



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"

TITULO

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y SU PRESENCIA
EN ENFERMEDADES NO AUTOIMUNES

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. NESTOR DAVID GÓMEZ LÓPEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DR. JOSÉ ALBERTO FLORES HERNÁNDEZ

CO-TUTOR:

DR. RICARDO BERA BALTIERRA



CIUDAD DE MEXICO

JULIO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y SU PRESENCIA
EN ENFERMEDADES NO AUTOINMUNES**



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA
MÉDICO ADSCRITA AL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA, PROFESORA TITULAR DE LA
ESPECIALIDAD.

Dr. Juan Carlos Anda Garay
Medicina Interna
Cid. Prof. 4784893. Mat. 96384944
Cel. Exp. 6184819

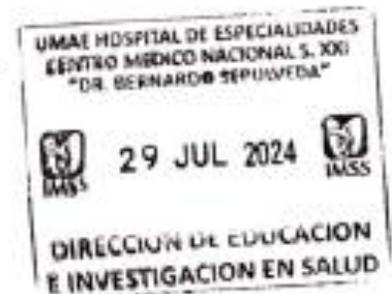


DOCTOR
JOSÉ ALBERTO FLORES HERNÁNDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR
RICARDO BERA BALTIERRA
MÉDICO ADSCRITO A COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL
R-2024-3601-097





GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 00 016 034
Registro CONSÉTICA CONSÉTICA 00 001 002 0017000

CELIA MENDOZA, 15 de Mayo de 2024

Doctor (a) José Alberto Flores Hernández

P R E S E N T E

tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y SU PRESENCIA EN ENFERMEDADES NO AUTOINMUNES** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2024-3601-007

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS/ISS

AGRADECIMIENTOS

**A MIS PADRES Y HERMANO, YA QUE SIEMPRE
CONTÉ CON SU INCONDICIONAL APOYO Y
AMOR.**

DEDICATORIAS

**A TODOS MIS AMIGOS MÉDICOS Y NO
MÉDICOS, EN ESPECIAL A DAVIDCITO DEL
2013, QUE NO SABÍA AÚN LA GRAN
SATISFACCIÓN Y RESPONSABILIDAD DE SER
MÉDICO.**

ÍNDICE

	TEMA	PÁGINA
1	Resumen	6
2	Marco teórico	9
3	Planteamiento del problema	17
4	Justificación	18
5	Pregunta de investigación	19
6	Hipótesis	20
7	Objetivos	20
8	Pacientes y métodos	21
9	Diseño del estudio	21
10	Criterios de selección	22
11	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	24
12	Definición de variables	26
13	Aspectos éticos	30
14	Resultados	34
15	Discusión	38
16	Conclusión	40
18	Bibliografía	41
19	Anexos	42

1. RESUMEN

2. **Introducción:** Los anticuerpos (Abs) son proteínas producidas por las células plasmáticas del cuerpo humano, con la finalidad de mediar la respuesta inmune adaptativa en contra de microorganismos patógenos. En ocasiones, los Abs reconocen a las proteínas de las propias estructuras como extrañas y pueden desencadenar una respuesta inmunológica; a estos anticuerpos se les denominan anticuerpos antinucleares (AAN), sobre todo cuando reconocen estructuras intracelulares, localizadas en el núcleo celular, las cuales son móviles y pueden trasladarse tanto al citoplasma como al espacio extracelular. La determinación de AAN es clave para el abordaje diagnóstico de enfermedades reumatológicas autoinmunes. Sin embargo, existen enfermedades no autoinmunes que cursan con cuadros clínicos similares a enfermedades reumatológicas, con presencia de AAN positivos. Las infecciones crónicas y neoplasias son ejemplos de ello. Varios autores han sugerido que los AAN podrían estar asociados con los procesos patológicos de los cánceres y otras enfermedades premalignas. Otros han demostrado AAN positivos, muchos años antes del diagnóstico de cáncer. También, existen publicaciones donde se evidencia actividad inflamatoria no regulada por infecciones crónicas, asociado a positividad de AAN, que en ocasiones culmina con la aparición o brotes de enfermedades autoinmunes sistémicas. Conocer la prevalencia de AAN positivos en enfermedades no autoinmunes, ofrecerá al clínico una mejor interpretación y aplicación de AAN en el proceso del abordaje diagnóstico, sin necesidad de ampliar la determinación de otros anticuerpos o estudios de gabinete.
3. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de AAN positivos en pacientes con enfermedades no autoinmunes, específicamente infecciones crónicas virales, fúngicas, bacterianas y neoplasias de reciente diagnóstico.
4. **Pacientes y métodos:** Se realizará un estudio transversal, descriptivo, observacional, donde se

incluirán 180 pacientes con enfermedades no autoinmunes y determinación analítica de AAN, del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de CMN SXXI, atendidos desde Marzo 2023 hasta Mayo 2024. Se realizará un análisis estadístico descriptivo y bivariado, con el fin de identificar la relación existente entre las variables, a través del programa SPSS. Se mostrarán los resultados en gráficas y tablas, para su posterior discusión y conclusión.

