

El Espectro de Las Enfermedades Autoinmunitarias en la Infección por VIH.

The Spectrum of Autoimmune Diseases in HIV Infection

Andrea González Quesada¹, Alexa Badilla Casasola², Alejandra Arroyo Quirós³, Douglas Gutiérrez Castro⁴

1, 2 y 4 Médico Asistente General, Caja Costarricense de Seguro Social, Puntarenas, Costa Rica.

3 Médico Especialista en Medicina Interna, Caja Costarricense de Seguro Social, Puntarenas, Costa Rica.

Contacto: andregq26@gmail.com

RESUMEN

La evolución de la terapia antirretroviral ha generado un gran impacto en la sobrevivencia de los pacientes con infección por VIH, produciendo un aumento en la presencia de comorbilidades no relacionadas al sida, tales como las enfermedades autoinmunitarias. Mediante una búsqueda actualizada de la información disponible respecto a las enfermedades autoinmunitarias y su presentación en pacientes con infección por el VIH, se encontró que las enfermedades autoinmunes tienen una mayor prevalencia en los pacientes con VIH en comparación con la población general, siendo reportado un 9% en estudios retrospectivos. La presentación de enfermedad autoinmune es mayor durante los estadios donde la carga viral es elevada y tiende a presentarse de forma más variada por su traslape con enfermedad propia del VIH. Esta revisión se enfoca en las características de presentación de las enfermedades reumáticas en la población con VIH, así como la discusión terapéutica para estos pacientes y el uso de terapia TAR.

Palabras clave: Autoinmunidad, Síndromes de Inmunodeficiencia, VIH-1, inmunidad celular, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

The evolution of antiretroviral therapy has generated a great impact on the survival of patients with HIV infection, producing an increase in the presence of comorbidities not related to AIDS, such as autoimmune diseases. Through an updated search of the information available regarding autoimmune diseases and their presentation in patients with HIV infection, it was found that autoimmune diseases have a higher prevalence in patients with HIV compared to the general population, being reported 9% in retrospective studies. The presentation of autoimmune disease is greater during the stages where the viral load is high and tends to present in a more varied way due to its overlap with HIV-specific disease. This review focuses on the presenting characteristics of rheumatic diseases in the HIV-positive population, as well as the therapeutic discussion for these patients and the use of ART therapy.

Keywords: Autoimmunity, Immunologic Deficiency Syndrome, HIV-1, cellular immunity, Systemic Lupus Erythematosus.

Cómo citar:

González Quesada, A., Badilla Casasola, A., Arroyo Quirós, M. A., & Gutiérrez Castro, D. M. EL El Espectro de Las Enfermedades Autoinmunitarias en la Infección por VIH.: Enfermedades Autoinmunitarias. Revista Ciencia Y Salud, 6(4). Pág. 47-54. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.439>

Recibido: 05/Feb/2022

Aceptado: 06/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



INTRODUCCIÓN

Hace más de 30 años, al inicio de la pandemia, debido a la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), relatar el curso natural de dicha enfermedad fue relativamente rápido y sencillo (1). Primeramente, se estableció la infección aguda por VIH como un síndrome mononucleósico, caracterizado por fiebre, el exantema y síntomas constitucionales, para progresar hacia fase síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) con duración variable (2).

La terapia antirretroviral de alta actividad (TARV) introducida por primera vez en 1996 es el punto clave en el cambio en la historia natural de la infección por HIV e inclusive desde su introducción ha representado un descenso de 30%-60% en la mortalidad asociada al SIDA (3,4).

Es por ello, que las guías actuales recomiendan el inicio de TARV, sin tomar en cuenta conteo basal de CD4 o carga viral y la proposición de extender el TARV hacia un acceso global es la clave hacia la erradicación de la enfermedad, demostrándose en estudios epidemiológicos al comparar tasa de sobrevivencia de pacientes en África, los cuales presentan una sobrevivencia inclusive de al menos un año menor que países desarrollados (1,5,6).

