VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

# Correlación entre Proteína C Reactiva, conteo leucocitario y VSG en tubo capilar y Wintrobe en inflamación

Correlation between C-reactive protein, leukocyte count, and ESR (capillary tube and Wintrobe methods) in inflammation

Juan Manuel Ek Balam[1], Carlos Adolfo Martínez Solis[2], Marco Antonio Castro Soria[2], Martha Alicia Deveze Alvarez[3]

1 Maestría en Ciencias Farmacéuticas, DCNE, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato
2 Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, DCNE, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato
3 Departamento de Farmacia, DCNE, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato devezem@ugto.mx

## Resumen

La inflamación es una medida propia del organismo para responder ante múltiples procesos patológicos. Cuando estas patologías se transforman en su estado crónico, traen consigo importantes afectaciones en la vida del individuo. En esta revisión se destaca la evaluación de biomarcadores inflamatorios como PCR (Proteína C Reactiva), VSG (Velocidad de Sedimentación Globular) y conteo leucocitario, así como las diferencias en la determinación de VSG mediante tubo de Wintrobe y capilar en una enfermedad de presencia mundial como lo es la Artritis Reumatoide (AR). La AR es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la inflamación sinovial persistente y destrucción de cartílago y hueso. PCR, VSG y conteo leucocitario son biomarcadores utilizados de forma rutinaria en la evaluación clínica de la inflamación. La evidencia demuestra a la PCR como el marcador de fase aguda más sensible para detectar cambios dinámicos en inflamación, posee factor pronóstico para daño estructural y respuesta al tratamiento. Sin embargo, presenta importantes limitaciones en cuanto a su inespecificidad, influencia de comorbilidades, tratamiento con inmunosupresores y presencia de individuos con AR en donde los valores de PCR se detectan como normales. Por su parte, la VSG se sigue utilizando ampliamente debido a su bajo costo y accesibilidad, aunque presenta una mayor cantidad de factores que afectan su especificidad y presenta cambios lentos a la inflamación. El conteo leucocitario es una herramienta económica y reproducible, sin embargo, su sensibilidad como marcador inflamatorio aislado de actividad inflamatoria es limitada, por lo que su mayor utilidad radica cuando se utiliza en conjunto con otros biomarcadores e índices hematológicos derivados. Por sí solos, ningún marcador es completamente confiable, cuando se utilizan de forma con relación a una correcta evaluación clínica es como se puede dar un mejor seguimiento a la enfermedad. Importante a destacar la comparativa metodológica entre VSG con Wintrobe y capilar. Si bien la medición de VSG suele realizarse con Westergren como estándar de oro por el Consejo Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH), el volumen de sangre suele ser relativamente grande. Con la evaluación sobre la correlación entre Wintrobe y capilar, puede evaluarse la utilización del capilar en la práctica rutinaria de laboratorio para enfermedades de tipo inflamatorio, sobre todo cuando el volumen de sangre es una limitante y se desea un ahorro en costes.

**Palabras clave**: PCR, VSG, Leucocitos, Inflamación, Artritis Reumatoide

## Introducción

Los procesos inflamatorios son parte esencial en la respuesta biológica del cuerpo al enfrentarse a variedad de procesos patológicos. Se trata de una respuesta normal en la defensa del organismo, sin embargo, al convertirse en un proceso crónico, puede contribuir a una variedad de enfermedades graves de tipo cardiovascular, diabetes tipo II, artritis, neoplasias, entre otros (Delgado et al., 2024). La evaluación de estos procesos inflamatorios ofrece una importante herramienta en el laboratorio como apoyo en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de diversas enfermedades. El presente trabajo revisa la utilidad de la proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y conteo leucocitario como biomarcadores inflamatorios en artritis reumatoide (AR), además de comparar los métodos de VSG en tubo de Wintrobe y capilar.

La AR es una enfermedad de tipo autoinmune crónica, sistémica e inflamatoria que afecta principalmente articulaciones sinoviales (Mahajan et al., 2025). Se trata de una poliartritis simétrica con afectación de las

articulaciones, que asocia deformación al cartílago. Esta enfermedad tiene mayor prevalencia en mujeres (2-3 veces más que en hombres), con mayor incidencia entre los 35 y 50 años y picos a los 50 y 75 años (Martín & Ruiz, 2025). Se estima una afectación aproximadamente entre 0.3 y 1.2 % de la población mundial, variando entre países y etnias (Miguel-Lavariega et al., 2023).

Algunas características de la enfermedad son la sinovitis prolongada, inflamación sistémica y aparición de autoanticuerpos como factor reumatoide (FR). El dolor articular simétrico, rigidez, edema y limitación funcional son manifestaciones habituales de la AR. Se han asociado una variedad de factores de riesgo a la AR, dentro de los que se pueden mencionar factores de tipo ambiental e incluso relacionados con el estilo de vida (Jahid et al., 2023). Adicionalmente, las características genéticas de cada individuo pueden afectar en la aparición de la enfermedad.

La inflamación y lesiones se ven provocadas por citosinas proinflamatorias como (TNF-$\alpha$) e interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) producidas como resultado de una respuesta inmunológica. Así mismo, la degeneración progresiva debido a la inflamación sinovial trae consigo un aumento de autoanticuerpos (Mahajan et al., 2025).

Una detección temprana de la enfermedad puede aumentar la esperanza de vida de las personas que padecen esta enfermedad, dado que su pronóstico a largo plazo cambia si se abordan los problemas antes de que el daño articular sea irreversible. Se informa que la esperanza de vida reduce 3 a 12 años por acción de la AR (Jahid et al., 2023). En este contexto, la evaluación conjunta de PCR, VSG y conteo leucocitario constituyen un apoyo importante para valorar la actividad inflamatorio en AR. Además, estos biomarcadores permiten comprender la respuesta inflamatoria presente en otras enfermedades sistémicas.

## Uso e importancia de biomarcadores inflamatorios

Como se mencionó, la AR es una enfermedad de tipo autoinmune: se trata de una respuesta anómala dirigida contra articulaciones sinoviales. La autoinmunidad juega un papel crucial en el origen, progresión y el estado crónico además se asocia principalmente con la expresión de los autoanticuerpos como el FR y los anticuerpos cíclicos citrulinados (García, 2018).

Así mismo, la inflamación sinovial crónica es causada por dicha respuesta inmune producida por la acción de los autoanticuerpos, los cuales estimulan la producción de TNF-$\alpha$, IL-1 e IL-6. Los efectos de la liberación de las interleucinas proinflamatorias desencadenan en la destrucción de cartílago y hueso (Mahajan et al., 2025; García, 2018).

