambos géneros (mujeres 52,85%, varones 47,14%) con un promedio de edad $52,97 \pm 6,36$ años.

Una vez evaluados y comparados los valores obtenidos del IMC (Kg/m^2), PAS, PAD y urea en ambos grupos de estudio no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

Es importante destacar que 50,70 % (36/71) de los pacientes con LES y 57,14 % (40/70) del grupo control presentaban un peso adecuado, 1,41 % (1/71) de pacientes con LES tenían un peso insuficiente ($\text{IMC} < 18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$) y en el grupo control no se encontró este tipo de peso, 42,25 % (30/71) del grupo con LES presentaban sobrepeso ($26,9\text{-}30 \text{ Kg}/\text{m}^2$) y 5,63 % (4/71) obesidad; mientras que 40 % (28/70) y 2,85 % (2/70) del grupo control tenían sobrepeso y obesidad, respectivamente (Tabla 1).

Al analizar los resultados del índice cintura/cadera (ICC) se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en estudio; En tal sentido, 46/71 (64,78 %) del grupo con LES y 16/70 (22,85 %) del grupo control presentaron síndrome androide, ya que tenían un $\text{ICC} > 0,85$ o $> 0,94$. Asimismo, 1/71 (1,41 %) del grupo LES mostró síndrome ginecoide, puesto que su ICC fue $< 0,75$ (Tabla 1).

Los valores promedios obtenidos para las variables glicemia, creatinina, colesterol total, VLDL-c y triglicéridos fueron significativamente más elevados en el grupo LES 4/71 (5,63 %), 3/71 (4,23 %), 21/71 (29,58 %), 32/71 (45,07 %), respectivamente; al comparar con el grupo control, sin embargo, se encontraron dentro de los valores referenciales.

Con respecto, a las concentraciones de HDL-c se encontró diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos de estudios.

Tabla 1. Factores cardiometabólicos en ambos grupos de estudio.

Variable	Grupo	N	\bar{x}	S	Min – Max	p
IMC	LES	71	24,83	3,62	17,5 - 34,2	0,4171 ^{NS}
	Control	70	25,25	1,53	22,2 - 30,1	
ICC	LES	71	0,96	0,12	0,47 - 1,2	<0,0001*
	Control	70	0,82	0,14	0,58 - 1,18	
PAS	LES	71	127,20	11,33	90 – 140	0,1358 ^{NS}
	Control	70	129,60	4,73	120 – 140	
PAD	LES	71	83,16	7,60	60 – 95	0,1116 ^{NS}
	Control	70	85,07	4,25	80 – 92	
Glicemia	LES	71	95,54	14,64	69 – 156	0,0001*
	Control	70	87,33	7,41	72 – 102	
Úrea	LES	71	35,44	5,97	19 – 51	0,9505 ^{NS}
	Control	70	35,50	4,00	27 – 42	
Creatinina	LES	71	1,15	0,15	0,89 - 1,51	<0,0001*
	Control	70	0,94	0,06	0,85 - 1,11	
Colesterol total	LES	71	195,27	32,97	105 – 312	<0,0001*
	Control	70	167,50	14,37	145 – 196	
HDL-c	LES	71	44,48	5,74	35 – 61	0,0447*
	Control	70	47,13	6,56	35 – 62	
LDL-c	LES	71	118,07	16,75	53 – 123	0,0517
	Control	70	97,14	27,35	45- 118	
VLDL-c	LES	71	32,72	3,01	23 – 33	0,0471*
	Control	70	23,23	5,47	15- 28	
Triglicéridos	LES	71	163,58	6,56	99 – 270	<0,0001*
	Control	70	116,17	18,26	80 – 160	

IMC, índice de masa corporal. ICC, índice cintura cadera. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. HDL-c, lipoproteína de alta densidad. (NS) Estadísticamente no significativo. (*) Estadísticamente significativo al 5%.

Al evaluar los parámetros inflamatorios en pacientes con LES y el grupo control se observó: conteo de leucocitos, VSG, fibrinógeno, IL-6, IL-8 y PCR se encontraron significativamente más elevados en los pacientes LES en comparación con el grupo control.

Tabla 2. Parámetros inflamatorios en ambos grupos de estudios.

Variable	Grupo	N	\bar{x}	S	Min - Max	p
Leucocitos	LES	71	7399	2116	3600 - 12500	<0,0001*
	Control	70	5997	637	4550 - 7200	
VSG	LES	71	19,80	15,52	3 – 80	<0,0001*
	Control	70	8,07	2,33	4 – 12	
Fibrinógeno	LES	71	325,93	89,17	192 – 523	<0,0001*
	Control	70	274,73	36,28	200 – 355	
IL-6	LES	71	18,29	8,38	1,92 - 29,97	<0,0001*
	Control	70	0,41	0,24	0,12 - 1,23	
IL-8	LES	71	437,85	175,54	175 – 928	<0,0001*
	Control	70	27,78	16,62	3,67 - 67,9	
PCR	LES	71	5,46	3,27	0,89 - 18,45	<0,0001*
	Control	70	0,16	0,08	0,04 - 0,43	

VSG: Velocidad de sedimentación globular. IL-6, Interleucina 6. IL-8, Interleucina 8. PCR, Proteína C Reactiva. (*) Estadísticamente significativo al 5%.