Es ahora el VIH / SIDA una enfermedad crónica, que depende de tratamiento de por vida para mantener bajo control la replicación viral y al extender la sobrevivencia de las personas que viven con esta infección, se presentan los escenarios de efectos metabólicos mediados por la TARV, disfunción mitocondrial y envejecimiento acelerado (7). De la misma forma, se incrementa la prevalencia de enfermedad autoinmune en esta población, reportándose en estudios retrospectivos que un 9% de los pacientes sufre de artritis, espondilo artropatías, lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades autoinmunes (8,9).

Existen diversas hipótesis fisiopatológicas para describir este fenómeno: efecto directo de las partículas virales, enfermedad mediada por inmunocomplejos, desregulación de la interacción linfocito B/T, mimetismo molecular y activación policlonal que favorezca la síntesis de autoanticuerpos, de igual forma el impacto de la TARV al incrementar la inmunocompetencia de un individuo previamente comprometido favorece la respuesta de activación a antígenos anteriormente tolerados como citomegalovirus (CMV), complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) y el surgimiento de fenómenos autoinmunitarios como la enfermedad de Graves, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis (10,11).

Esta paradoja de la autoinmunidad en la inmunodeficiencia es un término acotado por varios autores y en 2002 se propone la clasificación de estadios de autoinmunidad en los pacientes con VIH (4,11,12).

Durante los estadios donde la carga viral es elevada, la presentación de enfermedad autoinmune es mayor; en el declive de la inmunidad (estadio III) las enfermedades presentes son mediadas por CD8 tales como psoriasis y el síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa (DILS).

La infección por VIH es una realidad presente en los distintos niveles de salud, por tanto, la constante formación académica de las profesiones de salubridad permite un impacto en la calidad de vida de los pacientes que presentan esta dicotomía de autoinmunidad e inmunodeficiencia adquirida. De la misma manera, señala la evidencia de posibles terapias inmunomoduladores que reducen carga viral en casos aislados y podría formar parte del tratamiento estándar.

Materiales y Métodos

Se procede a una revisión bibliográfica mediante la búsqueda avanzada en PUBMED, Google Scholar, Cochrane Library, Scielo, MEDLINE, Clinical Key, Scopus, EBSCO, Ovid como bases de datos para información electrónica. Se toma como criterio de inclusión: revisiones publicadas desde el 1989 en adelante con las siguientes palabras claves VIH, autoinmunidad, lupus, SIDA, infección, inmunocompetencia, inmunocompromiso, medicina general, excluyéndose aquellos que no pertenezcan a bases indexadas de búsqueda, cuya población sea menor a los 18 años y se encuentre en situación de embarazo, tomando al final un total de 30 artículos disponibles.

Desarrollo

Enfermedades autoinmunitarias

El impacto de la terapia TARV produjo el cambio de una enfermedad mortal a la cronicidad de la infección por HIV, la restauración inmune podría generar fenómenos de autoinmunidad, así como reacciones paradójicas a antígenos propios, con activación de la síntesis de anticuerpos hasta en un 23% de los pacientes (10). Dentro de la información recopilada se encuentra la relación entre autoinmunidad y un estado desregulado a expensas de la infección por VIH, así como patologías específicas de esta enfermedad tales como el DILS. De tal manera, en el paciente que presente un cuadro de autoinmunidad e infección, no se encuentra justificada la ausencia de inmunosupresión.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Desde 1988, poco menos de 100 casos se han comunicado de infección de VIH en conjunto con LES con una incidencia sorprendentemente baja y reportándose como parte del síndrome de reconstitución inmunitaria (SRI), con una estandarización de incidencia en los estudios de cohorte de 2.59% (13,14,15). Dentro de los posibles factores patogénicos se encuentran la variación genética de las regiones reguladoras de la secuenciación de la tirosin kinasa del linfocito B (BLK), implicando HLA-DRB1, IRF5 y STAT4. BLK presenta la señalización y determina la respuesta celular a la activación del receptor B con su consecuente rol en la producción de IgG policlonal. La integrina alfa X (ITGAX) se encarga de la supresión de diferenciación de la respuesta mediada por celular T helper tipo 17, llevando hacia la inducción de autoinmunidad; cabe mencionar el aparente rol protector de los anticuerpos generados contra VIH en los pacientes con LES, generando autoanticuerpos con reacción cruzada hacia proteínas específicas del virus tales como gp120 y gp41, envoltura viral y permitiendo la neutralización de la infección por VIH (4,14).