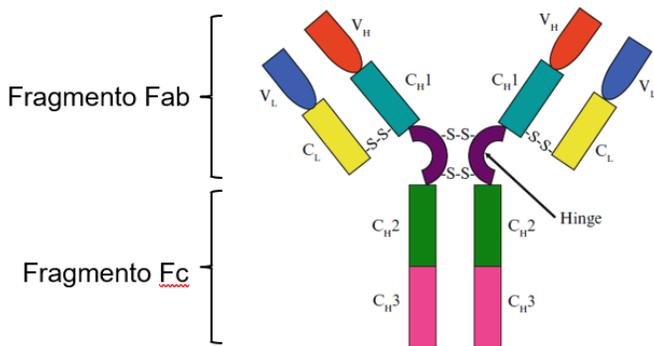
5. **Análisis estadístico:** Se realizará un análisis estadístico descriptivo y bivariado, con el fin de identificar la relación existente entre las variables previamente descritas. Los resultados del objetivo primario (determinar la frecuencia de AAN positivos en pacientes con enfermedades no autoinmunes) serán analizados de acuerdo con la distribución de las variables, expresada en medidas de tendencia central y dispersión (promedio y desviación estándar en el caso de distribución normal; mediana y rango intercuartil para aquellas de libre distribución). Para esto, serán sometidas a pruebas de normalidad (Kolmogorov/Smirnov) para conocer la distribución.
6. **Resultados:** De los 180 pacientes, se reportó positividad de anticuerpos antinucleares en 46 de ellos (25.5%) y negatividad de estos en 134 (75.5%). De los 46 pacientes con anticuerpos antinucleares positivos, 30 de ellos (65.2%) padecen al menos una comorbilidad y 16 de ellos (34.8%) no presentan ninguna. Respecto a infecciones crónicas, 14 de ellos si presentan (30.4%) y 32 (69.6%) no presenta ninguna. Por último, 33 de ellos (71.7%) presentan algún tipo de neoplasia, mientras que 13 de ellos (28.3%) está libre de malignidad al momento del estudio. La relación estadística de infecciones crónicas, neoplasias y comorbilidades con anticuerpos antinucleares positivos, tuvo valor p de 0.041 , 0.072 y 0.175 respectivamente.
7. **Conclusiones:** La presencia de una infección crónica tiene una asociación con significancia estadística (0.041) con anticuerpos antinucleares positivos. La presencia de neoplasias y comorbilidades, no presentaron ninguna asociación significativa con la presencia de anticuerpos antinucleares positivos.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y SU PRESENCIA EN ENFERMEDADES NO AUTOINMUNES

2. MARCO TEÓRICO O ANTECEDENTES

Antecedentes Generales: definición de anticuerpos y su mecanismo de producción.

Los anticuerpos (Abs), también conocidos como inmunoglobulinas (Igs), son glicoproteínas que se componen principalmente de un monómero en forma de "Y", constituido por dos cadenas ligeras (CL) y dos pesadas (CP), estas a su vez contienen regiones variables (N-terminal) y constantes (C-terminal). Las CL están compuestas por 1 región variable y una constante, así como, las CP están compuestas de 1 región variable y 3 constantes. Este complejo estructural para su mejor entendimiento se divide en una región o fragmento variable (Fab), también conocido como sitio de unión al antígeno. Esta contiene la CL completa, la región variable y un dominio constante de la CP. La porción con las otras dos regiones constantes de cadenas pesadas, se denomina fragmento constante (Fc).¹ (Figura 1).



(Figura 1): Estructura de un anticuerpo.

Existen distintas modalidades de Abs, también llamados isotipos o clases, basados en la forma de cadena pesada que posean. Se conocen cinco clases distintas de isotipos que desempeñan funciones diferentes: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD.

La IgM es la Ig primordial de la que descienden las inmunoglobulinas de los mamíferos distintas de la IgD. La IgM es el primer isotipo expresado durante el desarrollo de las células B, formando un conjunto de anticuerpos "naturales" que constituyen la primera línea de defensa durante infecciones.¹ La IgM sintetizada existe como pentámeros o, con menos frecuencia, hexámeros. La función principal de la IgM es activar la vía clásica del

complemento con el objetivo final de provocar la lisis directa mediante el ensamblaje del complejo de ataque de membrana y opsonizar eficazmente diversos patógenos bacterianos.¹

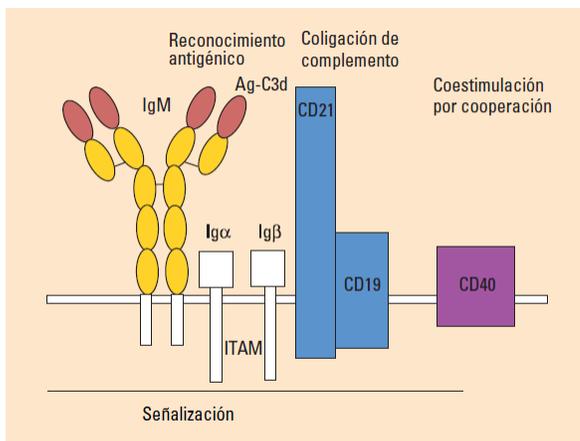
La IgG es un isotipo abundante en la sangre y en los compartimentos extravasculares. Es muy estable en circulación y tiene una vida media de aproximadamente 3 semanas. Las funciones comunes de la IgG incluyen cruzar la placenta y establecer la respuesta inmune humoral de memoria. También desempeñan un papel importante en la eliminación de patógenos virales, bacterianos y en la neutralización de toxinas. Este isotipo también es importante en la lisis mediada directamente por el complemento (p. ej., meningitis por *Neisseria*) y también puede mediar en la opsonización y destrucción dentro de los fagosomas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*). Hay dos clases generales de receptores de IgG, conocidos como FcγR; estos sirven como puente entre las respuestas inmunes adaptativas e innatas. Los FcγR se expresan en monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células NK, NKT y B. Al activarse, estos receptores inician la fagocitosis, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la liberación de citocinas.¹