La prueba de correlación de Pearson indicó que para el grupo de pacientes con LES existe toda una constelación de correlaciones estadísticamente significativas al 5 y 10% entre las variables asociadas a procesos inflamatorias y asociadas a riesgo cardiovascular. En la tabla 3 podemos observar que la IL-6, IL-8 se correlacionaron positivamente y estadísticamente significativa con las variables PAS y PAD, además, la IL-8 se correlacionó de manera positiva con el ICC. Por otra parte la PCR solo se relacionó de manera significativa y positiva con la variable de PAD. Por su parte, el fibrinógeno se relacionó de manera significativa positivamente con triglicéridos, y negativamente con PAS y PAD. La VSG se asoció negativamente con PAD e ICC, y los leucocitos se relacionaron de manera negativa con HDL-c.

Tabla 3. Correlación de biomarcadores de inflamación con factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes con LES.

Variables	IL-6	IL-8	PCR	Fibrinógeno	VSG	Leucocitos
PAS	$r=0,2886$ $p=0,0147^*$	$r=0,2694$ $p=0,0231^*$	$r=0,0292$ $p=0,8088^{NS}$	$r=-0,2156$ $p=0,0710^{**}$	$r=-0,1783$ $p=0,1367^{NS}$	$r=0,1334$ $p=0,2673^{NS}$
PAD	$r=0,4830$ $p<0,0001^*$	$r=0,2466$ $p=0,0381^*$	$r=0,2138$ $p=0,0734^{**}$	$r=-0,2094$ $p=0,0797^{**}$	$r=-0,2634$ $p=0,0264^*$	$r=0,1416$ $p=0,2390^{NS}$
ICC	$r=0,1061$ $p=0,3787^{NS}$	$r=0,3210$ $p=0,0063^*$	$r=0,1219$ $p=0,3113^{NS}$	$r=-0,0202$ $p=0,8671^{NS}$	$r=-0,3117$ $p=0,0081^*$	$r=0,1022$ $p=0,3963^{NS}$
IMC	$r=-0,1529$ $p=0,2030^{NS}$	$r=-0,0219$ $p=0,8560^{NS}$	$r=0,0875$ $p=0,4862^{NS}$	$r=0,1212$ $p=0,3140^{NS}$	$r=-0,0023$ $p=0,9847^{NS}$	$r=0,1699$ $p=0,1567^{NS}$
Glicemia	$r=-0,0184$ $p=0,8789^{NS}$	$r=-0,0236$ $p=0,8454^{NS}$	$r=0,0940$ $p=0,4357^{NS}$	$r=-0,0019$ $p=0,9877^{NS}$	$r=0,0853$ $p=0,4795^{NS}$	$r=0,0802$ $p=0,5063^{NS}$
Triglicéridos	$r=-0,0339$ $p=0,7790^{NS}$	$r=0,1806$ $p=0,1318^{NS}$	$r=-0,0293$ $p=0,8086^{NS}$	$r=0,2035$ $p=0,0887^{**}$	$r=0,0918$ $p=0,4464^{NS}$	$r=0,0157$ $p=0,8966^{NS}$
Colesterol Total	$r=-0,0852$ $p=0,4800^{NS}$	$r=-0,1318$ $p=0,2731^{NS}$	$r=-0,1320$ $p=0,2724^{NS}$	$r=0,0561$ $p=0,6422^{NS}$	$r=0,0726$ $p=0,5472^{NS}$	$r=0,1038$ $p=0,3891^{NS}$
HDL-c	$r=0,0817$ $p=0,4981^{NS}$	$r=-0,1565$ $p=0,1924^{NS}$	$r=0,0793$ $p=0,5109^{NS}$	$r=0,1537$ $p=0,2006^{NS}$	$r=-0,0514$ $p=0,6706^{NS}$	$r=-0,2129$ $p=0,0747^{**}$

VSG, Velocidad de sedimentación globular. IL-6, Interleucina 6. IL-8, Interleucina 8. PCR, Proteína C Reactiva. IMC, índice de masa corporal. ICC, índice cintura cadera. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. HDL-c, lipoproteína de alta densidad. (NS) Estadísticamente no significativo. (*) Estadísticamente significativo al 5%. (**) Estadísticamente significativo al 10%.

DISCUSIÓN

Existe evidencia de mayor predisposición para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y la aparición de la placa de ateroma de forma prematura y severa en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, favorecido por la presencia de factores cardiometabólicos convencionales, tales como hipertensión, diabetes, obesidad y dislipidemia (Zeller y cols., 2004 ; Bessant y cols., 2006). Sin embargo, estos factores por sí solos no explican la patogénesis de esta enfermedad en esta población, debido a su carácter multifactorial (Navarro y cols., 2014).