La coexistencia de ambas entidades hace dificultoso el diagnóstico, pues la actividad de LES es similar a las manifestaciones primarias o secundarias de infección por VIH; tales como fiebre, artralgia, artritis, mialgia, exantema, linfadenopatía, citopenias y afectación renal, cardiovascular y en sistema nervioso central (SNC) (4). De la misma manera, los hallazgos en laboratorios son prácticamente idénticos, encontrándose anemia, leucopenia, linfopenia e hipergammaglobulinemia y hasta un 23% presenta anticuerpos antinucleares (ANA) y títulos bajos de anti CCP (anticuerpos anti-péptido citrulinado), por lo que se recomienda, en aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de autoinmunidad, el testeo con anticuerpos doble cadena ADN pues se presenta en un 70% de los pacientes con LES y solo un 0.5% de los infectados por HIV (11,16).

A nivel glomerular, la nefritis proliferativa por lupus es rara en los pacientes con infección por VIH, sin embargo, la glomerulonefritis “lupus like” es otra forma de enfermedad glomerular presente en pacientes con VIH, donde las características inmunohistológicas e inmunofluorescentes de la biopsia renal por LES son positivas, sin presentar evidencia analítica de LES. Presenta importantes diferencias respecto a la nefropatía asociada a VIH (HIVAN), ya que a pesar de que ambos originan proteinuria, HIVAN se encuentra caracterizado por focos colapsables de glomeruloesclerosis y formación de micro quistes en los túbulos, mientras la nefritis por LES presenta depósitos subendoteliales de IgG y C3, con una peor progresión en HIVAN (16).

El tratamiento de LES dependerá de la condición individual del paciente, así como la presentación clínica del caso, evidencia de daño SNC es indicación de dosis importantes de prednisona más rituximab, así como ciclofosfamida en nefritis lúpica, en conjunto con el tratamiento antirretroviral desde el inicio de la infección por VIH (4,13).

Artritis inflamatorias

La asociación de VIH con manifestaciones musculoesqueléticas ha sido descrita desde el inicio de la epidemia global por dicha infección. Dentro del espectro de los síndromes articulares se describen la artropatía asociada a VIH, las espondilo artropatías seronegativas, la artritis reumatoidea y el síndrome articular doloroso (16).

La artropatía asociada a VIH ocurre en cualquier estadio de dicha infección, es descrita como una oligoartritis asimétrica, poliartrosis simétrica o monoartritis, siendo la primera variable la más frecuente. De predominio en hombres, usualmente en pequeñas articulaciones de miembros inferiores. Suele presentar una duración menor a seis semanas, sin embargo, existe posibilidad de desarrollo de una artritis crónica erosiva que recuerda una artritis reumatoide. Dentro de los hallazgos radiológicos, existe disminución del espacio articular, erosiones y osteopenia periarticular, también presentan líquido sinovial de predominio inflamatorio, conteo celular de glóbulos blancos de 50 a 2600 células, glucosa normal y ausencia de marcadores serológicos como factor reumatoide (FR), antígeno de HLA B27. De forma llamativa existe evidencia de antígeno p24, ADN HIV e inclusiones tubo reticulares en el líquido sinovial de articulaciones afectadas, lo que apoya la evidencia de afectación directa del virus, por tanto, estas enfermedades reumatológicas presentan una frecuencia mayor en infección por VIH respecto a la población general (11,16). La prevalencia de las manifestaciones articulares en pacientes con infección por VIH varía entre menos del 1% hasta 70%. Dentro una muestra comparativa de 169 pacientes argentinos, ochenta y nueve de ellos seropositivos versus ochenta seronegativas, se encontró la presencia de artralgia en veintiséis versus dos respectivamente y once diagnósticos de artritis reactiva en infectados por VIH contra dos pacientes seronegativos (17).