El resultado de la cadena inflamatoria propicia algunos biomarcadores de utilidad en el diagnóstico de AR. La IL-6 origina la formación de PCR. Por su parte, la velocidad de VSG se usa para medir el nivel de inflamación refleja el aumento de las proteínas plasmáticas de fase aguda.

Para el diagnóstico de los pacientes con AR, los criterios del Colegio Americano de Reumatología son los más utilizados (Aletaha, 2010). Dentro de los criterios de clasificación pueden verse reactantes de fase aguda. La elevación de PCR y VSG son criterios que forman parte del diagnóstico de la AR.

A pesar de que el conteo leucocitario no se encuentre como criterio determinante para el Colegio Americano de Reumatología, estudios han demostrado la relación de la etapa de la enfermedad con este biomarcador. Se trata de un parámetro que valora la inflamación sistémica general. Su aumento puede deberse tanto a factores propios de AR como a estrés fisiológico o tratamiento con corticosteroides (Sullivan et al., 2025). Enfatizando en los neutrófilos, se ha demostrado una importante relación con daño articular, manifestándose como neutrofilia. (Wright et al., 2021).

### VSG: Uso como marcador

La VSG ha sido el marcador más utilizado en AR (Jahid et al., 2023). Se trata de un biomarcador tradicional indirecto e inespecífico de inflamación que mide la distancia que sedimentan los eritrocitos en un periodo

determinado, generalmente una hora, además refleja el nivel de proteínas plasmáticas en sangre, especialmente fibrinógeno (Romero, 2002; Lapić et al., 2020). Su fundamento fisiopatológico se relaciona con la agregación eritrocitaria: cuando aumentan proteínas plasmáticas de fase aguda, incluido el fibrinógeno, disminuye la repulsión entre eritrocitos, se favorece la formación de agregados y la sedimentación ocurre más rápido (Lapić et al., 2020). En la AR, la inflamación crónica favorece la producción de reactantes de fase aguda, incluido el fibrinógeno, lo que puede elevar la VSG y reflejar actividad inflamatoria sistémica (Shapiro, 2021).

El valor de VSG puede medirse a partir de distintas técnicas: Westergren, Wintrobe o capilar según sea conveniente para el laboratorio, investigadores y pacientes, se aplicará una u otra técnica (Lapić et al., 2020). Aunque en este caso específico, el punto central será la comparación entre los métodos Wintrobe y capilar. Si bien la medición por Westergren, es recomendada como el método de referencia estándar de oro por el Consejo Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH) debido a su fiabilidad, reproducibilidad, sensibilidad, simpleza y por proporcionar múltiples ventajas, tiene la limitante de requerir de un volumen de sangre relativamente grande (Hashemi et al., 2015; Kratz et al., 2017)..

### Wintrobe *vs* capilar

Si bien la principal diferencia entre ambas es el volumen requerido de la muestra, estudios en los que se comparan ambos métodos han demostrado una correlación aceptable en la mayoría de los rangos de la VSG. Varela & Sierra (2009) realizaron un estudio donde compararon la VSG demuestras de pacientes pediátricos hospitalizados por problemas infecciosos y no infecciosos empleando el método de Wintrobe y el capilar sin heparina y obtuvieron una correlación considerada buena (r = 0.76).

Además de este estudio, diversos trabajos han señalado que el método capilar constituye una alternativa útil para la determinación de la VSG cuando el volumen de muestra representa una limitación importante, particularmente en pacientes pediátricos, neonatos o en aquellos que requieren determinaciones seriadas. Su principal ventaja radica en que requiere una cantidad considerablemente menor de sangre en comparación con los métodos convencionales, lo que disminuye la invasividad del procedimiento, facilita la obtención de la muestra y favorece su aplicación en laboratorios con recursos limitados o en situaciones donde la extracción de sangre venosa resulta complicada (Hashemi et al., 2015; Kratz et al., 2017). Asimismo, al compartir el mismo principio de sedimentación eritrocitaria, el método capilar ha demostrado una adecuada concordancia con los métodos convencionales para la evaluación de procesos inflamatorios, respaldando su utilidad como herramienta diagnóstica complementaria (Varela & Sierra, 2009; Kratz et al., 2017).

No obstante, ambos procedimientos presentan diferencias metodológicas que pueden influir en los resultados obtenidos. El método de Wintrobe utiliza sangre venosa anticoagulada y un tubo estandarizado, mientras que el método capilar emplea una menor cantidad de muestra obtenida mediante punción capilar. Factores preanalíticos como el llenado adecuado del tubo, la presencia de burbujas de aire, la temperatura de procesamiento, el tiempo transcurrido entre la toma y el análisis, así como pequeñas variaciones en las dimensiones del capilar, pueden modificar la velocidad de sedimentación y generar discrepancias entre ambos métodos (Kratz et al., 2017). En consecuencia, aunque la evidencia disponible respalda una buena correlación entre ambas técnicas, la concordancia tiende a disminuir cuando la VSG presenta valores elevados, por lo que sus resultados no deben considerarse completamente intercambiables. Por ello, la selección del método debe realizarse considerando las características del paciente, los recursos disponibles y el contexto clínico, procurando mantener la misma metodología durante el seguimiento para minimizar la variabilidad analítica y facilitar la interpretación de los cambios observados (Hashemi et al., 2015; Kratz et al., 2017).

## Influencia de componentes plasmáticos en la VSG

El fibrinógeno es uno de los componentes plasmáticos que más influye en la VSG, debido a que favorece la agregación eritrocitaria y acelera la sedimentación (Lapić et al., 2020). En pacientes con AR, el fibrinógeno puede reflejar la respuesta de fase aguda y relacionarse con la actividad inflamatoria sistémica (Shapiro, 2021). Otras proteínas plasmáticas, como inmunoglobulinas y proteínas de fase aguda, también pueden modificar la sedimentación al alterar la interacción entre eritrocitos (Lapić et al., 2020).

## Ventajas

La VSG tiene como ventajas su bajo costo, disponibilidad amplia y utilidad como apoyo para identificar o seguir procesos inflamatorios sistémicos (Lapić et al., 2020). En AR puede aportar información complementaria sobre actividad inflamatoria, especialmente cuando se interpreta junto con PCR, exploración clínica y escalas de actividad de la enfermedad (Shapiro, 2021).