Los resultados del presente estudio arrojaron que las principales alteraciones en los pacientes con LES fueron, elevados valores del ICC y el IMC en relación al grupo control, indicativos de sobrepeso en 42,25% de la muestra de estudio, de igual forma concentraciones por encima del promedio control en cuanto a colesterol total (29,58%) y triglicéridos (45,07%), por su parte el HDLc estuvo significativamente disminuido. De la mano con las alteraciones antes descritas se encontraron aumentados todos los biomarcadores inflamatorios evaluados en estudio (contaje de blancos, VSG, PCR, IL-6, IL-8 y fibrinógeno), todos en relación al grupo control.

Entre los factores cardiometabólicos evaluados en el presente estudio, se encontró un mayor IMC en pacientes con LES, los cuales fueron 50,70% normopeso, 42,25% con sobrepeso y 5,63% con obesidad, y 64,48% con un ICC caracterizado por una mayor presencia de síndrome androide sobre el ginecoide. Los resultados obtenidos coinciden con investigaciones como la de Batún y cols. 2016, quienes encontraron un % de individuos con un peso normal (39,2%), predominio de sobrepeso (55%) y en menor proporción obesidad (3,9%) en una población de 65 pacientes con LES; de igual forma

Batún y cols. (2017) obtuvieron un IMC con predominio de normopeso (40%), y un sobrepeso 31% en una población de 102 pacientes con LES, además de valores elevados de perímetro abdominal o ICC, datos que se asemejan en gran medida a los obtenidos en este estudio. Otro estudio realizado por Navarro y cols., en el año 2014, el cual solo contaba con 15 pacientes diagnosticados con LES, se observó un 85,71% de obesidad. Por otra parte, Navarro y cols., (2011) encontraron 60% de sobrepeso en pacientes con LES, este último difiere con los datos obtenidos en esta investigación, esto quizás se deba a que la población estudiada fue 3 veces menor en comparación al n muestral de este estudio. Asimismo, Navarro y cols. (2011), encontraron valores de ICC estadísticamente significativos (48%), este aumento de IMC e ICC encontrado sugiere que los pacientes podría encontrarse con un mayor riesgo de padecer obesidad y así tener una mayor predisposición a una enfermedad cardiovascular. Las diferencias encontradas quizás se deba a los hábitos alimenticios de los pacientes y su baja actividad física. Sin embargo, se debe realizar estudios prospectivos para conocer si los pacientes con sobrepeso podrían a llegar a encontrarse en un estado de normopeso u obesidad.

En cuanto a los valores de la presión arterial sistólica y diastólica, se encontraron entre los valores considerados normales y no se encontró diferencia con el grupo control. Estos hallazgos coinciden (Navarro y cols.,2017) y difieren con diversos estudios (Parra y cols., 2015; Batún y cols.,2016; Batún y cols., 2017), quienes determinaron que la presencia de hipertensión arterial era uno de los principales factores de riesgo cardiovascular en esta patología, de la misma manera, la investigaciones realizadas por Colmán y cols. (2017) y Amaya y cols. (2013), encontraron un 41 % de hipertensión y, 25,2% de hipertensión arterial respectivamente en pacientes diagnosticados con LES. Esta diferencia quizás se deba, a que los pacientes con LES en este estudio, estaban tratados con anti-hipertensivos,

lo cual lleva a que encontremos niveles de presión arterial dentro de los valores de referencia.

Aunado a lo expuesto, los pacientes con LES presentaron hipertrigliceridemia (45,07%) e hipercolesterolemia (29,58%). Estos hallazgos presentan el doble de los encontrados con otras investigaciones (Navarro y cols. 2017 y Guibert y cols. 2016). La dislipidemia presente en este estudio se caracterizó por un descenso de la concentración de HDL-c, lo cual concuerda con otros estudios (Demir y cols., 2015; Batún y cols., 2016; Batún y cols. 2017), quienes también encontraron en sus investigaciones una dislipidemia con niveles disminuidos de HDL-c. La dislipidemia se ha descrito como un factor que favorece la formación de la placa de ateroma en los pacientes con LES, encontrándose un aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol total, este patrón encontrado algunos autores lo han denominado como “patrón lúpico de dislipoproteinemia”, caracterizado por concentraciones elevadas de colesterol total, triglicéridos, LDL, VLDL y lipoproteína A, así como niveles disminuidos de HDL (Magro-Checa y cols., 2012). Es posible que los pacientes en este estudio estuviesen presentando esta dislipidemia, motivado a que no estaban suministrando hipolipemiantes y además presentaban tratamiento con corticosteroides. Es importante señalar, que los glucocorticoides favorecen el aumento de la frecuencia de dislipidemia, HTA, hiperglucemia y obesidad central con aumento de IMC y disminuyen las concentraciones de HDL-c (Peters y cols. 2010).

Como lo establece Navarro y cols. (2011), el HDL-c es una lipoproteína ateroprotectora, ya que contribuye a reducir el transporte de colesterol de la circulación sanguínea al hígado, disminuyendo así manifestaciones aterotrombóticas, también tiene importantes propiedades anti-inflamatorias, por inhibición a la adhesividad en las células endoteliales, por ello queda en

evidencia que la disminución de dicha lipoproteína está íntimamente relacionada con la generación de un estado protrombótico en los pacientes con LES.