La revisión de estudios prospectivos y longitudinales ha generado evidencia que sustenta el rol directo de la infección por VIH en el espectro de las espondiloartropatías, clasificadas usualmente como: espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva, espondilitis indiferenciada, artritis psoriásica y la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. Dentro del África subsahariana, surgió un aumento en la prevalencia a pesar de la excepcionalidad del alelo HLA-B27 en dicha población. La presentación clínica frecuente es poliarticular, con formas severas de psoriasis descritas en la literatura. La evolución en pacientes caucásicos suele ser peor, esta información surge de la comparación de dichos pacientes al ser enrollados en un registro posterior a su diagnóstico y seguimiento con cuestionarios estándar, encontrándose diferencias en la funcionalidad de los pacientes africanos en comparación con los caucásicos (16, 18).

Dentro de la artritis psoriásica existe una variedad de presentación, siendo el fenotipo usual una oligoartritis o poliartrosis asimétrica, de predilección en miembros inferiores y poca afectación axial. El desarrollo de una artritis florida poliarticular se evidencia en estados avanzados de VIH. Presenta edema en articulaciones interfalángicas distales, entesitis y la afectación a nivel de piel con los subtipos guttata, psoriasis inversa y eritrodermia suele ser más severa (19).

La espondiloartropatía indiferenciada se suele desarrollar en el espectro de los pacientes con infección por VIH, con manifestaciones clínicas de espondilitis anquilosante, artritis reactiva y artritis psoriásica sin completar criterios diagnósticos. Presenta tendinitis aquiliana, dolor lumbar bajo, dactilitis, fascitis plantar y omalgia, con poca frecuencia de uveítis y afectación del esqueleto axial con sinovitis a nivel de ultrasonido o resonancia magnética (17,20).

La mayoría de los pacientes suele responder a la terapia sintomática convencional, con agentes modificadores de la enfermedad con artritis progresiva, siendo la piedra angular de importancia el inicio de la terapia antirretroviral (9,16).

Artritis reumatoide

La desregulación autoinmune inherente a la infección por VIH predispone a los procesos autoinmunitarios en general, con un estudio demostrando péptido cítrico citrulinado (PCC) hasta un 15% de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH, con niveles disminuyendo con el inicio de TAR, este hallazgo serológico falso positivo y el mimetismo de la artropatía por VIH dificulta el diagnóstico de ambas entidades, dado que la mencionada anteriormente se puede presentar como una poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones (21,22). Existe controversia respecto a si hay remisión de la AR al llegar a un proceso avanzado de infección por VIH, dado que hay coexistencia hasta en severa inmunosupresión (23).

Las drogas modificadoras de las enfermedades (DMARDS) típicamente usadas en el tratamiento de AR son conformadas por la hidroxiclороquina (HCQ), sulfasalazina (SSZ), metrotexato (MTX), leflunomida (LFN), ciclosporina A (CsA) y corticosteroides. Sin embargo, no existen lineamientos principales respecto a los pacientes con VIH y AR, siendo la HCQ y la SSZ la terapia inicial. Dentro de las características importantes está el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de la HCQ, con propiedades in vitro en contra del retrovirus al ingresar al pH endosomal que inhibe la modificación post traslacional de gp120. Existe controversia en los estudios respecto a la afectación de HCQ y el conteo de CD4, siendo indeterminada la evidencia de si aumenta o disminuye el conteo de CD4.

