

Asociación entre albuminemia y la relación de neutrófilos/linfocitos en pacientes con artritis reumatoide

Association between Albuminemia and the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Rheumatoid Arthritis Patients

Araceli Chico Capote^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Miguel Hernán Estévez Del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Ana Lidia Moreira León¹ <https://orcid.org/0000-0003-0401-6336>

Rolando Dayan Puente Carmona¹ <https://orcid.org/0000-0003-4021-5754>.

Roberto Iván Vaca Riofrío¹ <https://orcid.org/0000-0002-4753-8209>

* Autor para la correspondencia: achical1987@gmail.com

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Diversas evidencias han demostrado que la inflamación sistémica y la desnutrición podrían estar asociadas con actividad de la enfermedad de los pacientes con artritis reumatoide y podrían contribuir a la patogénesis y progresión de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la asociación entre la albuminemia y la relación neutrófilos y linfocitos con actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: Se realizó un estudio analítico de cohorte transversal en 761 pacientes atendidos en la consulta protocolizada del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, en el período comprendido entre septiembre de 2021 y marzo de 2023.

Resultados: La población en estudio se caracterizó por un predominio del sexo femenino (88 %), edad promedio de 54,5 años, piel blanca (57,2 %), con sobrepeso y obesidad (72,2 %), tiempo de evolución con una media de 10,7 años y actividad moderada de la enfermedad (50,5 %). El 72 % tenía una relación neutrófilos y linfocitos elevados. La albúmina mostró una correlación inversa y significativa con la eritrosedimentación y la proteína C reactiva. Tanto la relación neutrófilos y linfocitos elevados como la derivada de albúmina- relación neutrófilos/linfocitos se asociaron con actividad de la enfermedad.

Conclusiones: La albúmina y la relación neutrófilos y linfocitos son parámetros que se relacionan en pacientes con artritis reumatoide y actividad de la enfermedad, sobre todo cuando se combinan ambos.

Palabras clave: albúmina; relación de neutrófilos/linfocitos; artritis reumatoide.

ABSTRACT

Introduction: Various evidences have shown that systemic inflammation and malnutrition could be associated with the disease activity of patients with rheumatoid arthritis and it could contribute to the pathogenesis and progression of the disease.

Objective: To determine the association between albuminemia and the ratio of neutrophils and lymphocytes with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. **Methods:** An analytical, cross-sectional cohort study was carried out on 761 patients treated in the protocolized consultation of Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital from September 2021 to March 2023.

Results: The study population was characterized by predominance of the female sex (88%), average age of 54.5 years, white skin (57.2%), overweight and obese (72.2%), the average evolution time was 10.7 years and moderate disease activity (50.5%). 72% had elevated neutrophil to lymphocyte ratio. Albumin showed inverse and significant correlation with erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. Both elevated neutrophil-lymphocyte ratio and albumin-derived neutrophil-lymphocyte ratio were associated with disease activity.

Conclusions: Albumin and the ratio of neutrophils and lymphocytes are parameters that are related in patients with rheumatoid arthritis and the activity of the disease, especially when both are combined.

Keywords: albumin; neutrophil/lymphocyte ratio; rheumatoid arthritis.

Recibido: 25/09/2023

Aceptado: 12/12/2023

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y poliarticular caracterizada por una inflamación simétrica de pequeñas y grandes articulaciones; acompañada de rigidez matutina de más de 30 min de duración, que puede desencadenar en complicaciones extraarticulares. Sin embargo, la etiología es aún desconocida y pese al aumento significativo de investigaciones asociadas con los mecanismos fisiopatológicos de la AR, los resultados siguen sin ser concluyentes.^(1,2,3)

La distribución mundial de la enfermedad se presenta con una prevalencia estimada entre 0,5 al 1 %. Las tribus indias americanas y esquimales están por encima del 3 %, y las más bajas se encuentran en África y Asia, por debajo del 0,2 %. Esta incidencia es mayor en el grupo de edad de los 30 a 50 años, con mayor frecuencia en las mujeres.^(4,5)

En Cuba se presenta con una prevalencia del 1,24 %, según el estudio epidemiológico comunitario (COPCORD) que permitió establecer las tasas de prevalencia y discapacidad asociada de las diferentes enfermedades reumáticas.⁽⁶⁾