En otro sentido, es importante resaltar el papel de la inflamación en las enfermedades cardiovasculares, siendo LES una enfermedad inflamatoria crónica, por lo que es probable que los mecanismos inflamatorios contribuyan a la aterogénesis, en la cual, la respuesta celular mediada por monocitos/macrófagos y células T, provoquen lesiones a nivel endotelial favoreciendo de esta manera el desarrollo, progresión y ruptura de la placa aterotrombótica (Fostegard y cols. 2008).

Como establece López y cols. en el 2016 los macrófagos en el subendotelio, internalizan grandes cantidades de LDL-oxidada y cambian a células espumosas, lo que genera una respuesta inflamatoria que conlleva a la producción de citocinas pro-inflamatorias o también llamados biomarcadores de inflamación, tales como factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), IL-1 α , IL-6 y proteínas de fase aguda (PCR y fibrinógeno), las cuales son consideradas factores de riesgo cardiovascular no convencionales para el desarrollo de eventos aterotrombóticos en las personas que presenten un aumento considerable de dichos mediadores.

El aumento de las citocinas pro-inflamatorias y su relación con la patogenia de LES, ha sido de gran controversia, se ha encontrado elevados niveles de IL-6, IL-8, este aumento es debido a la respuesta inflamatoria que presentan estos tipos de pacientes (Umare y cols., 2014), como es el caso de este estudio, en el cual encontramos niveles elevados de IL-6 e IL-8. Para el año 2016, Andrews y cols., investigaron los niveles de IL-6 en pacientes femeninos que padecían LES, determinando que, hay un aumento de IL-6 sérico conjuntamente con un aumento de la PCR, útil para la evaluación de

un estado inflamatorio en este tipo de pacientes. Así mismo Pessato y cols. (2016), establecieron que hay un aumento sérico de IL-6, sin embargo, los valores de IL-8 no presentaron diferencias respecto al grupo control. El aumento de IL-6 e IL8, puede deberse al daño endotelial en dichos pacientes, lo que causa una liberación de estas citocinas, conllevando a un incremento en la síntesis de Fg y PCR. Por otra parte, pueden inducir aumento de la concentración de angiotensinógeno (AGE), produciendo la liberación de angiotensina II (ANGII), esta es una molécula que produce vasoconstricción (Rodríguez y cols. 2009).

Además de estas proteínas pro-inflamatorias encontramos un aumento de leucocitos en los pacientes con LES en comparación al grupo control, los cuales no coinciden con estudios como el de Navarro y cols. (2011); Amaya y cols., (2013), los cuales determinaron en su investigación que los pacientes lúpicos cursaban con leucopenia. Esta leucocitosis probablemente se debe al aumento de la IL-8. La IL-8 es una citocina quimioatrayente, la cual tiene como función principal el reclutamiento y la activación de monocitos y neutrófilos, hacia el sitio de la lesión, debido a la generación de un gradiente quimiotático por la unión de la IL-8 a la membrana basal, generando una respuesta inflamatoria aguda (Apostolakis y cols. 2010). Este aumento de leucocitos también puede explicar por el aumento de IL-6 e IL8 en esta población, debido a que estas citocinas son producida por diversos tipos celulares, entre estos tenemos los monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, células epiteliales y adipocitos (Saavedra y cols., 2010).

Numerosos marcadores séricos se han propuesto en los últimos años como predictores de aterosclerosis, estos incluyen marcadores de inflamación como la PCR, Fg e interleucinas. En el presente estudio se encontró hiperfibrinogenemia en los pacientes con LES con concentraciones dos veces mayor que los del grupo control. En el año 2014 Navarro y cols.

encontraron 80% de los pacientes con LES evaluados con concentraciones aumentadas de fibrinógeno, valores que se asemejan a los obtenidos en este estudio. Es por esto que, Navarro y cols. (2011); Nikpour y cols., (2009), establecen que el Fg es una proteína pro-inflamatoria que contribuye a la patogénesis vascular, debido a que tiene efecto sobre las células endoteliales, la permeabilidad vascular y en el tráfico de células inflamatorias, contribuyendo a generar un daño endotelial. Además el fibrinógeno se puede acumular en la pared de los vasos, aunado a esto la formación de fibrina y fragmentos de degradación de fibrina (FDP) pueden llegar a contribuir a la inflamación vascular, lo que puede conllevar a la formación temprana de la placa de ateroma y generar la producción de PCR en las células vasculares. El fibrinógeno no solo se caracteriza por ser una proteína de fase aguda, si no que a su vez ha quedado en evidencia que sirve como predictor importante e independiente de procesos trombóticos, por su capacidad de colaborar con la formación de la placa de ateroma (Guo y cols., 2009).

Existió también una alta frecuencia de PCR aumentada en nuestra población (97%), en comparación al grupo control, valores que se relacionan con estudios como el de Amaya y cols. 2013, donde encontraron un 35,4 con PCR aumentada. Por otra parte, Navarro y cols (2011) evidenció un 100% de niveles aumentados de PCR. La PCR es una proteína reactante de fase aguda que sirve como marcador inflamatorio, la cual se produce fundamentalmente en respuesta de la IL-6. Altos índices de PCR también han sido evidenciados por Batún y cols. (2016), confirmando que la PCR influye en la participación de la generación de la placa de ateroma, y que además los pacientes tratados con glucocorticoides se encontraban con niveles elevados de PCR (66,2%). Algunos autores han descrito y evidenciado los mecanismos por el cual la PCR se consideraría un marcador efectivo para el desarrollo de un proceso inflamatorio y que podrían influir directamente en la vulnerabilidad vascular, entre ellos tenemos oxidación de

LDL, disminución de la producción de óxido nítrico, producción del factor tisular, producción del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-I), activación de complemento, entre otros (Hernández y cols. 2015; Manzur y cols. 2015).