## Limitaciones

A pesar de la practicidad clínica en la aplicación de la medición de VSG cuenta con ciertas limitaciones, la principal se relaciona con los niveles de VSG responden lentamente a estímulos inflamatorios (Romero, 2002; Kushner, 1991). Debido a que en la práctica clínica se necesita la detección oportuna de enfermedades como la AR para un tratamiento temprano y diagnóstico eficaz, puede no ser la prueba más adecuada antes estas circunstancias. Otra de sus limitaciones puede verse en la inespecificidad. Al aumentar la VSG por proteínas plasmáticas, puede decirse que cualquier proceso que produzca un aumento de la sedimentación globular provocaría la alteración de los valores. Dentro de los procesos que puede afectar el valor de VSG se encuentran los siguientes: embarazo, diabetes, insuficiencia renal en fase terminal, insuficiencia coronaria, anemias macrocíticas, neoplasias, otras enfermedades inflamatorias y diversas condiciones no inflamatorias, incluso puede aumentar por factores fisiológicos o clínicos como edad avanzada, sexo femenino, por lo que siempre debe interpretarse junto con la clínica y otros marcadores como la PCR (Lapić et al., 2020).

En el caso contrario la VSG también puede disminuir o alterarse por policitemia, cambios en la forma o tamaño de los eritrocitos, microcitosis, esferocitosis u otras alteraciones eritrocitarias que dificultan la formación de agregados. Además, existen factores técnicos que afectan el resultado, como el tiempo entre la toma y el procesamiento de la muestra, la temperatura, la inclinación del tubo y errores en la proporción sangre-anticoagulante (Lapić et al., 2020).

## PCR: Un marcador más sensible que la VSG

Como medida para superar algunas de las limitaciones presentadas por la VSG, la PCR ha sido un marcador utilizado para medir la actividad inflamatoria en la AR e incluso se ha demostrado una mayor eficacia de la PCR sobre la VSG como marcador inflamatorio (Crowson et al., 2009).

La PCR es una proteína plasmática perteneciente a la familia de las pentraxinas. La forma pentamérica nativa inicial, soluble en suero, es la utilizada comúnmente en el diagnóstico clínico. Se sintetiza principalmente en el hígado como respuesta inflamatoria (Zhou et al., 2024). La señal de estímulo más importante es por acción de la citocina IL-6 y, en menor medida, por IL-1, IL-17 y TNF-. Tanto IL-6 como IL-1, controlan la expresión del gen PCR a través de factores de transcripción fundamentales para la producción de PCR (Mouliou, 2023). La inflamación sinovial crónica, asociada comúnmente a la AR y causada por autoanticuerpos y complejos inmunes, fomenta la producción de citosinas proinflamatorias, las cuales estimulan la síntesis hepática de PCR como respuesta de la fase aguda (Mahajan et al., 2025).

Tanto la VSG como la PCR responden a la actividad de citosinas asociadas a la inflamación, como la IL-6 (Simón-Campos & Padilla- Hernández, 2021), la PCR ha demostrado una menor influencia ante factores externos. Además, la VSG incluye una especificidad y sensibilidad moderada, reproducibilidad baja a moderada y control de calidad deficiente en comparación con la PCR. Otro de los aspectos a evaluar en la AR, se trata de una detección temprana, rápida y completa. Dado que la VSG cuenta con una respuesta lenta ante inflamación, es que se ha preferido el uso de la PCR. (Siemons et al., 2014).

## Sensibilidad y valores anormales de PCR en AR

En adultos sanos se estima una concentración normal de PCR variante entre 0.8 mg/L y 3.0 mg/L; sin embargo, se han llegado a demostrar niveles elevados de hasta 10 mg/L de PCR en adultos sanos. Los títulos séricos de PCR pueden aumentar rápidamente de 6-12 h tras la estimulación inicial, elevándose hasta 1000 veces o más dentro de 24-72 h, con una vida media de 19 h (Mouliou, 2023). Las concentraciones séricas aumentan por encima de 5 mg/L en horas y alcanzan su pico alrededor de las 48 h. Los niveles de PCR pueden diferir de acuerdo con edad, sexo, embarazo entre otros (Pepys & Hirschfield, 2003). Niveles elevados

de PCR tienen asociación directa con una mayor actividad de AR según los componentes principales del puntaje del Índice de Actividad de la Enfermedad en 28 articulaciones (DAS 28). Los niveles de PCR en pacientes con AR se encuentran persistentemente elevados, con niveles >20 mg/L. Cabe destacar que no es un valor constante para AR ya que pacientes con AR activa han llegado a mostrar valores normales, debido a esto, debe evaluarse en el contexto de otras medidas. Niveles de grasa corporal, hormonas femeninas, calidad de dieta, estrés han demostrado influencia en pacientes con AR (Pope & Choy, 2021). Aspectos asociados a la enfermedad con el recuento de articulaciones hinchadas, rigidez matutina, fatiga y dolor, también se han asociado con valores elevados de PCR (Pope & Choy, 2021).

**Ventajas de la PCR**

La determinación de PCR para el apoyo en el diagnóstico de AR ha demostrado ciertas ventajas entre ellas la utilidad de los niveles de PCR que cumplen como factor predictivo de la enfermedad en etapa temprana, moderada y severa (Pope & Choy, 2021). En adición a ello, es una prueba simple, validada, reproducible que, en comparación con la VSG, ahorra tiempo, trabajo y costes (Pepys & Hirschfield, 2003). De acuerdo con un estudio de correlación entre la VSG y PCR, se encontró mayor variabilidad clínica no correspondiente a la fase aguda de AR en su medición con VSG (Wolfe, 1997).

En un estudio realizado por Bay- Jensen et al., (2019) se evaluó el uso de metabolitos tisulares del colágeno y PCR en la predicción de la progresión estructural de AR. Los autores observaron que niveles elevados de PCR al inicio del estudio se asociaron con mayor riesgo de progresión radiográfica moderada y rápida de la enfermedad. Estos hallazgos evidencian la capacidad de la PCR como marcador pronóstico para identificar pacientes con mayor riesgo de progresión estructural. Un estudio adicional para evaluar la predicción del daño radiográfico en pacientes con artritis reumatoide temprana (Jansen et al., 2001) realizó el seguimiento a pacientes con AR al cabo de un año. Los factores predictivos de la enfermedad se evaluaron según las quejas, rigidez matutina, DAS-28 y, entre otros, PCR. Los pacientes con duración de síntomas de más de 34 semanas presentaron daño articular radiográfico significativamente mayor al diagnóstico con los pacientes de duración más corta, mostrando una correlación del daño radiográfico con niveles altos de PCR.