La SSA y su inmunomodulación podrían traducirse en reducir la infectividad de VIH al inhibir el factor nuclear $\kappa\beta$ y en conjunto con el inhibidor de proteasa indinavir in vitro produjo descenso de la infectividad y producción de antígeno p24. Existe la probabilidad de deterioro respecto a AR, sin embargo, en los pequeños estudios de cohorte, la evidencia demuestra buena respuesta, sin afectación a nivel renal, hepático o toxicidad medular, sin demostración de mejoría en conteo de CD4 (16).

El uso de esteroides es efectivo y seguro, sin demostrar aumento en la aceleración de la infección por VIH, la mayor importancia radica en vigilar los posibles efectos adversos tales como osteonecrosis (24).

El ritonavir como inhibidor de citocromo P450 podría generar aumento de la concentración sérica de MTX, CsA y esteroides (16,22,24). Dosis bajas de MTX alteran la exposición de tenofovir (TFV) con cambios modestos sin necesidad de modificación de dosis de terapéutica de TFV (25). La combinación de ciclosporina y efavirenz podría disminuir el efecto de ciclosporina al afectar el metabolismo de la enzima CYP3A4 (22).

Desórdenes tiroideos

Con el inicio de la terapia TARV se documentó un aumento de la incidencia de enfermedad tiroidea con infección por VIH, con una estimación estadística de 7.8% hasta 12.4 %, inclusive en pacientes con respuesta inmunológica, por lo que se plantea la enfermedad tiroidea autoinmune como un síndrome tardío de reconstitución inmune, llamando la atención el descenso a 0% en los estadios avanzados de infección por VIH (9,11).

La enfermedad de Graves es una manifestación de síndrome de reconstitución inmune (SRI) a considerar con el deterioro clínico del paciente posterior al inicio de TARV, con signos y síntomas de hipertiroidismo desarrollados hasta 33 meses después del inicio del TARV. Suele ser precedida por detección de anticuerpos del receptor de TSH. Se presume que la restauración de las células suprimidas es lo que genera la reacción tardía de autoinmunidad y genera el cuadro de diarrea, pérdida de cabello, tremor, pérdida de peso, conjunto de síntomas que deben guiar a la toma de hormonas tiroideas (9,11).

La tiroiditis de Hashimoto ha sido una complicación de SRI reportada, presentan de base un aumento en los títulos de anticuerpo de peroxidasa, generando el cuadro de hipotiroidismo posterior. La toma de pruebas de función tiroidea es imperativa, ya que tanto el efavirenz como la estavudina generan afectación hormonal (9). Por otra parte, otras drogas como la zidovudina y lamivudina no han presentado asociación con el hipotiroidismo, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado el desuso de estavudina (26).

Síndrome antifosfolípido (SAF)

Existe asociación conocida entre los anticuerpos anticardiolipina y la infección por VIH, ocurren hasta en un 49.8% de los pacientes, con prevalencia menor de anticuerpos anti β 2 glicoproteína I en un 5.6%, y dicha presencia se encuentra en pacientes sin eventos trombóticos. No existe evidencia de asociación significativa de conteo de CD4, SAF y TARV y el escenario clínico de afectación por SAF en HIV es poco frecuente, siendo la osteonecrosis cutánea y avascular de hueso las más esperadas (9). El fenómeno de altos títulos de anticuerpos no impresiona ser el factor principal procoagulante, ya que factores extrínsecos como infecciones oportunistas y alteraciones metabólicas post inicio de TARV contribuyen a la causa y estos pacientes cursan con niveles disminuidos de proteína C y S por lo que es un sinergismo hacia los eventos trombóticos (9,11).