Además de estas proteínas, encontramos una VSG alargada en los pacientes con LES (59,24%) en comparación al grupo control, concordando con estudios como el de Batún y cols. (2017); Navarro y cols., (2014); Cassano y cols., (2008), Amaya y cols., (2013). Entendiéndose que la VGS es un parámetro inflamatorio poco específico, por ende sus valores varían dependiendo de muchos factores como la concentración de hemoglobina, el estado volémico del paciente, entre otros, de tal forma que se hace indispensable utilizar esta determinación de la mano con otros biomarcadores inflamatorios más sensibles y específicos como los mencionados anteriormente (PCR, fibrinógeno e interleucinas) para determinar la evolución o predisposición protrombótica de los pacientes con LES.

Al evaluar si los individuos con LES presentaban asociaciones entre los factores cardiometabólicos y los biomarcadores inflamatorios se encontró una relación entre HDL-c y los leucocitos, los cuales son inversamente proporcionales, es decir, niveles disminuidos de HDL-c asociados con leucocitosis, lo cual refleja datos obtenidos diferentes a los de estudios antes mencionados, principalmente los realizados por Navarro y cols. (2011), donde los pacientes cursan con disminución de HDL-c pero de forma contraria a el presente estudio estos cursan con una disminución significativa del conteo leucocitario. Otro estudio que demuestra la disminución de los leucocitos en los pacientes lúpicos, un total de 38% de Leucopenia, datos que no se relacionan con este estudio donde se encontró un 19 % de leucocitosis. Sin embargo, el hallazgo de un patrón de leucocitosis en las

determinaciones no es del todo incoherente, recordando en primer lugar que el lupus es una enfermedad que se comporta de diversas formas en cada individuo por separado, además de ello, la capacidad de producir por sí misma un estado crónico inflamatorio pudiese estar relacionado con la aparición de un conteo leucocitario elevado en relación al grupo control, asimismo es importante resaltar que el HDL-c como parámetro cardiometabólico podría encontrarse totalmente aislado en cuanto al conteo leucocitario como parámetro inflamatorio y que cada uno de ellos podría aumentar o disminuir sin depender del otro, queda en evidencia de tal forma, la necesidad de seguir indagando en este aspecto.

Al evaluar si los individuos con LES presentaban asociaciones entre los factores cardiometabólico y los biomarcadores inflamatorios se encontró que la PAS y PAD están relacionados de forma positiva con las concentraciones séricas de IL-6 e IL-8, es decir, el aumento de un parámetro es seguido por el aumento del otro, sin embargo tanto la PAS como la PAD se encontraron relacionados de forma negativa con el fibrinógeno, esto se debe a que los pacientes estudiados en esta investigación presentaron cifras dentro de los valores normales de PAS y PAD en otras palabras, esto indica que aún al encontrarse valores normales de PAS y PAD, hubo un aumento de la concentración de fibrinógeno. Esto puede explicarse porque las células endoteliales están activas y están favoreciendo la secreción de IL-6 favoreciendo a nivel hepático la síntesis de Fg (Rodríguez y cols., 2009), el hecho de tener niveles tensión arterial adecuados, no indica que no exista un aumento asociado, sin embargo, al ser negativa esta asociación supone que los valores de fibrinógeno disminuyen al aumentar los valores de PAS y PAD, lo que puede ser explicado porque esta proteína puede localizarse a nivel de órganos importantes para convertirse en fibrina y permitir el anclaje de proteínas y/o células, ahora cuando hay las cifras tensionales dentro de los valores de referencias, va aumentar la síntesis de Fg a nivel hepático,

encontrándose más en circulación sanguínea. Es necesario realizar estudios de señalización celular o *in vivo* que indique el detonante de este aumento de fg con cifra de tensión arterial normal, también se podría ver si los medicamento que consumen los pacientes con LES (glucocorticoides, anti-maláricos) pueden favorecer a nivel hepático la síntesis y secreción de FG, induciendo hiperfibrinogenemia.

En cuanto a la IL-8 también se relacionó positivamente con el ICC, esto podría ser explicado, ya que esta citocina se encuentra elevada en alteraciones inflamatorias del tejido adiposo (Ramirez y cols. 2007) demostrado por primera vez por Bruun y cols en el 2001, evidenciando la liberación de IL-8 en tejido adiposo a nivel *in vitro*. Por lo expuesto, es necesario determinar los niveles de IL-8 de acuerdo al grado de obesidad en futuras investigaciones.