La IgE es el isotipo menos abundante y participa en la inmunidad a los helmintos y a enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica. Además, media las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, que incluyen anafilaxia tanto sistémica como localizada. La IgE tiene dos receptores principales, FcεRI y FcεRII (CD23) de “alta afinidad”. FcεRI se expresa predominantemente en mastocitos y basófilos, y su activación media la degradación celular y la producción de citoquinas. FcεRII regula la producción de IgE y facilita el procesamiento y la presentación de antígenos en las células B, principalmente en macrófagos.¹

La IgA mantiene la homeostasis de la mucosa controlando las interacciones del huésped con la microbiota y protegiendo al huésped de patógenos y sus productos. El tracto digestivo humano puede considerarse el órgano inmunológico más grande del cuerpo y se ve continuamente desafiado por la microbiota y los antígenos de la dieta. La IgA es una clase predominante en las secreciones mucosas como el intestino, la leche materna, la

saliva, las lágrimas, el calostro y la mucosidad de los tractos bronquial, genitourinario y digestivo. A diferencia de otros isotipos del sistema inmunológico, la IgA se considera predominantemente no inflamatoria.¹

El mecanismo de producción de anticuerpos es complejo. Inicia con la expresión del receptor de células B (BCR) en un linfocito B maduro, que se compone de: una inmunoglobulina en membrana (mIg) de tipo IgM o IgD, las cuales se encuentran ligadas a un heterodímero, denominados CD79 α y CD 79 β (previamente llamados Ig α e Ig β respectivamente). Dicho heterodímero contiene motivos de activación basados en inmunorreceptores de tirosina (ITAM), los cuales son encargados de iniciar cascadas de señalización intracelular activadoras. Acompañando al BCR, se encuentra el complejo correceptor de linfocito B, el cual se compone de: el receptor para el componente C3d del complemento, llamado receptor de complemento tipo 2 (CR2 o CD21), CD19 y CD81 (TAPA-1). La unión de C3d a CD21 acerca el CD19 a las cinasas asociadas al CR2 para continuar con las cascadas de señalización intracelulares activadoras. **(Figura 2)²**



(Figura 2) Receptor de Célula B (BCR).

La estimulación del BCR por el antígeno inicia un programa de activación en el que la célula B endocita antígeno y lo presenta a los linfocitos T cooperadores foliculares (Thf) que, a su vez, cooperan con la célula B, para que se diferencie en célula

plasmática secretora de anticuerpos. La activación de la célula B también provoca que parte de su progenie clonal se diferencie en células B memoria que proporcionarán una protección permanente frente al patógeno.²

Antecedentes específicos: determinación de anticuerpos antinucleares.

En ocasiones, los Abs reconocen a las proteínas de las propias estructuras como extrañas y pueden desencadenar una respuesta inmunológica; a estos anticuerpos se les denominan anticuerpos antinucleares (AAN), sobre todo cuando reconocen estructuras del interior de las células.³

A pesar de que existen muchas pruebas disponibles para la detección de AAN, las más utilizadas en la práctica diaria son el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). IFI es el método de prueba de AAN estándar, porque, es fácil de realizar, económico y tiene alta sensibilidad. La presencia de AAN en muestras de sangre de pacientes se detecta utilizando un sustrato de línea celular de carcinoma de laringe humano (células HEp-2). Estas células confieren las siguientes ventajas: son el sustrato más sensible utilizado actualmente, ofrecen la posibilidad de identificar muchos patrones, tienen mejor especificidad que otros métodos debido a su origen humano, tienen núcleos grandes por lo que se pueden ver más detalles, se pueden ver todos los núcleos, los antígenos que se producen sólo en la división celular se pueden identificar más fácilmente debido a las altas tasas de división celular y la distribución de los antígenos es uniforme.³

Estos portaobjetos se incuban con muestras de sangre y, si los anticuerpos están presentes, se unirán a los antígenos nucleares. El complejo antígeno-anticuerpo se puede visualizar como un patrón distinto en microscopía de fluorescencia, después de agregar un anticuerpo marcado con fluorescencia que pueda adherirse al complejo. La cantidad de AAN en la muestra de suero se establece mediante la determinación de títulos de anticuerpos. El título de AAN se determina diluyendo las muestras en una solución tamponada. Las pruebas de detección de ANA utilizan diluciones de 1:40 y 1:160. Si se puede ver el patrón en ambas diluciones, la muestra continuará diluyéndose hasta que ya no se pueda ver la tinción. La dilución final corresponde al título de anticuerpos. Generalmente se considera que un título de 1:320 es significativo para fundamentar mi sospecha en enfermedades del tejido conectivo. Los patrones de fluorescencia visualizados con un microscopio de fluorescencia pueden correlacionarse con determinadas enfermedades autoinmunes.³

Los patrones de AAN están establecidos por el Consenso Internacional sobre Patrones de Anticuerpos Antinucleares (ICAP). ICAP se inició como un taller con el objetivo de discutir en profundidad y para promover el consenso en cuanto a la riqueza de matices de patrones morfológicos observados en el estudio por inmunofluorescencia indirecta en células HEP-2. La iniciativa ICAP se implementó en el 12° Taller Internacional de Autoanticuerpos y Autoinmunidad (IWAA), por miembros del Comité de Estandarización de Autoanticuerpos, un subcomité de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) que forma parte del Comité de Evaluación de la Calidad y Estandarización, afiliado al Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC). En su página oficial se reportan 29 patrones.⁴ (Figura 3).