Miopatías inflamatorias

La polimiositis asociada al VIH fue descrita por primera vez en 1983, con posteriores reportes durante el paso de los años (12). El espectro de afectación muscular tiene predominio por la infección con VIH tipo 1, y se presenta como un cuadro subagudo, progresivo, proximal de debilidad muscular con elevación de enzima creatina quinasa como presentación inicial. Sin presencia de involucramiento a nivel de piel, así como músculos faciales y extraoculares, con un curso similar respecto a histopatología y clínico similar a pacientes no infectados por VIH (27).

La electromiografía muestra usualmente corta duración, polifásica y con actividad espontánea anormal, sin embargo, el diagnóstico definitivo es con biopsia de tejido muscular encontrándose en la misma la presencia de focos múltiples de inflamación mononuclear, invasión focal de músculo no necrótico con células inflamatorias y fibras basílicas y necróticas difusas. En general el pronóstico es bueno, con similar tratamiento a los pacientes sin infección VIH (27).

La dermatomiositis es caracterizada por miopatía proximal y signos cutáneos, con distintas etiologías, entre ellas como posible desencadenante la infección por VIH. En la infección conjunta con VIH el endotelio de los músculos papilares y las pequeñas arteriolas funciona como señuelo antigénico de la autoinmunidad mediada por complemento; es en este momento que la infección por VIH desencadena la activación policlonal de los linfocitos al realizar mimetismo de antígenos ubicados en endotelio, así como expresión directa de autoantígenos (6). El síndrome de linfocitosis infiltrativo difuso (SLDI) es caracterizado por un agrandamiento de la glándula parótida, así como linfocitosis de CD8 periférica, síndromes sicca lo que en ocasiones se refiere como síndrome Sjögren like. Con una prevalencia de 3-4% en los pacientes VIH, la SLDI ha mostrado decrecimiento de su existencia con el inicio de TARV. Los criterios diagnósticos de la SLDI propuestos son: seropositividad por VIH, engrosamiento de la glándula salival bilateral, xerostomía y demostración histología de infiltración linfocítica de las glándulas salivales y lacrimales en la ausencia de enfermedad granulomatosa y neoplasia. La terapia antirretroviral es la más efectiva contra SLDI, sin embargo, los esteroides podrían ser beneficiosos en presentaciones clínicas más severas como neumonitis, llevándose a necesitar hasta 60 mg cada día de prednisona (9,22).

Vasculitis

Es un fenómeno poco frecuente en población con VIH, con una incidencia reportada en la literatura menor al 1%, con un espectro que incluye la vasculitis sistémica, granulomatosis con poli angeítis, vasculitis asociada

a mieloperoxidasa, vasculitis por IgA y la vasculitis cutánea asociada a virus de hepatitis C (28). Dentro de los mecanismos fisiopatológicos se pueden encontrar: 1) acción directa, producto de daño del endotelio vascular por replicación viral 2) acción indirecta por formación de inmunocomplejos 3) activación inmune aberrante con mantenimiento de la reacción inflamatoria vascular (28,29).

La terapéutica disponible es similar a la de los pacientes seronegativos. Es importante recordar el conteo de CD4 en la terapia inmunosupresora en vista de necesidad de terapia profiláctica contra bacterias u hongos (28,30).

Las principales limitantes respecto a los estudios de HIV en asociación con autoinmunidad, es que son retrospectivos, tipo cohorte y con poblaciones pequeñas generando un nivel de evidencia bajo. De la misma forma, la terapia inmunosupresora se empleaba en la antigüedad sin una pauta terapéutica de antirretroviral de alto impacto, generando condiciones que son diferentes al contexto actual.

Conclusiones

Las enfermedades autoinmunitarias son poco frecuentes en la población con HIV, con una incidencia comparable a la población general mayor y dada la presencia de epifenómenos inmunitarios es necesario el manejo integral de estas patologías.