Se han descrito varios factores que predisponen a los pacientes a padecer esta enfermedad, como: el ambiente, la nutrición, el tabaquismo, la geografía y la etnia; se considera que la AR es el resultado de la interacción de un antígeno desencadenante y una genética predisponente.⁽⁷⁾

Se han desarrollado múltiples métodos para obtener una apreciación del estado del paciente con AR, entre ellos se destacan el *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) de Stanford,⁽⁸⁾ las puntuaciones ACR20-50-70 del Colegio Americano de Reumatología (ACR)⁽⁹⁾ y el índice combinado de actividad de la enfermedad [*Disease Activity Score* (DAS,

por sus siglas en inglés)].⁽¹⁰⁾ Este último ha sido el más empleado ya que a diferencia de las puntuaciones ACR, el DAS es una medida de rango continuo, de tipo lineal y que no se precisa establecer un punto de referencia previo, por lo que da paso a una medición continuada del estado de la actividad clínica, tanto en pacientes individuales como en ensayos clínicos.

Diversas evidencias han demostrado que la inflamación sistémica y la desnutrición podrían estar asociadas con actividad de la enfermedad de los pacientes con AR y estas podrían contribuir a su patogénesis y progresión. Las células inmunes circulantes como linfocitos, neutrófilos y monocitos pueden reflejar la gravedad de la inflamación sistémica.

La albúmina es un marcador de rutina que refleja tanto el estado nutricional como la inflamación sistémica, mientras que la síntesis de albúmina puede suprimirse mediante la inflamación y la desnutrición. Estudios recientes han demostrado que la albúmina sérica funciona como un antioxidante en el mecanismo de defensa del huésped.^(11,12,13,15)

Existen estudios que han demostrado que la relación neutrófilos/linfocitos (RN/L) se correlaciona con marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y con actividad de la enfermedad en pacientes con AR.⁽¹⁶⁾

La RN/L ha sido utilizada en las enfermedades autoinmunes como marcador de actividad en pacientes con AR y como complemento la escala de *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI, por sus siglas en inglés) a la hora de evaluar la actividad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).^(17,18)

En un estudio de Chen y otros⁽¹⁹⁾ demostraron el incremento de la relación albúmina/RN/L, indicativa del estado nutricional y las afecciones inflamatorias, en pacientes con AR comparado con osteoartritis y otro grupo control sano.

Los cambios en la RN/L obtenidos por la proporción de estas células entre sí, se han discutido en diferentes situaciones clínicas, donde se incluye la AR temprana y la AR establecida en el tratamiento con agentes biológicos.^(20,21,22) Se ha realizado la hipótesis que estas relaciones podrían utilizarse como equivalentes de otros reactantes de fase aguda, con un uso potencial como indicador de la actividad y recaída de la enfermedad.^(23,24)

Por tanto, estas relaciones podrían sustituir a los reactantes de fase aguda en caso de no estar disponibles; además de poseer una ventaja económica en comparación con la PCR.

El objetivo de esta investigación es determinar la asociación entre la albuminemia y la relación de neutrófilos/linfocitos en los pacientes con AR, como posibles marcadores de actividad.

Métodos

Se realizó un estudio analítico de cohorte transversal, en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras en el período comprendido entre septiembre de 2021 y marzo de 2023.

El universo estuvo constituido por los pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología en la Consulta Protocolizada de AR.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de AR según los criterios del ACR de 1987, aquellos con 19 años y más, y los que brindaron el consentimiento informado de participación en la investigación.

Se excluyeron los pacientes con proceso infeccioso activo, neoplasia, enfermedades hematológicas, renal y hepática; además de los que tenían datos incompletos.

La muestra quedó constituida por 761 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se solicitó al paciente el consentimiento informado para participar en la investigación. Se recaudó la información de los pacientes que asistieron a las citas de seguimiento en una ficha prediseñada, todos los pacientes tuvieron un examen físico completo y las investigaciones orientadas. Los datos obtenidos fueron procesados en el paquete estadístico *Statistical Package Social Science* (SPSS) versión 21.0.

Para todas las variables se utilizaron medidas de resumen y de dispersión. Los resultados se mostraron en conteo y porcentaje para las variables cualitativas; las variables cuantitativas se mostraron como media y desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartil del 25-75 % (RIQ), según fuese apropiado en dependencia de la normalidad de la población.