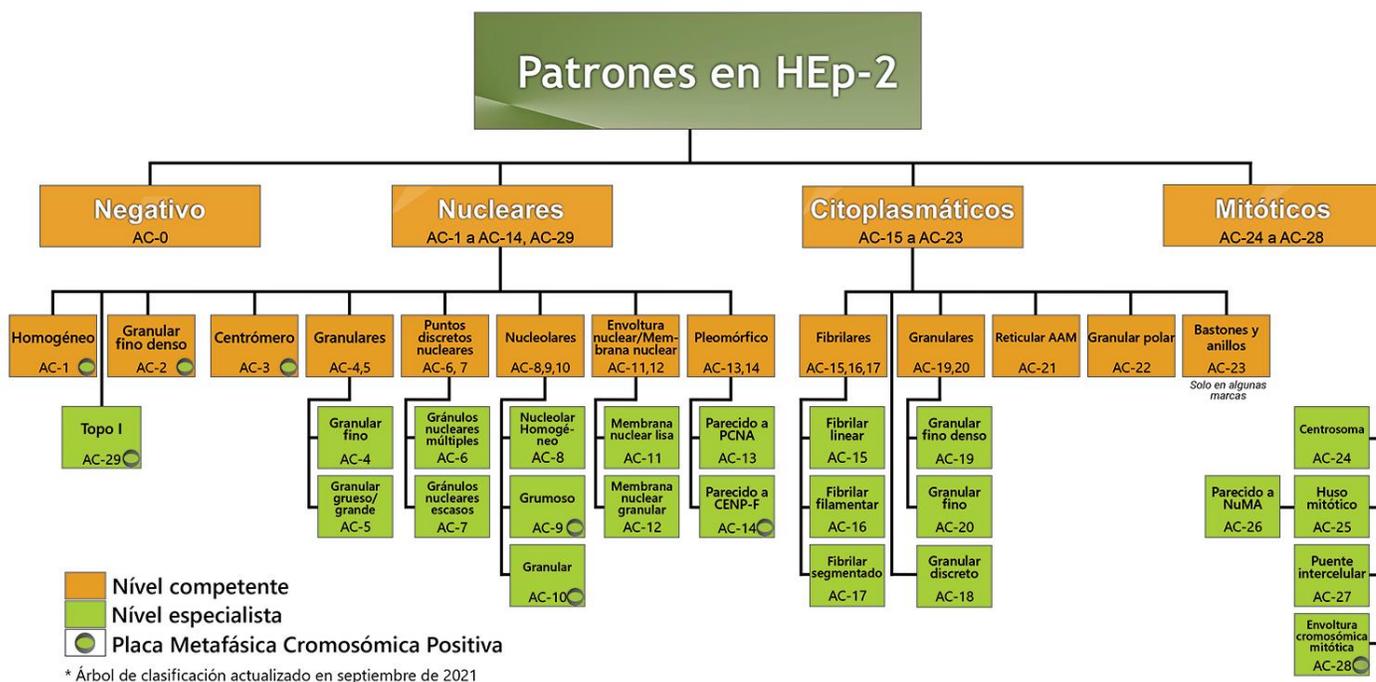


Figura 3. Patrones de AAN.

Antecedentes específicos: utilidad de los AAN en las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Los AAN son un grupo diverso de autoanticuerpos cuya detección es clave para la evaluación de pacientes con una amplia gama de enfermedades reumáticas. Las moléculas unidas por los AAN se encuentran, como su nombre indica, principalmente en el núcleo celular, pero varían en composición bioquímica y localización nuclear.

Las proteínas nucleares reconocidas por los AAN tienen funciones intracelulares esenciales como la replicación y la transcripción y, por lo tanto, se conservan estructuralmente entre especies. Por lo tanto, los AAN, aunque se definen como autoanticuerpos, son capaces de unirse a antígenos nucleares de diferentes especies, ya que reconocen partes de moléculas que comparten una secuencia o estructura similar. Algunos patrones de AAN están altamente asociados con enfermedades particulares, otros se expresan más ampliamente entre los pacientes. La asociación entre los AAN y ciertas enfermedades sugiere que estos anticuerpos podrían ser biomarcadores útiles para la detección y el diagnóstico y podrían proporcionar información para comprender los mecanismos de la enfermedad.⁶

Aunque los antígenos nucleares a los que se dirigen los AAN suelen estar presentes en el núcleo celular, estas moléculas son móviles y pueden trasladarse tanto al citoplasma como al espacio extracelular. Estos eventos de translocación pueden ocurrir durante la muerte celular, principalmente la apoptosis. Durante la apoptosis, las moléculas nucleares pueden migrar a estructuras llamadas ampollas, que pueden desprenderse de las células en forma de micropartículas. La translocación de antígenos nucleares podría contribuir a sus propiedades inmunes y a su capacidad para inducir respuestas. En el espacio extracelular, los antígenos nucleares pueden formar complejos inmunes con los AAN. Estos complejos pueden estimular respuestas inmunes, incluida la producción de interferón tipo I. El mecanismo de esta inducción probablemente implica la internalización celular de los complejos, lo que proporciona acceso de ADN o ARN a sensores internos de ácido nucleico, incluidos los receptores tipo Toll. Por tanto, las moléculas nucleares, como complejos inmunes, pueden ejercer importantes actividades patogénicas.⁶