Por otra parte, se pudo evidenciar que la VSG es inversamente proporcional a los valores de PAS y PAD, lo que quiere decir que encontramos VSG alargadas en presencia de presión arterial normales. Las altas concentraciones de IL-6, Fibrinógeno y una VSG alargada, establece que los pacientes con LES se encontraban en un estado pro-inflamatorio. Como se mencionó antes el aumento de estos biomarcadores favorecen a que haya u aumento de una aterosclerosis, es por esto que es necesario determinar y evaluar los biomarcadores de inflamación en los pacientes con LES.

La relación observada de los triglicéridos y el fibrinógeno indican que su producción es proporcional a su concentración en los individuos con LES, ambos parámetros se encuentran elevados si se realiza una comparación en base al grupo control, todas estas características (disminución de HLD-c, hipertrigliceridemia y hiperfibrinogenemia), confirman que los pacientes se encontraban en un estado inflamatorio, protrombótico con presencia de un

patrón característico de dislipidemia. Dicha relación de la dislipidemia con el patrón pro-inflamatorio e hiperfibrinogenemia concuerda con los resultados de otros estudios, dan pie y fundamento a la relación directamente proporcional que se obtuvo en el presente estudio (Batun y cols. 2016; Zubairova, 2017).

Hasta la fecha el estudio de los factores cardiometabólicos y la determinación de los biomarcadores de inflamación se ha realizado de manera separada, lo cual genera inconvenientes para el diagnóstico certero, la determinación prematura de la placa de ateroma y la prevención de eventos cardiovasculares principalmente en pacientes con lupus, es por ello, la importancia del presente estudio, donde los resultados arrojados, aunado a la correlación de los parámetros obtenidos, permite de forma más clara evidenciar la relación positiva o negativa de ambos parámetros, y así poder evaluar y pronosticar la formación de la placa de ateroma como uno de los principales componentes de los eventos cardiovasculares, dejando en evidencia la necesidad de evaluar el estado inflamatorio de los pacientes con LES desde otro punto de vista o perspectiva a la acostumbrada.

CONCLUSIÓN

1. Los pacientes con LES presentaron con mayor frecuencia sobrepeso y dislipidemia caracterizada por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y disminución de HDL-c en comparación con el grupo control.
2. Los biomarcadores de inflamación (IL-6, IL-8, fibrinógeno y PCR) en LES se encontraron aumentados, además de una VSG acelerada, dejando en evidencia que los pacientes con LES, se encontraban para el momento de estudio en un estado pro-inflamatorio
3. Se encontraron relaciones positivas y directas entre las variables IL-6 e IL-8 / PAS y PAD, IL-8 / ICC, PCR / PAD, fibrinógeno / triglicéridos; sin embargo hubo relaciones negativas e inversas para fibrinógeno / PAS y PAD, VSG / PAD e ICC, conteo leucocitario / HDL-c.
4. Los parámetros inflamatorios como los cardiometabólicos deben ser estudiados de forma conjunta para prevenir, diagnosticar y evaluar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en los pacientes con LES.
5. El estudio de manera conjunta de los factores cardiometabólicos y los biomarcadores de inflamación, da un indicio de que los FRCV tradicionales no son suficientes para evaluar el estado aterotrombótico prematuro o acelerado de los pacientes con LES.

RECOMENDACIONES

Con motivo de seguir investigando y estableciendo la relación entre parámetros inflamatorios y cardiometabólicos en los pacientes con LES, además de poder evaluar y evidenciar la presencia de la formación de la placa de ateroma, y así prevenir la incidencia de enfermedades cardiovascular, se recomienda para futuras investigaciones tomar en cuenta los siguientes aspectos:

1. Determinación del índice pulso masa que actualmente es utilizado como un factor pronóstico de enfermedades cardiovasculares en pacientes con LES.
2. Evaluar los niveles de óxido nítrico en los pacientes con LES, para estimar el daño endotelial en este tipo de pacientes.
3. Determinación del grosor de la íntima-media, para la detección de la formación de la placa de ateroma de forma prematura.
4. Estudiar el coeficiente de la relación Neutrófilos/Linfocitos (NLR) y Plaqueta/Linfocitos (PLR), los cuales pueden reflejar la respuesta inflamatoria y la actividad de la enfermedad con LES, así mismo contribuir con información sobre la clínica de los pacientes estudiados.
5. Realizar estudios prospectivos, para monitorizar esta población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adult Treatment Panel III Expert panel on detection. Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. (2001). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). JAMA; 285: 2486-496
- Amaya, J., Sarmiento, J., Caro, J., Molano, N., Rojas, A., y Anaya, J. M. (2013). Cardiovascular disease in latin american patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study and a systematic review. Autoimmune diseases, 2013.
- Andrews, J., Trupin, L., Hough, C., Daikh, D., Yelin, E., y Katz, P. (2017). Serum biomarkers of inflammation and muscle strength among women with systemic lupus erythematosus. Cytokine, 90, 109-112.
- Batún J., García O., Hernández E., Olán F., Salas M. Síndrome metabólico y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):443-451.
- Batún, J., Alba, H., y Núñez, É. (2016). Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico. Revista Colombiana de Reumatología, 23(4), 242-249.
- Batún, J., García, O., y Salas, M. (2016). Proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. Revista Cubana de Reumatología, 18(2).
- Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swaton J, Isenberg D, Gordon C, Rahman A. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patient with systemic lupus