La presentación clínica es variable, en ocasiones con mayor progresión, haciendo necesario un empleo de terapia inmunosupresora de forma temprana, que modifique el curso de la enfermedad. Es de vital importancia las posibles interacciones de fármacos inmunomoduladores y terapia antirretroviral, y deben ser tomadas en todos los pacientes con desarrollo de ambas patologías. Por último, el empleo de biológicos es seguro y la consideración es un seguimiento de conteo de CD4 en caso de necesidad de terapia profiláctica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*. 2016 Dec;115(6):317-21
2. Krzysztof Bochen, Anna Krasowska, Sylwia Milaniuk, Monika Kulczyńska, Andrzej Prystupa, Grzegorz Dzida. Erythrocyte sedimentation rate – an old marker with new applications. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2011;5(2):50-5.
3. Kristen J Bartlett,1 Ann P Vo,2 Justin Rueckert,3 Christina Wojewoda,3 Elizabeth H Steckel,4 Justin Stinnett-Donnelly, 5 Allen B Repp . Promoting appropriate utilisation of laboratory tests for inflammation at an academic medical centre. *BMJ open qua* [Internet]. February 2020;9. Available from: <http://bmjopenquality.bmj.com/>
4. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vazquez-Temprano N, Tuñez C, Rey D, García-Iglesias C et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: New evidence for an old test. [Internet]. *PubMed.gov*. 2019 [cited 9 November 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441853/>
5. *Clinical Pathology, Truman Medical Center, Kansas City, USA*. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate: Continuing role for erythrocyte sedimentation rate. *Advances in Biological Chemistry*. 2014 Jan;4:5-9.
6. Payán González A, Jurado Orejuela D, Garzón Lancheros L. ¿Son válidos los métodos manuales modificados para determinar la Velocidad de Eritrosedimentación Globular (VSG) en laboratorios clínicos?. *Entramado* [Internet]. 2019 [cited 11 November 2021];16(1):230-238. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/entra/v16n1/2539-0279-entra-16-01-230.pdf>

7. Elaine S Ramsay MAL. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* [Internet]. 2015;100(1):30-5. Available from: <https://ep.bmj.com/content/100/1/30.info>
8. Yucel M, Ihtiyar A, Koseoglu M. The effect of diurnal variation on erythrocyte sedimentation rate. *Turkish Journal of Biochemistry* [Internet]. 2020 [cited 11 November 2021];46(1):59-63. Available from: <https://www-degruyter-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/document/doi/10.1515/tjb-2020-0025/html>
9. Kushner I. Acute phase reactants [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Nov 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=esr%20§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H9&source=machineLearning&selectedTitle=1-150&display_rank=1#
10. Suhad Ali Khazal JMSZ. Erythrocyte Sedimentation Rate Levels Among A Sample of Pregnant Women Attending Health Centers in Erbil-Iraq. *Journal of Education and Practice* [Internet]. 2016;7(20):129-37. Available from: <https://files.eric.ed.gov/fulltext/EJ1109226.pdf>
11. Otero-Castro V, Bonella B, Cristaldo N, Fiorentini F, Giunta D, Massimino B et al. Eritrosedimentación extremadamente elevada en una población de adultos en la ciudad de Buenos Aires. *Revista chilena de infectología*. 2017;34(4):314-318.
12. Guillermo Urquizo Ayala, Raúl Arteaga Coarite, Patricia Chacón Yucra. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Revista Médica la Paz* [Internet]. 2019;25(2). Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582019000200013&script=sci_arttext
13. Hale A, Ricotta D, Freed J. Evaluating the Erythrocyte Sedimentation Rate. *JAMA*. 2019;321(14):1404.
14. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *American Journal of Clinical Pathology*. 2019;153(1):14-29.
15. Daniels L, Tosh P, Fiala J, Schleck C, Mandrekar J, Beckman T. Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rates: Associations With Patients' Diagnoses, Demographic Characteristics, and Comorbidities [Internet]. *PubMed.gov*. 2017 [cited 9 November 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101933/>