Aunque las pruebas de AAN son útiles para evaluar la probabilidad de un diagnóstico de enfermedad reumática, la información mucho más relevante proviene de la identificación de los antígenos diana unidos por los AAN, estando fuertemente asociados ciertos anticuerpos con enfermedades particulares. Estas asociaciones son peculiares porque los antígenos unidos por los AAN están presentes en todas las células del cuerpo. Sin embargo, se desconoce la manera en que tales anticuerpos conducen a patrones clínicos distintos. Las

asociaciones importantes incluyen anticuerpos anti-ADN y anti-Sm con LES; anticuerpos anti-topoisomerasa I con esclerosis sistémica progresiva; anticuerpos anti centrómero con una forma cutánea limitada de esclerosis sistémica; y anticuerpos anti-Jo-1 con miositis.⁶

En pacientes con AAN positivos, según los hallazgos clínicos y de laboratorio, la presencia de AAN específicos aumenta la probabilidad de un diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune. De manera similar, la ausencia de AAN con especificidad de ciertas patologías disminuye la probabilidad de un diagnóstico certero. Las pruebas para detectar la presencia de AAN que están presentes específicamente en individuos sanos serían particularmente útiles ya que abordarían la cuestión de los falsos positivos y la falta de importancia clínica de los AAN convencionales.⁶

Antecedentes específicos: AAN y enfermedades no autoinmunes

Como se ha mencionado, los AAN son un espectro de autoanticuerpos que reaccionan con diversos componentes nucleares y citoplasmáticos de células humanas normales. El desarrollo de autoanticuerpos es consecuencia de la pérdida de la tolerancia inmunológica, pero su presencia no es exclusiva de enfermedades autoinmunitarias. Son importantes marcadores serológicos para diferentes enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, polimiositis, entre otras.¹⁵

En el contexto del cáncer, los autoanticuerpos se han considerado clásicamente epifenómenos probablemente relacionados con la liberación de proteínas neoantígenos tumorales, aunque la interpretación de los hallazgos serológicos positivos en este contexto sigue siendo controvertida. Varios autores han sugerido que los AAN, no sólo están relacionados con enfermedades autoinmunes, también con diferentes tipos de cánceres. Estos datos sugirieron que los AAN podrían estar asociados con los procesos patológicos de los cánceres y otras enfermedades premalignas. Algunos autores han demostrado que los autoanticuerpos en muchos sueros

cancerosos aparecen muchos años antes del diagnóstico de cáncer, lo que sugiere que el proceso que conduce a la formación de autoanticuerpos en pacientes con cáncer ocurre durante las primeras etapas de la génesis tumoral.¹⁵

Cabe destacar también, que existen publicaciones donde se comenta que la respuesta inmune innata (IIR) debe ser inmediata frente a los patógenos y eficaz para inducir una inmunidad adaptativa y una memoria inmune duraderas. En individuos genéticamente susceptibles, más allá de una primera defensa, una IIR crónicamente activada por infecciones crónicas puede representar un desencadenante de la aparición o brotes de enfermedades autoinmunes sistémicas.¹⁶

3. Planteamiento del problema

La sospecha de enfermedades autoinmunes ha aumentado, gracias al mayor contenido científico publicado sobre ello durante los últimos años. Un pilar fundamental para abordaje diagnóstico es la determinación de AAN. Sin embargo, existen patologías no autoinmunes, como las neoplasias de reciente diagnóstico e infecciones crónicas, donde sus mecanismos inmunológicos, son similares, por la localización de sus antígenos respectivos, que propician la activación de la respuesta inmunológica adaptativa. Representa un gran reto diferenciar dichas patologías, ya que ambas pueden cursar con AAN positivos. Hasta la fecha, en nuestra unidad, no existe un registro certero de la frecuencia de AAN positivos en pacientes con enfermedades no autoinmunes; la inadecuada interpretación de AAN positivos en esta población, condiciona larga estancia hospitalaria e incremento en la necesidad de recursos humanos y materiales intrahospitalarios.

4. Justificación

En el medio hospitalario la sospecha de enfermedades autoinmunes sistémicas se ha convertido en algo frecuente; en consecuencia, se ha realizado una mayor determinación de AAN como parte del abordaje diagnóstico inicial. Sin embargo, existen otras patologías no autoinmunes que pueden presentarse con un cuadro clínico similar a un trastorno del tejido conectivo y con una determinación positiva de AAN, como lo son infecciones crónicas bacterianas, virales y fúngicas, además de neoplasias de reciente diagnóstico, lo que podría culminar con una interpretación inadecuada de los mismos, con un subsecuente diagnóstico erróneo. La presente investigación considera como piedra angular analizar el comportamiento de AAN en enfermedades no autoinmunes, donde pueden resultar positivos por los distintos mecanismos inmunológicos por los que cursan las patologías previamente mencionadas. El valor científico de la realización de este proyecto recae en el peso de las diferentes relaciones que se encuentren entre las diferentes variables, además de ofrecer al clínico una mejor interpretación y aplicación de AAN en el proceso del abordaje diagnóstico, con el propósito de mejorar la atención médica al derechohabiente, sin necesidad de ampliar la determinación de otros anticuerpos o estudios de gabinete, incidiendo de forma oportuna en otorgar una oportunidad temprana para iniciar el tratamiento específico acorde a la situación clínica en curso.

5. Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos en pacientes con enfermedades no autoinmunes?