- rythematosus: a case-control study. *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care and Research)* 2006; 55 (6):892-899.
- Bruun, J., Pedersen, S., y Richelsen, B. (2001). Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), - 1273.
- Cassano, S., Paira, S., del Moral, R., Barrionuevo, A., Rillo, O., Bellomio, V., y Berman, A. (2008). Eritrosedimentación, leucopenia, linfopenia y anticuerpo anti-DNA nativo en lupus eritematoso sistémico. Asociación con actividad y daño orgánico. *Revista Argentina de Reumatología*, 19(1), 15.
- Ciscar F, Farreras P. Diagnóstico hematológico laboratorio y clínica, ed. JIMS. Barcelona. 1972: 84.
- Colmán, M., Pedretti, A., Valdovinos, A., Rojas, E., Losanto, J., Acosta, M., y Duarte, M. (2017). Eventos cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico y su asociación con factores de riesgo. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 15(1).
- Demir, S., Artim-Esen, B., Şahinkaya, Y., Pehlivan, Ö., Alpay-Kanitez, N., Omma, A., y Öcal, L. (2015). Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: a cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus*, 25(2), 177-184.
- Fostegard J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus* 2008; 17(5): 364. J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus* 2008; 17(5): 364.

- González-Jiménez E, Montero-Alonso MA y Schmidt- RioValle J. (2013). Estudio de la utilidad del índice de cintura-cadera como predictor del riesgo de hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Nutr Hosp*; 28: 1993-1998.
- Guo, F., Liu, J., Wang, C., Liu, N., Peipei, L. (2009). Fibrinogen, fibrin, and FDP induce C-reactive protein generation in rat vascular smooth muscle cells: Pro-inflammatory effect on atherosclerosis. *Biochemical and Biophysical research communications*, 390,942-946
- Gustafsson J. y Svenungsson E. (2014) Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*;47(2):67-76.
- Hernández , Y., Guibert, Z., y Reyes, G. (2015). Correlación de las cifras de proteína C reactiva y aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, 17(2), 126-131.
- López R. y Rincón R.. (2013) Factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida de la Gran Maracaibo, *Avances Cardiológicos*;33 (1): 23-31.
- Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales J., Raya E. (2012). Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. *Semin Fund Esp reumatol*;13(3):95-102.
- Manzur F, Alvear C, Alayón AN. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol*.2011;18:273– 8.37.
- Navarro, M., Acevedo, Y., Castillo, A., López, M., Ruíz, M., Bofelli, C., y Camacho, M. (2014). Factores de riesgo convencionales, no convencionales y lúpicos para aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud*, 12(1).

- Navarro, M., Delgado, M., Charaima, M., Ruíz, M., y Bofelli, C. (2015). Leptina y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud*; 13 (2):1-9.
- Navarro, M., Martínez G., Silva, S., Pérez, L., Ruíz, M., y López, M, (2011). Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Odous científica*, 12(1), 95-102
- Navarro, M., Moreno, M., Ramírez, C., Vicci, H., Lizardo, M., López-Bordones, M., y López, M. (2017). lipoproteína de baja densidad pequeña y densa y riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud*, 15(1).
- Nikpour, M., Gladman, D. D., Ibañez, D., y Urowitz, M. B. (2009). Variability and correlates of high sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 18(11), 966-973.
- Parella, S., y Martins, F. (2012). *Metodología de la Investigación Cuantitativa*. Caracas: FEDUPEL
- Parra, V., Montenegro, E., y Londoño, J. (2015). Manifestaciones cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico en una institución de referencia en Cundinamarca, Colombia, durante un periodo de un año. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(2), 84-89.
- Pessato-Timoteo R, Cobo Micheli D, Bothelo Teodoro R, Freire M, Bertoncello D, Candido Murta EF, Tavares-Murta BM. (2016) Caracterizacao de marcadores inflamatórios asociados a pacientes com lúpus eritematoso sistémico em tratamento. *Rev Bras reumato*; 56(6):497-503.
- Peters, M., Voskuyl, A., Sattar, N., Dijkmans, B., Smulders, Y., y Nurmohamed, M. The interplay between inflammation, lipids and

- cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: why ratios may be better. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1440–3.
- Ramírez, A., Torres, F., Martínez, M., y Abud Mendoza, C. (2012). Análisis de la composición corporal en mujeres adultas con lupus Eritematoso sistémico. *Nutrición Hospitalaria*, 27(3), 950-951.
- Ratnoff, O, Calvin M. A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J Lab Clin Med* 1951; 37:516-20.
- Rho YH, Chung CP, Oester A, Solus J, Raggi P, Gebretsadik T, et al. (2008). Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with lupus erythematosus. *J reumatol*, 35:1789-1794.
- Rodríguez, E., Perea, J., López, A., y Ortega, R. M. (2009). Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutrición Hospitalaria*, 24(4), 415-421.
- Saavedr, P., Vásquez, G., y González, L. (2011). Interleucina-6: ¿ amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia*, 24(2).
- Santos M, Vinagre F, Da Silva J, Gil V, Fonseca J. (2010). Cardiovascular risk profile in sistemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol*; 35: 325-332.
- Szabó M., Szodoray P., Kiss E. (2017). Dislipidemia en el lupus eritematoso sistémico. *Immunol Res*; 65 (2): 543 – 550.
- Umare, V., Pradhan, V., Nadkar, M., Rajadhyaksha, A., Patwardhan, M., Ghosh, K. K., y Nadkarni, A. (2014). Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) on clinical manifestations in Indian SLE patients. *Mediators of Inflammation*, 2014.