La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de ji al cuadrado (χ^2) o el *test* exacto de Fisher para las variables cualitativas, según fue apropiado. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba *t-Student* para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney, de acuerdo a la normalidad de la población entre los grupos, así como la prueba ANOVA cuando se compararon los tres grupos. Se realizó; además, un coeficiente de correlación de Pearson para comparar las variables cuantitativas continuas. Se consideró asociación significativa para todo valor de *p* menor de 0,05.

En cuanto a las consideraciones éticas el proyecto de la investigación fue aprobado por el Consejo Científico del hospital en estudio. La investigación se realizó de acuerdo a los principios de la ética médica (beneficencia, nunca maleficencia, justicia y autonomía), según los principios de la Declaración de Helsinki⁽²⁵⁾ de la Asociación Médica Mundial.

Bajo ningún concepto se reveló la identidad de los pacientes en ningún foro científico o publicación. Se tuvo en cuenta la confidencialidad de los pacientes, por lo que los datos fueron manejados a través de sus iniciales.

Resultados

Respecto a las características sociodemográficas y clínicas de la población en estudio, se incluyeron un total de 761 pacientes con diagnóstico de AR, de los cuales el 88 % era del sexo femenino. El grupo estudiado tenía una edad media de 54,5 años. La piel blanca fue predominante y estuvo presente en el 57,2 %.

En cuanto al índice de masa corporal el 44,5 % fue clasificado como sobrepeso, el 27,7 % obeso y el 26,7 % normopeso. En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, predominaron los pacientes con una evolución menor de 10 años (54,7 %), con una media de 10,7 años. De acuerdo con el DAS₂₈, el 18,3 % se encontraban en remisión y el 16,8 % en baja actividad, el 50,5 % en actividad moderada y el 14,5 % restante con actividad de la enfermedad alta (tabla 1).

Tabla 1- Distribución de los pacientes en estudio según características basales generales

Variables	n = 761	%
Sexo		
Masculino/femenino	91/670	12/88
Edad en años media (DE)	54,5	(14,2)
Color de piel		
Blanca/no blanca	435/326	57,2/42,8
IMC		
Bajo peso	8	1,1
Normopeso	203	26,7
Sobrepeso	339	44,5
Obeso	211	27,7
Tiempo de evolución		
< 10 años	416	54,7
10 a 20 años	229	30,1
21 a 30 años	78	10,2
Más de 30 años	38	5
Media en años (DE)	10,7	(9,8)
DAS₂₈		
< 2,6	139	18,3
2,6 a 3,2	128	16,8
3,2 a 5,1	384	50,5
>5,1	110	14,5

 DE: Desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; DAS₂₈: Disease Activity Score.

Para la población total en estudio, la albúmina se encontró baja en 17 pacientes correspondiente al 2,2 %, el valor medio de albúmina en la población total fue de 44,6. La relación neutrófilos/linfocitos se encontraba elevada (valor de corte > 1,37) en 548 pacientes para un 72 %. El valor medio de RN/L en la población total en estudio fue de $1,9 \pm 1,8$ (tabla 2).

Tabla 2- Frecuencia de la hipoalbuminemia y elevación de neutrófilos/linfocitos

Variables	Número	Porcentaje
Albúmina normal	744	97,8 %
Albúmina baja	17	2,2 %
RN/L normal	213	28 %
RN/L elevada	548	72 %

RNL: Relación neutrófilos/linfocitos.

Asociación entre la albúmina y la relación neutrófilos/linfocitos en los pacientes estudiados

Respecto a la relación albúmina y cociente neutrófilos/linfocitos, se observa que en el 2,2 % (n = 17) coincidían en un mismo paciente la hipoalbuminemia y una RN/L elevada, el cual se clasificó como Grupo 2. La afectación de alguno de estos dos componentes se encontró en

541 pacientes para un 71,1 %, se clasificó como Grupo 1, mientras que en el 26,7 % restante, ninguno de estos dos componentes estaba afectado, clasificado como Grupo 0 (tabla 3).

Tabla 3- Distribución de la población en estudio según la relación ALB-dRNL

ALB-dRNL	N	%
Ninguno de los parámetros afectados (Grupo 0)	203	26,7
Uno de los dos parámetros afectados (Grupo 1)	541	71,1
Hipoalbuminemia + RN/L > 1,37 (Grupo 2)	17	2,2
Total	761	100

ALB-dRNL: Albúmina-relación de la derivación neutrófilos/linfocitos; RN/L: relación neutrófilos/linfocitos.