Abdelhafiz et al., (2022) en una revisión sistemática, sobre biomarcadores en AR, encontraron el factor predictivo de la enfermedad cuando se utilizan Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la enfermedad Sintéticos Convencionales (FAMEs), tratamiento angular para AR (Padjen et al., 2020). Concentraciones basales de PCR superiores a 7.1 mg/L se asociaron con una respuesta desfavorable al tratamiento. Estos hallazgos no solo justifican la PCR como biomarcador inflamatorio, sino como monitoreo y predicción de la enfermedad en respuesta a los (FAMEs).

Las guías de la Provincia de Columbia Británica (Canadá) indican explícitamente que: la PCR es la prueba preferida para investigar estados inflamatorios porque responde más rápidamente, es más específica y presenta menos resultados falsos positivos y falsos negativos que la VSG. Si bien no se establece una relación directa con AR, sí hace énfasis en su efectividad al momento de la evaluación de enfermedades con estado inflamatorio. Según se mencionó en el apartado anterior los títulos séricos de PCR pueden aumentar rápidamente de 6-12 h tras la estimulación inicial, por otro lado, la VSG tarda 24-48 h en elevarse y la normalización de una VSG elevada una vez que se ha producido una respuesta inmunológica puede tardar semanas a meses (Harrison, 2015).

## Limitaciones de la PCR

Según se ha discutido, la PCR constituye una proteína de fase aguda sintetizada como parte de la respuesta inflamatoria del huésped frente a diversos estímulos infecciosos y no infecciosos, llevando a un aumento no específico propio de AR (Pope & Choy, 2021). Los valores de PCR se ven aumentados por patógenos como bacterias, hongos, parásitos, traumatismos, cáncer progresivo; además de factores no patogénicos como la edad, sexo, tabaquismo, peso, niveles de lípidos y presión arterial (Sproston & Ashworth, 2018). La influencia en los niveles de PCR provocada por factores ajenos a la propia AR es que propician una disminución en su especificidad clínica.

Sobre la propia línea de influencia directa en afecciones que alteran los niveles de PCR se encuentra una variedad de comorbilidades. Muchas de ellas tienen efecto sobre los niveles de PCR en pacientes con AR,

algunas de ellas incluyen enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, diabetes, enfermedades pulmonares, infecciones y depresión. Debido a que estas condiciones también se asocian con un incremento en la respuesta inflamatoria sistémica, los niveles elevados de PCR no siempre reflejan exclusivamente la actividad de AR. En consecuencia, la utilización del biomarcador debe realizarse evaluando parte del contexto clínico del paciente (Pope & Choy, 2021).

Dado que existen casos de pacientes donde se reportan niveles normales de PCR, aún con AR activa, no debe emplearse como único marcador para evaluar la actividad de la enfermedad. En la práctica clínica, no puede ser establecido como medida rutinaria en AR debido a la proporción de pacientes tratados que experimentan brotes en su AR aún con niveles normales de PCR (Orr et al., 2018). Debido a los criterios de exclusión para pacientes con AR con niveles específicos de PCR es que algunos pacientes con AR activan son comúnmente excluidos en los ensayos clínicos (Pope & Choy, 2021).

El tratamiento farmacológico para la AR también presenta importantes limitaciones al detectar niveles elevados de PCR. Según se reduce la inflamación sistémica por acción del tratamiento, los niveles de PCR también se ven disminuidos, dependiendo de la clase de medicamento y mecanismo de acción, el grado de reducción será diferente (Pope & Choy, 2021). Uno de los tratamientos más utilizados para la AR son los inhibidores de IL-6. El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo humanizado contra el receptor de IL-6. Tras el tratamiento con TCZ, los marcadores inflamatorios como PCR se normalizan rápidamente. Sin embargo, los síntomas mejoran de forma gradual. La rápida normalización de PCR tras el tratamiento con TCZ puede sobreestimar el grado de control inflamatorio, ya que algunos pacientes continúan presentando actividad clínica residual (Ogata et al., 2019). Las terapias dirigidas contra IL-6 y, en menor medida aquellas que reducen la producción de IL-6 de forma indirecta, pueden disminuir la PCR (Orr et al., 2018).

La influencia genética sobre el biomarcador es una de las problemáticas a las que no se les ha otorgado el suficiente enfoque. Rhodes y col., (2010) realizaron un estudio con la técnica genética tagSNP para capturar variaciones comunes en el locus PCR tanto a nivel poblacional como individual. Los investigadores encontraron una fuerte correlación entre variaciones genéticas comunes y la PCR en fase aguda. Se encontró un cambio aproximado de 3.5 veces en la PCR separada en las dos variantes comunes. Las variaciones genéticas tienen amplia influencia sobre la interpretación clínica. Un aumento o disminución de valores de PCR trae consigo evidencia para el diagnóstico clínico y posible modificación o implementación de tratamiento farmacológico no necesario. Esta perspectiva ayuda a entender la complementariedad con biomarcadores adicionales que reduzcan la posibilidad de interpretaciones erróneas por influencias que, en este caso, son de tipo genéticas que no son tomadas comúnmente en cuenta.

## Conteo leucocitario: Un marcador complementario

Aunque el conteo leucocitario no se encuentre como parámetro de importancia para el Colegio Americano de Reumatología, se ha demostrado relevancia con su actividad en AR. En la AR, el conteo leucocitario se relaciona con el equilibrio entre la producción medular, movilización de leucocitos a sangre periférica, migración a tejido sinovial inflamado y efecto de infecciones o tratamientos (Masoumi et al., 2024).

## Respuesta de neutrófilos en AR

Los neutrófilos participan de manera importante en la inflamación articular de la AR (Fresneda Alarcon et al., 2021). En el líquido sinovial pueden encontrarse en grandes cantidades y presentar un fenotipo activado, capaz de liberar enzimas proteolíticas, especies reactivas de oxígeno, citocinas, quimiocinas y redes extracelulares de neutrófilos (NETs) (Wright et al., 2021). Estos mecanismos favorecen el reclutamiento de más células inflamatorias, mantienen la inflamación local y contribuyen al daño del cartílago y el hueso (Wright et al., 2021). Es importante precisar que el aumento de neutrófilos en líquido sinovial no implica necesariamente un aumento proporcional en sangre periférica; además, no se reportan como “neutrófilos en suero”, ya que el suero no contiene células, sino como neutrófilos en sangre periférica. La sangre puede mostrar neutrofilia en algunos pacientes, sobre todo si hay inflamación sistémica, infección o uso de corticosteroides, pero la acumulación sinovial refleja principalmente reclutamiento y activación local dentro de la articulación (Sullivan et al., 2025; Wright et al., 2021).