P: Pacientes hospitalizados y de consulta externa del servicio de medicina interna

(de Marzo 2023 a Mayo 2024)

I: Enfermedades no autoinmunes

(pacientes que no cuenten con diagnóstico de enfermedades autoinmunes sistémicas ni órgano específicas)

C: Enfermedades infecciosas crónicas y neoplasias

(neoplasias de reciente diagnóstico e infecciones crónicas bacterianas, virales y fúngicas)

O: Prevalencia de anticuerpos antinucleares

(medición a través de inmunofluorescencia indirecta, con su respectivo título y patrón asociado)

6. Hipótesis

a) Hipótesis nula:

1. En neoplasias de reciente diagnóstico e infecciones crónicas virales, fúngicas y bacterianas no están presentes AAN positivos.

b) Hipótesis alterna:

1. En neoplasias de reciente diagnóstico e infecciones crónicas virales, fúngicas y bacterianas están presentes AAN positivos.

7. Objetivos

c) Objetivo primario:

1. Determinar la frecuencia de AAN positivos en pacientes con enfermedades no autoinmunes, específicamente infecciones crónicas virales, fúngicas, bacterianas y neoplasias de reciente diagnóstico.

d) Objetivo secundario:

1. Evaluar los títulos y el patrón de AAN mayormente asociados a resultados positivos de anticuerpos antinucleares en enfermedades no autoinmunes, específicamente infecciones crónicas virales, fúngicas, bacterianas y neoplasias de reciente diagnóstico.
2. Evidenciar la asociación de AAN positivos con procesos inflamatorios sistémicos a través de la medición de proteína C reactiva (PCR) y volumen de sedimentación globular (VSG).

8. Pacientes, y métodos.

Lugar donde se realizará el estudio:

Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Descripción de la población de estudio:

Pacientes con el diagnóstico histopatológico reciente de neoplasia.

Pacientes con el diagnóstico previo de infecciones crónicas bacterianas, virales y fúngicas, realizado a través de una o más pruebas microbiológicas.

Población elegible:

Pacientes hospitalizados y de consulta externa, del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, atendidos de Marzo 2023 hasta Mayo 2024.

9. Diseño del estudio.

Diseño de estudio:

Transversal, observacional, retrospectivo.

10. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

-Cualquier género

-Edad >18 años

-Diagnóstico histopatológico reciente de neoplasia acorde al sistema afectado:

- gastrointestinal, respiratorio, urinario, linfoide, hematológico, mamario, reproductor, endocrino, neurológico.

-Diagnóstico previo de infecciones crónicas realizado a través de una o más pruebas microbiológicas, de etiología:

-bacteriana: osteomielitis, tuberculosis ganglionar, tuberculosis meníngea, tuberculosis miliar, otitis media crónica, colecciones intraabdominales, infecciones por micobacterias no tuberculosas, endocarditis, sífilis secundaria y terciaria.

-fúngica: mucormicosis, coccidioidomicosis.

-viral: virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus John Cunningham (VJC), virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB), virus del papiloma humano (VPH).

-Determinación de AAN mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Criterios de no inclusión:

-Pacientes con diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes sistémicas como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, vasculitis de pequeño, mediano y grande vaso, dermatomiositis.

-Pacientes con diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes órgano específicas como esclerosis múltiple, hipotiroidismo, psoriasis, diabetes mellitus tipo 1, adrenalitis autoinmune, anemia hemolítica, miastenia gravis.

-Pacientes con diagnóstico reciente de infecciones agudas como infección de vías urinarias, sífilis primaria, neumonía adquirida en la comunidad, traqueítis, infección de tejidos blandos, gastroenteritis infecciosa, peritonitis.

-Pacientes con tratamientos previos a base de quimioterapia y anticuerpos monoclonales.

-Determinación de AAN mediante ELISA o quimioiluminiscencia.

-Pacientes embarazadas o en lactancia.

Criterios de eliminación:

-Pacientes que durante el protocolo diagnóstico se diagnostique alguna enfermedad autoinmune sistémica u órgano específica.

-Paciente que durante el protocolo, se realice el diagnóstico de neoplasia e infección crónica bacteriana, u otra sobreposición de las etiologías en estudio.

11. Tamaño de la Muestra y Análisis estadístico.

Utilizando OpenEpi (Estadísticas epidemiológicas de código abierto para Salud Pública), para el cálculo de muestra se empleó una fórmula para una cohorte, con información obtenida de un estudio realizado por Im J. et. al.¹⁷, donde se documenta la presencia de AAN positivos en el 10% de los pacientes con enfermedades infecciosas; con un intervalo de confianza del 95%, un poder estadístico del 80%, un porcentaje de expuestos positivos del 39% (pacientes sin enfermedad autoinmune, ANN positivos e infección presente), un porcentaje de no expuestos positivos del 19% (pacientes con enfermedad autoinmune, AAN positivos e infección presente), con un tamaño de población de 64 pacientes con presencia de AAN positivos en enfermedades infecciosas; se calculó un tamaño de muestra de 180 pacientes considerando pérdidas, para una significancia de 0.05 y detectar la prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos en esta población.