Correlación de los niveles de albúmina neutrófilos/linfocitos con los marcadores inflamatorios VSG y PCR

Se muestra una comparación entre los grupos según la ALB-dRNL y los valores medios de VSG y PCR. Se observa que los valores medios de VSG fueron mayores en los pacientes del Grupo 2, respecto a los del Grupo 1 y 0. No se encontró una asociación significativa entre la relación ALB-dRNL y la PCR (tabla 4).

Tabla 4- Asociación entre la relación ALB-dRNL con marcadores inflamatorios

Reactantes	Relación ALB-dRNL			p
	Grupo 0 n = 34	Grupo 1 n = 183	Grupo 2 n = 11	
VSG	17,2 ± 18,9	32,3 ± 25,4	40,9 ± 33,6	0,214
PCR	10,4 ± 19	18,8 ± 20,4	15,0 ± 11,3	0,479

ALB-dRNL: Relación albúmina neutrófilos/linfocitos; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

Asociación entre los valores de albúmina y la relación neutrófilos/linfocitos, con la actividad inflamatoria

Se muestra la comparación de las variables en estudio según la presencia o no de actividad de la enfermedad. Se observa que las variables que mostraron mayor asociación con actividad de la enfermedad fueron la relación neutrófilos/linfocitos y la relación ALB-dRNL (tabla 5).

Tabla 5- Asociación valores de albúmina y relación neutrófilos/linfocitos, con la actividad inflamatoria

Variables	Inactivo n = 267	Activo n = 494	p
Albúmina normal	267 (100 %)	477 (96,6 %)	0,03
Albúmina baja	0 (0 %)	17 (3,4 %)	
RNL			0,010
> 1,37	178 (66,7%)	370 (74,9%)	
< 1,37	89 (33,3%)	124 (25,1%)	
Relación ALB-dRNL			

Grupo 0	89 (33,3 %)	114 (23,1 %)	0,002
Grupo 1	176 (65,9 %)	365 (73,9 %)	
Grupo 2	2 (0,7 %)	15 (3 %)	

RNL: Relación neutrófilos/linfocitos; ALB-dRNL: relación albúmina neutrófilos/linfocitos.

Discusión

La edad promedio y el predominio del sexo femenino en el presente trabajo fueron superiores al 3:1 aceptado universalmente, coinciden con lo informado acerca de ser una enfermedad frecuente en mujeres.

Una investigación realizada en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras, informó un mayor predominio del sexo femenino (90 %) y una edad promedio muy similar (56,9 años).⁽²⁶⁾ De igual manera, en Villa Clara,⁽²⁷⁾ se reportó una relación mujer: hombre de 6:1 con un 85,5 % del sexo femenino y un 62,9 % con una edad superior a los 50 años. Otras publicaciones consultadas^(28,29) han mostrado una elevada frecuencia del sexo femenino en un rango del 83,1 % al 94,5 %, lo cual se corresponde con los resultados obtenidos.

Respecto al color de la piel en el presente estudio se encontró que predominó el color blanco con el 57,2 %, lo que concuerda con otros estudios realizados en Cuba donde reportan un predominio de pacientes blancos, lo cual puede estar relacionado con la presencia del factor genético HLA-DR1.^(26,27,30)

En este estudio la mayoría de los pacientes tenían una RN/L elevada, la albúmina mostró una correlación con la VSG y la PCR, pero la RN/L no se correlacionó. Otras investigaciones han reportado valores medios de RN/L mayores a los encontrados en este trabajo (1,85). No obstante, ambas sí se relacionaron con actividad de la enfermedad.

Kushwaha y otros⁽³¹⁾ la RN/L medio fue de $3,9 \pm 2,6$ en pacientes con AR, reportaron una correlación significativa de la RN/L con la VSG, pero no hubo asociación con la PCR ni con el DAS₂₈. Otro estudio observó una RN/L media de $2,9 \pm 1$ en pacientes con AR y de $3,9 \pm 0,3$ en pacientes con actividad de la enfermedad de alto nivel.^(32,33,34)

En un metaanálisis,⁽³⁵⁾ que incluyó 18 estudios (2122 pacientes con AR, la enfermedad activa, la edad media de 50 años, 20 % hombres; 1071 pacientes con AR, la enfermedad no activa, la edad media 50 años, 25 % hombres), la enfermedad activa se asoció con una RN/L significativamente mayor.