## Leucocitosis y leucopenia

La leucocitosis corresponde a un parámetro cuantitativo del conteo leucocitario definido como un aumento total en el número de leucocitos en sangre periférica dicho aumento puede presentarse cuando existe inflamación sistémica activa, infección concomitante o uso de corticosteroides, principalmente por incremento de neutrófilos (Sullivan et al., 2025). Los neutrófilos también participan activamente en la inflamación articular por AR2. El efecto contrario, la leucopenia, puede presentarse por toxicidad hematológica de algunos fármacos modificadores de la enfermedad, supresión medular o complicaciones como neutropenia asociada a AR (Hamed et al., 2022).

Derivado de estos dos fenómenos fisiológicos, el conteo total de leucocitos no se considera un biomarcador específico de actividad reumatoide, sino un dato complementario que debe interpretarse junto con la clínica, la PCR, los autoanticuerpos y el resto de la citometría hemática (Shapiro, 2021).

En AR puede aparecer en pacientes con mayor actividad inflamatoria, pero también por causas no propias de la enfermedad, como infección, estrés fisiológico o tratamiento con corticosteroides (Masoumi et al., 2024). En pacientes hospitalizados sin infección, malignidad o inmunosupresión, se ha observado que el uso de corticosteroides puede elevar el conteo leucocitario dentro de las primeras 48 h, por lo que este tratamiento puede influir en la interpretación del resultado (Sullivan et al., 2025). Por esta razón, una leucocitosis en un paciente con AR no debe interpretarse automáticamente como actividad reumatoide: primero debe correlacionarse con síntomas, exploración física, PCR y, cuando sea necesario, descartar infección u otra causa secundaria (Sullivan et al., 2025).

## Ventajas y limitaciones

El conteo leucocitario tiene como ventajas su bajo costo, disponibilidad amplia y utilidad para detectar alteraciones hematológicas generales (Masoumi et al., 2024). Puede orientar hacia inflamación sistémica, infección, neutrofilia inducida por esteroides o citopenias secundarias a tratamiento (Hamed et al., 2022; Sullivan et al., 2025). Su principal limitación es la baja especificidad: un aumento o disminución de leucocitos no confirma ni descarta actividad de la AR por sí solo (Shapiro, 2021). Además, puede modificarse por medicamentos, infecciones, tabaquismo, estrés, comorbilidades y variaciones fisiológicas (Masoumi et al., 2024). Por ello, en AR debe utilizarse como marcador complementario y no como indicador aislado de actividad inflamatoria (Shapiro, 2021).

## Comparación metodológica

Para poder emplear los biomarcadores anteriormente mencionados como parámetros de inflamación en la AR, estos deben compartir ciertas características como la accesibilidad y reproducibilidad. Sin embargo, es importante mencionar que entre estos suelen presentarse diferencias en cuanto a precisión, sensibilidad, reproducibilidad y costos.

La PCR se considera uno de los marcadores más sensibles para detectar inflamación sistémica activa debido a su rápida respuesta a los cambios en la concentración de citocinas proinflamatorias (Sonawane & Nimse, 2017). Incluso se estableció su variante analítica, la PCR ultrasensible cuya principal diferencia se basa en los métodos analíticos empleados de mayor sensibilidad capaces de detectar concentraciones muy bajas de PCR, incluyendo rangos por debajo de 1 mg/L, sin embargo, debido a estas características el costo suele ser más elevado que la PCR convencional (Li et al., 2019; Gough et al., 2024). Además, los métodos automatizados de inmunoturbidimetría y nefelometría ofrecen una alta precisión analítica y baja variabilidad de resultados entre laboratorios, favoreciendo así una alta reproducibilidad de los resultados (Guisande et al., 2003; Algarra et al., 2013). Sin embargo, el costo por cuantificación suele ser superior respecto al costo del conteo leucocitario y VSG debido al uso de reactivos específicos y equipamiento automatizado (Algarra et al., 2013; Grimaldo & Arvizu, 2025).

La VSG continúa siendo una de las pruebas de laboratorio más utilizadas para evaluar la presencia de inflamación sistémica debido a su bajo costo y simplicidad técnica. Sin embargo, la evidencia reciente indica

que su rendimiento diagnóstico es inferior al de biomarcadores más complejos como la PCR (Grimaldo & Arvizu, 2025). Así mismo presenta una menor sensibilidad y especificidad en la mayoría de los casos clínicos relacionados con la inflamación, pero mantiene utilidad como prueba complementaria y en escenarios donde el acceso a métodos más avanzados es limitado (Flórez-Suárez & Quintana-López, 2023).

Por otra parte, el conteo leucocitario suele ser de bajo costo y presenta una excelente precisión y reproducibilidad técnica pero su sensibilidad para reflejar la actividad inflamatoria de la AR puede ser limitada debido a que ciertos factores como alteraciones hematológicas ajenas a la AR pueden modificar el recuento celular lo cual reduce su especificidad como marcador aislado de la inflamación (Taha et al., 2022; Masoumi et al., 2024).

Visto desde la perspectiva económica la VSG y el conteo leucocitario se consideran pruebas de muy bajo costo, requieren equipamiento básico y presentan una elevada accesibilidad contrario a la PCR, que, aunque también es relativamente económica, requiere de métodos automatizados y reactivos inmunológicos específicos (Orr et al., 2018). En conjunto de estos tres biomarcadores se puede destacar lo siguiente: la PCR presenta la mayor precisión analítica y la mejor capacidad para monitorizar cambios dinámicos de la inflamación en la AR, mientras que la VSG ofrece una buena sensibilidad para la inflamación crónica, aunque con menor especificidad y mayor susceptibilidad a factores de confusión (Masoumi et al., 2024). Por su parte, el conteo leucocitario y los índices derivados de la citometría hemática constituyen herramientas económicas y reproducibles, pero con una sensibilidad y especificidad inferiores a las de los reactantes de fase aguda clásicos para la detección de AR (Mangoni & Zinellu, 2024). Por lo tanto, se puede inferir que, ningún biomarcador por sí solo refleja completamente la complejidad inflamatoria de la AR, por lo que la utilización combinada de estos parámetros continúa siendo la estrategia más apropiada para la valoración integral del desarrollo de la enfermedad.