Metodología

Descripción general

1. El autor de esta tesis, en conjunto con el investigador principal, seleccionarán pacientes hospitalizados y de consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de acuerdo con los criterios de inclusión anteriormente mencionados.
2. Del expediente clínico, se recabarán los datos analíticos y clínicos: edad, sexo, peso, talla, enfermedades crónicas, infección crónica, tipo de infección crónica, neoplasia, tipo de neoplasia, anticuerpo antinuclear, patrón de anticuerpo antinuclear, título de anticuerpo antinuclear, proteína C reactiva y volumen de sedimentación globular.
3. Se realizará una base de datos en Microsoft Excel, con los datos organizados en columnas, con su respectivo valor asignado, mencionado en las tablas previas.

Análisis de datos

1. Se realizará un análisis estadístico descriptivo y bivariado, con el fin de identificar la relación existente entre las variables previamente descritas, a través del programa SPSS, software destinado al análisis estadístico y representación de datos.
2. Los resultados del objetivo primario (determinar la frecuencia de AAN positivos en pacientes con enfermedades no autoinmunes) serán analizados de acuerdo con la distribución de las variables, expresada en medidas de tendencia central y dispersión (promedio y desviación estándar en el caso de distribución normal; mediana y rango intercuartil para aquellas de libre distribución). Para esto, serán sometidas a pruebas de normalidad (Kolmogorov/Smirnov) para conocer la distribución.
3. Para evaluar la relación entre el título de AAN y enfermedades no autoinmunes, se considera como una variable cuantitativa relacionada, que en caso de comportarse con distribución normal, se deberá realizar una fórmula de Pearson.
4. Para evaluar la relación entre el patrón de AAN y enfermedades no autoinmunes, se considera como una variable cualitativa ordinal relacionada, que en caso de comportarse con distribución normal, se deberá realizar con una fórmula de Spearman.
5. Para evaluar la relación entre 3 variables (anticuerpo antinuclear, proteína C reactiva y volumen de sedimentación globular) se utilizará fórmula de Spearman y Pearson.
6. Como adecuada práctica clínica, para evaluar la posible influencia de las variables en la demarcación pronóstica, se realizará un modelo de regresión logística.
7. Se representarán los resultados en gráficas y tablas, para su posterior discusión, análisis y conclusión.

12. Definición de las variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición Operacional	Valor asignado
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente.	18-99 años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Femenino, Masculino.
Peso	Cuantitativa discreta	Medida de peso del sujeto en estudio.	Kilogramos
Talla	Cuantitativa discreta	Medida de altura del sujeto en estudio.	Centímetros
Enfermedades crónicas	Cualitativa nominal	La presencia de uno o más trastornos o patologías además de la enfermedad o trastorno primario.	Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes tipo 2, Insuficiencia Cardíaca, Obesidad.
Infección crónica	Cualitativa dicotómica	Infección que, aunque no necesariamente causa síntomas, aún puede estar activa y transmitirse a otras personas, además de que puede durar meses a años, consignado en el expediente clínico.	Sí, No.
Tipo de infección	Cualitativa nominal	Tipo de infección acorde al microorganismo causante,	-Bacteriana: osteomielitis, tuberculosis ganglionar, tuberculosis

crónica		consignado en el expediente clínico.	meníngea, tuberculosis miliar, otitis media crónica, colecciones intraabdominales, infecciones por micobacterias no tuberculosas. -Fúngica: mucormicosis, coccidioidomicosis. - Viral: virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus John Cunningham (VJC), virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB), virus del papiloma humano (VPH).
Neoplasia	Cualitativa dicotómica	Masa anormal de tejidos cuyo crecimiento excede el de los tejidos normales, persistiendo en exceso tras cesar el estímulo que suscitó el cambio. Su diagnóstico debe ser reciente e histopatológico.	Sí, No.
Tipo de neoplasia	Cualitativa nominal	Tipo de neoplasia acorde al órgano afectado, consignado en el expediente clínico.	Por sistema afectado: gastrointestinal, respiratorio, urinario, linfoide, hematológico, mamario, reproductor, endocrino, neurológico.
Anticuerpo antinuclear	Cualitativa dicotómica	Autoanticuerpo que ataca a las proteínas propias dentro de las estructuras del núcleo celular. Es positivo con título 1:80 en todos los patrones, excepto en patrón moteado, donde es 1:160.	Sí, No.

Patrón de anticuerpo antinuclear	Cualitativa nominal	Tipo de patrón de anticuerpo antinuclear determinado en los analíticos estudiados.	Negativo -AC-0 Nucleares -AC-1 Homogéneo -AC-2 Granular fino denso -AC-3 Centrómico -AC-4 Granular fino -AC-5 Granular grueso/grande -AC-6 Gránulos nucleares múltiples -AC-7 Gránulos nucleares escasos -AC-8 Nucleolar homogéneo -AC-9 Grumoso -AC-10 Granular -AC-11 Membrana nuclear lisa -AC-12 Membrana nuclear granular -AC-13 Parecido a PCNA -AC-14 Parecido a CENP-F -AC-29 Topo I Citoplasmáticos -AC-15 Fibrilar linear -AC-16 Fibrilar filamentar -AC-17 Fibrilar segmentado -AC-18 Granular discreto -AC-19 Granular fino denso -AC-20 Granular fino -AC-21 Reticular AAM -AC-22 Granular Polar -AC-23 Bastones y anillos
---	------------------------	--	--