Un estudio realizado en Turquía en el año 2015, evaluó la RN/L en pacientes con AR y espondilitis anquilopoyética (EA) y reclutaron a 136 y 140 pacientes, respectivamente, se encontró que el recuento de neutrófilos y la RN/L fueron mayores en el grupo con AR; además, la RN/L fue mayor en los grupos con una alta actividad DAS₂₈-PCR, con un valor promedio de $3,8 \pm 2,5$.^(36,37,38)

En la India, se llevó a cabo un estudio de dos fases de reclutamiento con un total de 489 pacientes, cuyos resultados evidenciaron que los pacientes con una RN/L menor a 1,4 podían ser clasificados como pacientes en remisión de la enfermedad con un 90 % de especificidad y no encontraron diferencias significativas entre la edad y el sexo. También correlacionaron las variables del DAS₂₈-PCR con la RN/L, por lo que se encontró una correlación positiva y

significativa con: escala analógica visual (EVA), articulaciones inflamadas, PCR, VSG y DAS₂₈-PCR. Ellos concluyeron que la RN/L es un marcador de inflamación eficaz, comparable con PCR que no se ve afectada por la PCR y VSG.⁽³⁹⁾

La presencia de hipoalbuminemia asociada o no a la elevación de la RN/L es frecuente. Se ha considerado que la albúmina sérica tiene propiedades antiinflamatorias y propiedades inmunomoduladoras, además de reflejar el estado nutricional. Fukuda y otros⁽⁴⁰⁾ informaron que el nivel de albúmina se redujo en pacientes con AR que también padecían desnutrición.

Se ha informado que la desnutrición es un síntoma común en pacientes con AR, y que el deterioro de la nutrición puede afectar el sistema inmunológico. Por otra parte, la baja concentración de albúmina en pacientes con AR puede que se deba al consumo excesivo de esta causado por sustancias inflamatorias.^(40,41,42)

En el estudio de Chen y otros,⁽¹⁹⁾ los pacientes con alta actividad de la enfermedad tenían puntuaciones ALB-dNLR superiores que aquellos en estados de actividad moderada o baja de la enfermedad, lo que indica un deterioro gradual del sistema inmunológico y del estado nutricional, junto con una mayor actividad de la enfermedad. Además, también se encontró una correlación positiva significativa entre la puntuación ALB-dNLR y DAS₂₈ en pacientes con AR.

Se concluye que los niveles de albúmina y la relación neutrófilos/linfocitos se asocian con actividad de la enfermedad, y la albúmina mostró correlación con la eritrosedimentación y la proteína C reactiva.

Referencias bibliográficas

1. Cando-Ger A, Valencia-Catacta E, Segovia-Torres G, Tutillo-León J, Paucar-Tipantuña L, Zambrano-Carrión M. Avances en la atención de salud a los pacientes con enfermedades reumáticas. *Rev Cuban Reumatol.* 2018 [acceso 25/09/2023];20(3). Disponible en: <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/622>
2. Camacho Castillo KP, Pilar Martínez VT del, Ortiz Granja LB, Urbina Aucancela KD. Artritis reumatoide en el adulto mayor. *Rev Cuban Reumatol.* 2019 [acceso 25/09/2023];21(3):e122. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300007&lng=es
3. Cetina-Manzanilla JA. Métodos de diagnóstico en las enfermedades reumáticas. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio.* 2017 [acceso 10/09/2021];64(3):135-45. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=750_08
4. García M, Loza E. Rheumatoid arthritis, epidemiology, physiopathology, diagnosis criteria and treatment. *Revista de Medicina e Investigación UAE Méx.* 2019 [acceso 10/09/2021];6(2):53-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X15002041>
5. Mota LMH da, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, *et al.* 2017 Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology. *Advances in Rheumatology.* 2018 [acceso 10/09/2021];58(2):1-17. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/adr/a/HYbD45fZzrCq84gkcTKMvDg/?lang=en&format=html>