Zeller C y Apprenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: The role of traditional and lupus related risk factors. Current Cardiology Reviews 2008;4: 116-122.

Zubairova, L., Nabiullina, R., Shakurova, M., Sibgatullin, T., Maksudova, A. y Litvinov, R. I. (2017). Hyperfibrinogenemia and Increased Stiffness of Plasma Clots in the Active Systemic Lupus Erythematosus. BioNanoScience, 1-4.

ANEXOS



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**



ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

De la investigación titulada;

**FACTORES CARDIOMETABÓLICOS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica e inflamatoria de etiología desconocida. El LES está asociado con el desarrollo prematuro de aterosclerosis y por ende, con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), siendo ésta la principal causa de mortalidad en pacientes con dicha patología. La prevalencia de eventos cardiovasculares en esta población es de 6-10% y la incidencia anual de 1,2-1,5%. Entre las posibles causas de riesgo cardiovascular en pacientes con LES está la elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales: hábito tabáquico, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial, entre otros, además de parámetros inflamatorios que nos pueden ayudar y orientar a determinar el estado pro-inflamatorio del paciente. Es por ello, que el objetivo del presente trabajo de investigación es evaluar factores de riesgo cardiometabólicos y biomarcadores de inflamación en pacientes con LES, con la finalidad de que puedan ser empleados como indicadores de riesgo cardiovasculares en los pacientes con LES, y que conjuntamente al tratamiento autoinmune, sean aplicados fármacos antiinflamatorios, de esta manera disminuir la mortalidad causada por la frecuencia de ECV en pacientes con LES, además de que se pueda identificar la aterosclerosis acelerada de estos pacientes mediante un panel de biomarcadores relacionados con la propia enfermedad junto con los FRCV tradicionales asociados.

Yo _____, portador de la Cedula de Identidad n° _____,
Domiciliado en _____,
mayor de edad y en uso pleno de mis facultades mentales y sin ninguna
coacción o violación alguna, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado de manera clara, objetiva y sencilla, sobre todos los aspectos relacionados con el presente proyecto de investigación, por parte de las autoras del mismo, tutorado por la Dra. **María del Pilar Navarro** y el **Lcdo. Hember Vicci**.
2. Tener conocimientos claro que el objetivo principal del estudio es:
FACTORES CARDIOMETABÓLICOS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
3. Conocer el propósito experimental expuesto por los investigadores, en el cual se establece que mi participación en el estudio consiste en permitir que me realicen una toma de muestra de sangre 10 cc para la determinación de parámetros bioquímicos y proteínas de fase aguda.
4. Que la información suministrada al equipo de investigación será utilizada para lograr el objetivo planteado, pero que me será garantizada confidencialidad relacionada tanto con mi identidad como con cualquier información relativa a mi persona.
5. Que los resultados del proyecto solo serán utilizados para fines académicos y de su investigación.
6. Conocer que mi participación en el estudio no representa riesgo ni inconveniente alguno para mi salud.

7. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido, ni pretendo recibir beneficio de tipo económico, producto de los posibles hallazgos en el referido proyecto de investigación.
8. Que los resultados obtenidos en esta investigación de los parámetros bioquímicos y proteínas de fase aguda serán entregados en un reporte por escrito.

DECLARACION DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento, y por cuanto la participación en este estudio es completamente voluntaria, acuerdo:

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a su vez autorizar al equipo de investigación de la Universidad de Carabobo, sede Aragua, realizar el referido estudio.
2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización, sin que ello traiga algún tipo de consecuencia para mi persona.

Voluntario(A)

Firma: _____

C.I. _____

Lugar: _____

Fecha: __/_____/200__

Investigador

Firma: _____

C.I.: _____

Lugar: _____

Fecha: __/_____/200__



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



ANEXO B

Se le presenta esta encuesta a los pacientes que acuden al servicio de reumatología del Hospital Central de Maracay Aragua con el fin de realizar nuestro trabajo de investigación, titulado: **FACTORES CARDIOMETABÓLICOS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO** por lo que se agradece responder cada una de estas preguntas con la mayor sinceridad para así llevar a cabo este estudio.

ENCUESTA

I.- Datos Personales

1) Nombre y Apellidos _____

2) Edad: () años

3) Sexo: M F

4) ¿Ha sufrido usted de eventos cardiovasculares (EC)? SI NO

5) ¿Hace cuánto sufrió de estos eventos cardiovasculares?

De 1 mes _____ 3 a 5 meses _____ más de un año _____

6) Tienes familiares (padres, hermanos) con antecedentes de EC:

SI NO

7) ¿Quiénes?

Padre Madre

Hermanos Otros

8) Lleva un ritmo muy agitado de vida: SI NO