En la Tabla 1 se presenta de forma general la comparativa de los tres biomarcadores comúnmente utilizados en el diagnóstico y monitoreo de la AR.

**Tabla 1.** Cuadro comparativo de los biomarcadores PCR, VSG y conteo leucocitario comúnmente utilizados en el diagnóstico y monitoreo de la AR

| Característica | PCR | VSG | Conteo leucocitario |
|---|---|---|---|
| Fundamento | Proteína de fase aguda sintetizada por el hígado inducida por IL-6 | Sedimentación eritrocitaria influenciada por proteínas plasmáticas | Recuento total de leucocitos mediante analizador hematológico |
| Método analítico | Inmunoturbidimetría, nefelometría, inmunoensayo | Wintrobe, Westergren o método capilar | Citometría hematológica automatizada |
| Muestra | Suero o plasma | Sangre total con anticoagulante | Sangre total con EDTA |
| Tiempo de respuesta biológica | 6–12 h | 24–48 h | Variable |
| Sensibilidad para detectar inflamación | Alta | Moderada | Baja–moderada |
| Precisión analítica | Alta | Moderada | Muy alta |
| Reproducibilidad | Alta | Moderada–alta | Muy alta |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Automatización | Completa | Limitada | Completa |
| Factores que afectan el resultado | Infecciones, obesidad, tabaquismo, edad, tratamiento anti-IL-6 | Edad, embarazo, anemia, fibrinógeno, inmunoglobulinas, alteraciones eritrocitarias | Infecciones, corticosteroides, estrés, enfermedades hematológicas |
| Tiempo de análisis | 5–20 min | ~60 min | 2–5 min |
| Costo relativo | Medio | Bajo | Bajo |
| Principal utilidad clínica | Monitoreo de inflamación activa y respuesta terapéutica | Valoración de inflamación crónica y seguimiento | Información complementaria sobre inflamación sistémica y complicaciones hematológicas |
| Principal limitación | Elevación inespecífica en múltiples enfermedades. | Baja especificidad y respuesta lenta | Escasa utilidad como marcador aislado de actividad de AR |

**Correlación entre VSG, PCR y conteo leucocitario**

La inflamación es el principal factor contribuyente en la mortalidad y morbilidad en AR. Como se ha mencionado, marcadores que miden la actividad de la inflamación como la PCR y VSG constituyen los reactantes de fase aguda más utilizados y aportan información complementaria durante la evaluación de AR. Efectos propios de la inflamación crónica y desregulación inmunitaria derivan en la respuesta del sistema hematopoyético. Las células inmunitarias, incluidos linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas, desempeñan importantes funciones en la inflamación. La alteración en la cantidad y proporción de estas células inmunitarias brindan importante información sobre el estado inflamatorio del paciente (Masoumi et al., 2024) Con la adecuada relación entre la proporción de células inmunitarias (leucocitos), PCR y VSG se puede aportar información complementaria para la evaluación clínica.

La evidencia sobre la relación conjunta entre VSG, PCR y conteo leucocitario es realmente escasa. Dentro de los estudios que se tienen, destaca el de Kim et al., (2020) en donde se estudiaron biomarcadores rutinarios como VSG, PCR y conteo leucocitario en pacientes no tratados con trastornos reumáticos sistémicos (TRS). Dentro de los TRS se puede destacar la aparición de AR. Como se ha venido evidenciando se encontró clara relación de PCR y VSG al diferenciar afecciones no inflamatorias, Sin embargo, los valores de leucocitos parecieran evidenciar el efecto contrario a lo que se esperaría en una enfermedad de tipo inflamatoria. La leucocitosis se encontró solo en el 27 % de los pacientes con AR activa, lo que evidencia la limitada sensibilidad del conteo leucocitario como marcador aislado de inflamación. Estos resultados sugieren que cada biomarcador aporta información complementaria y que su interpretación debe realizarse de manera integrada con la evaluación clínica del paciente, en lugar de utilizarse de forma independiente.

Aunque el conteo leucocitario total ha demostrado sensibilidad limitada, un estudio llevado a cabo en el hospital Sahid Behesti, Qom, Irán, evaluó marcadores hematológicos; proporción plaquetas-linfocitos (RPL), proporción linfocitos- monocitos (RLM) y proporción neutrófilos-linfocitos (RNL) y estableció su correlación con biomarcadores como VSG y PCR. En dicho estudió se demostró correlación positiva entre RNL, DAS-28 y VSG indicándolo como un marcador de utilidad en la actividad de la enfermedad e inflamación en AR (Remalente et al., 2020). Por su parte, RPL demostró correlación tanto con VSG como con PCR. RLM se correlacionó negativamente con PCR. Asimismo, el análisis ROC identificó la VSG, PCR, RNL y RPL como biomarcadores para diferenciar la actividad de AR (Masuomi et al., 2024). En el estudio se destacó el potencial específico de marcadores como NLR y PLR como medidas para evaluar la actividad en paciente con AR.

En un estudio realizado por Kuvandik et al., (2007) evaluaron marcadores inflamatorios como determinantes de mortalidad en unidad de cuidados intensivos. Si bien, no se estableció relación directa con AR, se tiene un panorama general de algunas enfermedades que alteran valores de los biomarcadores ya mencionados. De un total de 123 pacientes, con rango de 26-98 años, 81 pacientes fallecieron durante hospitalización. Las principales causas de hospitalización se categorizaron como hemorragia gastrointestinal, sepsis, insuficiencia renal aguda y crónica, malignidad, cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar diabético, enfermedad multisistémica y otros trastornos. Los resultados demostraron niveles medios de PCR, VSG y conteo de leucocitos más alto en grupo de no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes.

## Conclusión

La artritis reumatoide representa un desafío diagnóstico y terapéutico debido a la complejidad de los mecanismos inmunológicos e inflamatorios involucrados en su desarrollo. En este contexto, los biomarcadores inflamatorios constituyen herramientas fundamentales para complementar la evaluación clínica, ya que permiten estimar la actividad de la enfermedad, apoyar el diagnóstico y contribuir al seguimiento de la respuesta al tratamiento. No obstante, la evidencia analizada demuestra que ningún biomarcador posee, por sí mismo, la sensibilidad y especificidad suficientes para reflejar de manera integral la actividad inflamatoria característica de la artritis reumatoide.