6. Prada Hernández D, Santana Hernández I, Molinero Rodríguez C, Gómez Morejón JA, Milera Rodríguez J, Hernández Cuellar MV. Caracterización clínico-epidemiológica y tratamiento precoz en la artritis reumatoide temprana. *Rev. Cuban Reumatol.* 2012 [acceso 10/09/2021];14(21):2-3. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4940564>
7. Alpízar-Campos R, Díaz-Coto JF, Vega-Ortiz JM, Monge-Zeledón P, Arrieta-Vega D, Sáenz-Castro R. Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso 2016 Asociación Costarricense de Reumatología. *Acta Médica Costarricense.* 2017 [acceso 10/09/2021];59(3):103-9. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=s0001-60022017000300103&script=sci_arttext
8. Vicente-Herrero MT, Bueno SD, García LC. Valoración de limitaciones en reumatología. Herramientas más utilizadas en la práctica. *Rev Colomb Reumatol.* 2019 [acceso 10/09/2021];26(3):185-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812318300987>
9. Navarro-Coy NC, Hyrich K, Pavitt SH, West RM, Buch MH. 085 Mapping between the American College of Rheumatology 20/50/70 and (change in) Disease Activity Score-28 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019 [acceso 10/09/2021];58(Supplement_3):106-84. Disponible en: https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/Supplement_3/kez106.084/5444295?login=true
10. Hensor EM, McKeigue P, Ling SF, Colombo M, Barrett JH, Nam JL, *et al.* Validity of a two-component imaging-derived disease activity score for improved assessment of synovitis in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019 [acceso 10/09/2021];58(8):1400-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/8/1400/5368140?login=true>
11. Fischman D, Valluri A, Gorrepati VS, Murphy ME, Peters I, Cheriya P. Bilirubin as a protective factor for rheumatoid arthritis: an NHANES study of 2003-2006 data. *J Clin Med Res.* 2010 [acceso 10/09/2021];2(6):256-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3194029/>
12. Sahebari M, Ayati R, Mirzaei H, Sahebkar A, Hejazi S, Saghafi M, *et al.* Serum trace element concentrations in rheumatoid arthritis. *Biol Trace Elem Res.* 2016 [acceso 10/09/2021];171(2):237-45. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-015-0501-6>
13. Liu JX, Li A, Zhou LY, Liu XF, Wei ZH, Wang XZ, *et al.* Significance of combined preoperative serum Alb and dNLR for diagnosis of pancreatic cancer. *Future Oncol* 2018 [acceso 10/09/2021];14(3):229-39. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2017-0339>
14. Kaneko K, Kimata T, Tsuji S, Shimo T, Takahashi M, Tanaka S. Serum albumin level accurately reflects antioxidant potentials in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2012 [acceso 10/09/2021];16(3):411-4. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-011-0578-y>
15. Kinoshita H, Watanabe K, Azma T, Feng GG, Akahori T, Hayashi H, *et al.* Human serum albumin and oxidative stress in preeclamptic women and the mechanism of albumin for stress

- reduction. *Heliyon*. 2017 [acceso 10/09/2021];3(8):e00369. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844017308241>
16. Córdoba MC, Bertoli A, MJ LP, Apaz MT, Sironi JP, ME SF. La relación neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos y su correlación con los reactantes de fase aguda y actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Métodos Investigación Aplicada a las Ciencias Biológicas*. 2021 [acceso 10/09/2021];6(3):1-6. Disponible en: <https://methodo.ucc.edu.ar/files/vol6/num3/Art.%20Original%20N3.pdf>
17. Targońska-Stepniak B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The relationship between hematological markers of systemic inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and ultrasound disease activity parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 [acceso 10/09/2021];9(9):2760. Disponible en: <https://www.mdpi.com/808224>
18. Ma L, Zeng A, Chen B, Chen Y, Zhou R. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: a meta-analysis. *International immunopharmacology*. 2019 [acceso 10/09/2021];76:105949. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576919316704>
19. Chen S, Ying H, Du J, Zhu X, Shi J, Zhang Y, *et al*. The association between albumin-dNLR score and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal*. 2019 [acceso 10/09/2021];33(3):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6818584/>
20. Koiwa M, Goto S, Takahashi K, Kamada T, Takai S, Nakamura H. Neutrophil/lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *Journal of Nippon Medical School*. 2016 [acceso 10/09/2021];83(3):118-24. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/83/3/83_118/article/-char/ja/
21. Ghang B, Kwon O, Hong S, Lee CK, Yoo B, Kim YG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a reliable marker of treatment response in rheumatoid arthritis patients during tocilizumab therapy. *Modern Rheumatology*. 2017 [acceso 10/09/2021];27(3):405-10. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14397595.2016.1214340>
22. Zengin O, Onder ME, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler IH, Ozturk ZA, *et al*. New Inflammatory Markers in early Rheumatoid Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2018 [acceso 10/09/2021];77(2):144-50. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00393-016-0187-y>
23. Chandrashekar S, Rajendran A, Jaganath AB, Krishnamurthy R. Neutrophil-lymphocyte ratio, pain perception, and disease activity score may serve as important predictive markers for sustained remission in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2015 [acceso 10/09/2021];67(3):109-15. Disponible en: <https://reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/838>
24. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, *et al*. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2015;18(7):731-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12582>

25. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):1-95.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
26. Chico Capote A, Uguña San F, Estévez del Toro M, Rodríguez López M, Hidalgo Costa T. Riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. *Acta Méd*. 2019 [acceso 12/06/2023];20(2):e03. Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/24/14>
27. Díaz Pérez L, Martínez González E, Nerey González W, Morales Nerey MG. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con Artritis Reumatoide y manifestaciones cardiorrespiratorias. *Acta Médica del Centro*. 2022 [acceso 12/06/2023];16(4):644-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2709-79272022000400644&script=sci_arttext&tlng=en#B10
28. Abasolo L, Ivorra-Cortes J, Leon L, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Rodriguez-Rodriguez L. Influence of demographic and clinical factors on the mortality rate of a rheumatoid arthritis cohort: A 20-year survival study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:533-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.016>
29. Batún JA, Hernández E, Olán F. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en una población de pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cub Reumatol*. 2015 [acceso 12/06/2023];3:200-7. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/442>
30. Yip K, Navarro-Millán I. Racial, ethnic, and healthcare disparities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):117-21. DOI: <http://doi.org/10.1097/bor.0000000000000782>.
31. Kushwaha S, Kaushik R, Kakkar R, Kaushik RM. Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio as inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol*. 2023;61(1):13-20. DOI: <http://doi.org/10.5114/reum/161286>.
32. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İH. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1078-82. DOI: <http://doi.org/10.1111/1756-185X.12805>
33. Zengin O, Onder ME, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler IH, Ozturk ZA, *et al*. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2018;77(2):144-50. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00393-016-0187-y>.
34. Koca TT, Arslan A, Özdemir FÇ, Berk E. The importance of red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio as a new biomarker in rheumatoid arthritis. *Eur Res J*. 2019;5:98-103. DOI: <https://doi.org/10.18621/eurj.376346>.
35. Zinellu A, Mangoni AA. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2023;53(2):e13877. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13877>.
36. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, *et al*. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):597-601. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.21908>

37. Lee J, Kim N, Na S, Youn Y, Shin C. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine*. 2019;97(26):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011138>
38. Boulos D, Proudman S, Metcalf R, McWilliams L, Hall C, Wicks I. The neutrophil-lymphocyte ratio in early rheumatoid arthritis and its ability to predict subsequent failure of triple therapy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3):373-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.008>
39. Chandrashekara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama K, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatic Diseases*. 2017;20(10):1457-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13157>
40. Fukuda W, Yamazaki T, Akaogi T, Hayashi H, Kusakabe T, Tsubouchi Y, *et al*. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2005;15(2):104-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10165-004-0377-3>
41. 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;500:149-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.009>.
42. Byeon HJ, Min SY, Kim I, Lee ES, Oh KT, Shin BS, *et al*. Human serum albumin-TRAIL conjugate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bioconjug Chem*. 2014;25(12):2212-21. DOI: <https://doi.org/10.1021/bc500427g>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Miguel Hernán Estévez del Toro.

Curación de datos: Ana Lidia Moreira León.

Análisis formal: Ana Lidia Moreira León, Roberto Iván Vaca Riofrío.

Investigación: Roberto Iván Vaca Riofrío.

Metodología: Roberto Iván Vaca Riofrío.

Administración del proyecto: Araceli Chico Capote.

Software: Ana Lidia Moreira León, Roberto Iván Vaca Riofrío.

Supervisión: Rolando Dayan Puente Carmona.

Validación: Araceli Chico Capote.

Visualización: Araceli Chico Capote.

Redacción del borrador original: Miguel Hernán Estévez del Toro, Rolando Dayan Puente Carmona, Roberto Iván Vaca Riofrío, Ana Lidia Moreira León.

Redacción, revisión y edición: Araceli Chico Capote.