Entre los biomarcadores revisados, la PCR destacó por presentar el mejor desempeño analítico y clínico, debido a su rápida respuesta frente al estímulo inflamatorio, elevada reproducibilidad y mayor sensibilidad para detectar cambios en la actividad de la enfermedad. Estas características la convierten en el reactante de fase aguda de mayor utilidad para el monitoreo de la inflamación y la evaluación de la respuesta terapéutica. Sin embargo, su interpretación debe realizarse con cautela, ya que diversas condiciones infecciosas, metabólicas, cardiovasculares y algunos tratamientos biológicos pueden modificar sus concentraciones independientemente de la actividad reumatoide.

Por otra parte, la velocidad de sedimentación globular continúa siendo una prueba ampliamente utilizada por su bajo costo, disponibilidad y facilidad de implementación. Aunque su sensibilidad y especificidad son inferiores a las de la PCR y sus resultados pueden verse influenciados por múltiples factores fisiológicos, hematológicos y técnicos, mantiene un valor clínico importante como marcador complementario, especialmente en escenarios donde los recursos diagnósticos son limitados o cuando se requiere valorar procesos inflamatorios persistentes.

Respecto al conteo leucocitario, la evidencia indica que su utilidad como marcador aislado de actividad inflamatoria en artritis reumatoide es limitada, debido a la influencia de infecciones, tratamientos farmacológicos y otras condiciones que modifican el número de leucocitos circulantes. No obstante, cuando se interpreta en conjunto con otros parámetros de laboratorio y con la evaluación clínica del paciente, puede aportar información adicional sobre la respuesta inflamatoria sistémica y favorecer una valoración más completa del estado del paciente.

La comparación metodológica realizada en esta revisión pone de manifiesto que cada biomarcador presenta ventajas y limitaciones propias relacionadas con su fundamento biológico, desempeño analítico, costo, accesibilidad y capacidad diagnóstica. En conjunto, la evidencia revisada respalda que la evaluación integrada de la PCR, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el conteo leucocitario proporciona una aproximación más robusta al estado inflamatorio de los pacientes con artritis reumatoide que la utilización aislada de cualquiera de estos biomarcadores. Se destaca la relación conjunta sobre todo cuando se realiza con NLR y PLR; además de ello, la evaluación de la inflamación en pacientes en cuidados intensivos demostró ser robusta cuando se realiza para evaluar la predicción de supervivencia. Esta estrategia favorece una interpretación clínica más precisa y constituye la base para un seguimiento más adecuado de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

## Referencias

Abdelhafiz, D., Baker, T., Glascow, D.A., & Abdelhafiz, A. (2023). Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis – a systematic review. *Postgraduate Medicine*, *135*(3), 214–223. https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2052626

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham III, C. O., ... & Hawker, G. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, *69*(9), 1580-1588. https://doi:10.1136/ard.2010.138461

Algarra, M., Gomes, D., & Da Silva, J. C. E. (2013). Current analytical strategies for C-reactive protein quantification in blood. *Clinica Chimica Acta*, *415*, 1-9. https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.007

Bay-Jensen, A. C., Platt, A., Jenkins, M. A., Weinblatt, M. E., Byrjalsen, I., Musa, K.,.. & Karsdal, M. A. (2019). Tissue metabolite of type I collagen, C1M, and CRP predicts structural progression of rheumatoid arthritis. *BMC rheumatology*, *3*(1), 3. https://doi.org/10.1186/s41927-019-0052-0

Crowson, C. S., Rahman, M. U., & Matteson, E. L. (2009). Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, *36*(8), 1606–1610. https://doi.org/10.3899/jrheum.081188

Delgado, C. E., Lara, S. G., & Toala, A. B. C. (2024). Análisis de los Procesos Inflamatorios en el Laboratorio Clínico: Diagnóstico, Marcadores y Tendencias en la Práctica Médica. *Polo del Conocimiento*, *9*(12), 3732-3747. https://doi.org/10.23857/pc.v10i5.9551

Flórez-Suárez, J. B., & Quintana-López, G. (2023). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein as useful markers in the determination of the etiology of fever in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Colombiana Reumatología* *30*(4), 283-285. https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.09.002

Fresneda Alarcon, M., McLaren, Z., & Wright, H. L. (2021). Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Same foe different M.O. *Frontiers in Immunology, 12*, 649693. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649693

García, D. G. (2018). Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento. Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México, *6*(2), 53–61. https://medicinainvestigacion.uaemex.mx/article/view/19154/14208

Gough, A., Sitch, A., Ferris, E., & Marshall, T. (2024). Within-subject variation of C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *19*(11), e0304961. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304961

Grimaldo, L., & Arvizu, S. C. (2025). Velocidad de sedimentación globular en la práctica clínica: aplicaciones y limitaciones. *Revista de Hematología* 1, 1-12. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.40

Guisande, J., Balconi, S., Eposto, M., & Bovone, N. (2003). Correlación de tres métodos para el dosaje de proteína C reactiva sérica: sus complicaciones clínicas. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam*, 315-319.

Hamed, K. M., Dighriri, I. M., Baomar, A. F., Alharthy, B. T., Alenazi, F. E., Alali, G. H., Alenazy, R. H., Alomari, A. A., Aljohani, N. R., Alzahrani, A. M., & Alsergani, R. A. (2022). Overview of methotrexate toxicity: A comprehensive literature review. *Cureus, 14*(9). https://doi.org/10.7759/cureus.29518

Harrison, M. (2015). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Australian prescriber, 38*(3), 93–94. https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.034

Hashemi, R., Majidi, A., Motamed, H., Amini, A., Najari, F., & Tabatabaey, A. (2015). Erythrocyte Sedimentation Rate Measurement Using as a Rapid Alternative to the Westergren method. *Emergency, 3*(2), 50–53.

Jahid, M., Khan, K. U., Rehan-Ul-Haq, & Ahmed, R. S. (2023). Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterranean journal of rheumatology*, *34*(3), 284–291. https://doi.org/10.31138/mjr.20230801.oo

Jansen, L. M. A., van der Horst-Bruinsma, I. E., van Schaardenburg, D., Bezemer, P. D., & Dijkmans, B. A. C. (2001). Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(10), 924–927. https://doi.org/10.1136/ard.60.10.924

Kim, M. J., Lee, E. B., Song, Y. W., & Park, J. K. (2020). Profile of common inflammatory markers in treatment-naïve patients with systemic rheumatic diseases. Clinical rheumatology, 39(10), 2899-2906, https://doi.org/10.1007/s10067-020-05049-9

Kratz, A., Plebani, M., Peng, M., Lee, Y. K., McCafferty, R., Machin, S. J., & International Council for Standardization in Haematology (ICSH) (2017). ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. *International journal of laboratory hematology*, *39*(5), 448–457. https://doi.org/10.1111/ijlh.12693

Kushner, I. (1991). C-reactive protein in rheumatology. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 34(8), 1065-1068.. https://doi.org/10.1002/art.1780340819

Kuvandik, G., Ucar, E., Borazan, A., Aydemir, S., Ilikhan, S., Sekitmez, N., Duru, M., Ozer, B., & Kaya, H. (2007). Markers of inflammation as determinants of mortality in intensive care unit patients. *Advances in therapy, 24*(5), 1078–1084. https://doi.org/10.1007/BF02877714.

Lapić, I., Padoan, A., Bozzato, D., & Plebani, M. (2020). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *American Journal of Clinical Pathology, 153*(1), 14–29. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz142

Li, R., Xue, Y., Wang, T., Gong, L., Peng, P., Xiong, P., Dai, M., Shao, T., Hu, Y., & Ye, X. (2019). A comparison study between wide-range and high-sensitivity C-reactive protein assays (Roche Cobas c702) for low C-reactive protein concentration in patients with cardiovascular risk. *Journal Of Clinical Laboratory Analysis*, *33*(8), e22957. https://doi.org/10.1002/jcla.22957

Mahajan, S., Gaikwad, P., & Gawai, N. (2025). Review on rheumatoid arthritis. *International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology, 13*(5), 5881–5884. https://doi.org/10.22214/ijraset.2025.71581

Mangoni, A. A., & Zinellu, A. (2024). Diagnostic accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Medicine, 24*(1), 207. https://doi.org/10.1007/s10238-024-01478-x

Martín, Á. P., & de la Rosa Ruiz, D. (2026). Artritis reumatoide. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 33(2), 107-112.

Masoumi, M., Bozorgi, M., Nourmohammadi, Z., Mousavi, M. J., Shariati, A., & Karami, J. (2024). Evaluation of hematological markers as prognostic tools in rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatology, 8*(1), 75. https://doi.org/10.1186/s41927-024-00444-0

Miguel-Lavariega, D., Elizarrarás-Rivas, J., Villarreal-Ríos, E., Baltiérrez-Hoyos, R., Velasco-Tobón, U., Vargas-Daza, E. R., & Galicia-Rodríguez, L. (2023). Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide. Revista *Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 61*(5), 574–582. https://revistamedica.imss.gob.mx/index.php/revista_medica/article/view/4931

Mouliou D. S. (2023). C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases 11*(4), 132

Ogata, A., Kato, Y., Higa, S., & Yoshizaki, K. (2019). IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review. *Modern rheumatology*, *29*(2), 258-267., https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1546357

Orr, C. K., Najm, A., Young, F., McGarry, T., Biniecka, M., Fearon, U., & Veale, D. J. (2018). The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis. *Frontiers in medicine, 5*, 185. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00185

Padjen, I., Crnogaj, M. R., & Anić, B. (2020). Conventional disease-modifying agents in rheumatoid arthritis - a review of their current use and role in treatment algorithms. *Reumatology*, *58*(6), 390–400. https://doi.org/10.5114/reum.2020.101400

Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *The Journal of Clinical Investigation, 111*(12), 1805–1812. https://doi.org/10.1172/JCI18921

Pope, J. E., & Choy, E. H. (2021, February). C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 51, No. 1, pp. 219-229). WB Saunders.https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.005

Rhodes, B., Merriman, M. E., Harrison, A., Nissen, M. J., Smith, M., Stamp, L., ... & Vyse, T. J. (2010). A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation. PLoS medicine, 7(9), e1000341. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000341

Romero, J.M. (2002). Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. *Medicina Integral, 39*(7), 295-331. https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-utilidad-diagnostica-velocidad-sedimentacionglobular-13029997

Shapiro, S. C. (2021). Biomarkers in rheumatoid arthritis. *Cureus, 13*(5), e15063. https://doi.org/10.7759/cureus.15063

Siemons, L., Ten Klooster, P. M., Vonkeman, H. E., van Riel, P. L., Glas, C. A., & van de Laar, M. A. (2014). How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC musculoskeletal disorders, 15*(1),368. https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-368

Simón-Campos, J. A., & Padilla-Hernández, R. O. (2021). Correlación de PCR y velocidad de sedimentación globular con la actividad de la artritis reumatoide. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social, 46*(6), 591-596. https://revistamedica.imss.gob.mx/index.php/revista_medica/article/view/2340

Sonawane, M. D., & Nimse, S. B. (2017). C-Reactive protein: a major inflammatory biomarker. *Analytical Methods, 9*(23), 3400-3413. https://doi.org/10.1039/c7ay00711f

Sproston NR and Ashworth JJ (2018) Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front. Immunol. 9:754*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754

Sullivan, E., Schulte, R., & Rothberg, M. B. (2025). Elevation in white blood cell count after corticosteroid use in noninfected hospitalized patients. *Journal of Hospital Medicine*, *20*(8), 824–828. https://doi.org/10.1002/jhm.70008

Taha, S. I., Samaan, S. F., Ibrahim, R. A., Moustafa, N. M., El-Sehsah, E. M., & Youssef, M. K. (2022). Can Complete Blood Count Picture Tell Us More About the Activity of Rheumatological Diseases?. *Clinical Medicine Insights Arthritis And Musculoskeletal Disorders, 15*, 11795441221089182. https://doi.org/10.1177/11795441221089182

Varela, M. D. L. L., & Sierra, A. V. (2009). Determinación de la velocidad de sedimentación globular mediante micrométodo comparado con el método Wintrobe. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología, 29*(2), 66-69.

Wolfe F. (1997). Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 24(8), 1477–1485.

Wright, H. L., Lyon, M., Chapman, E. A., Moots, R. J., & Edwards, S. W. (2021). Rheumatoid arthritis synovial fluid neutrophils drive inflammation through production of chemokines, reactive oxygen species, and neutrophil extracellular *traps. Frontiers in Immunology, 11*, 584116. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584116

Zhou H-H, Tang Y-L, Xu T-H and Cheng B (2024) C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front. Immunol. 15*:1425168. doi: 10.33zohu89/fimmu.2024.1425168

Zinellu, A., & Mangoni, A. A. (2024). The role of bilirubin as a biomarker of rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Immunology, 15, 1369284. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1369284