			<p>Mitóticos</p> <ul style="list-style-type: none"> -AC-24 Centrosoma -AC-25 Huso mitótico -AC-26 Parecido a NuMA -AC-27 Puente intercelular -AC-28 Envoltura cromosómica mitótica
Título de anticuerpo antinuclear	Cuantitativa discreta	Valor de título de anticuerpo antinuclear acorde a los analíticos estudiados. Copiaaarrrr lo del título previo	1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280.
Proteína C reactiva	Cuantitativa continua	Proteína pentamérica, no específica, considerada un reactante de fase aguda, sintetizada en el hígado, cuyos niveles se elevan en respuesta a un estímulo inflamatorio.	0.1 – 500 mg/L
Volumen de Sedimentación Globular	Cuantitativa continua	Test hematológico, no específico, que mide la velocidad a la que los eritrocitos, en una muestra de sangre completa, caen al fondo del tubo, proceso llamado sedimentación. Los glóbulos rojos suelen caer a un ritmo más rápido en procesos inflamatorios agudos o crónicos.	1-50 mm/hr

13. Consideraciones éticas

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964. Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

De acuerdo con el artículo 17 de la ley general de salud (LGS), contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI esta tesis se clasifica como una “INVESTIGACIÓN SIN RIESGO”.

Justificación: la medición de los anticuerpos antinucleares, proteína C reactiva y volumen de sedimentación globular se realizará de forma retrospectiva. Es considerado un estudio rutinario, ya que, se documenta mediante la toma de muestra de sangre convencional, y está indicado como parte del protocolo diagnóstico.

Requerimiento	Explicación	Justificando valores éticos	Evaluación para el experto
Valor científico o social	Determinar la frecuencia de AAN positivos en pacientes con enfermedades no autoinmunes, incluyendo patrones y títulos más asociados.	Actualmente, la determinación de AAN es más frecuente en el medio hospitalario, por la alta sospecha de enfermedades autoinmunes. Dicho reactivo es indispensable para el abordaje diagnóstico y de fácil acceso.	Conocer la prevalencia de AAN positivos en enfermedades no autoinmunes, ofrecerá al clínico una mejor interpretación y aplicación de AAN, sin necesidad de ampliar la determinación de otros

			anticuerpos o estudios de gabinete.
Validez científica	Los AAN pueden resultar positivos en infecciones crónicas y neoplasias de reciente diagnóstico, sin traducción de enfermedad autoinmune.	Actualmente, la determinación de AAN es más frecuente en el medio hospitalario, por la alta sospecha de enfermedades autoinmunes. Dicho reactivo es indispensable para el abordaje diagnóstico y de fácil acceso.	La determinación de AAN es factible en la institución e indispensable para el abordaje diagnóstico inicial en estos pacientes.
Selección justa de sujetos	Pacientes con neoplasias de reciente diagnóstico e infecciones crónicas bacterianas, virales y fúngicas.	No se realiza distinción entre las características fenotípicas de los pacientes, se toman aquellos con neoplasias de reciente diagnóstico e infecciones crónicas bacterianas, virales y fúngicas.	La influencia de otras condiciones fenotípicas que podrían modificar el resultado de los AAN.
Índice riesgo-beneficio favorable	El conocer la prevalencia de AAN positivos y su relación en enfermedades no autoinmunes, le brinda al clínico mayores herramientas para una mejor interpretación durante su abordaje diagnóstico.	Es una investigación sin riesgo, al ser un estudio observacional, descriptivo, donde se utilizan los valores de una prueba serológica rutinaria. El beneficio es mayor si se describe la prevalencia de AAN en estas patologías.	Evaluar la prevalencia y relación de AAN en enfermedades no autoinmunes en nuestra población hospitalaria.
Revisión independiente	Revisión por comité de ética de la unidad hospitalaria donde se realizará el protocolo de investigación. Pacientes con	No hay intento de perjudicar a la población con enfermedades no autoinmunes. La población elegida, será estudiada de manera observacional por haberse	Objetivo académico y de utilidad clínica.

	<p>enfermedades no autoinmunes, como neoplasia de reciente diagnóstico e infecciones crónicas bacterianas, fúngicas y virales.</p> <p>Determinación previa de anticuerpos antinucleares.</p>	<p>determinado previamente AAN, independientemente del estudio.</p>	
<p>Consentimiento Informado</p>	<p>Utilidad en determinar la prevalencia de anticuerpos antinucleares en pacientes con enfermedades no autoinmunes, el patrón y título más comúnmente asociado.</p>	<p>Respeto a la autonomía del sujeto.</p>	<p>Evaluar la prevalencia de AAN en pacientes con enfermedades no autoinmunes puede brindar al clínico mayores herramientas para una mejor interpretación, mejorando el proceso de abordaje diagnóstico.</p>
<p>Respeto por los sujetos potenciales y matriculados</p>	<p>Se mantendrán los datos personales en el expediente clínico.</p>	<p>Respeto a la autonomía del sujeto.</p>	<p>Evaluar la prevalencia de AAN en pacientes con enfermedades no autoinmunes puede brindar al clínico mayores herramientas para una mejor interpretación, mejorando el proceso de abordaje diagnóstico.</p>

Confidencialidad: Se otorgará la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

1) La información capturada en la base de datos con nombre y número de seguridad social, se mantendrá en archivos separados y ocultos para los usuarios; ésta será accesible únicamente para el investigador principal y médico residente autor de esta tesis.

2) El resguardo de la base de datos se hará por parte del profesor investigador, así como por parte de la residente tesista en cuestión durante el tiempo necesario para llevarse a cabo el estudio, con la finalidad de otorgar el mayor beneficio posible a la población estudiada. Manteniendo la confidencialidad de todos los pacientes en cuestión, haciendo uso de los datos sin nombre de los participantes.

14. RESULTADOS.

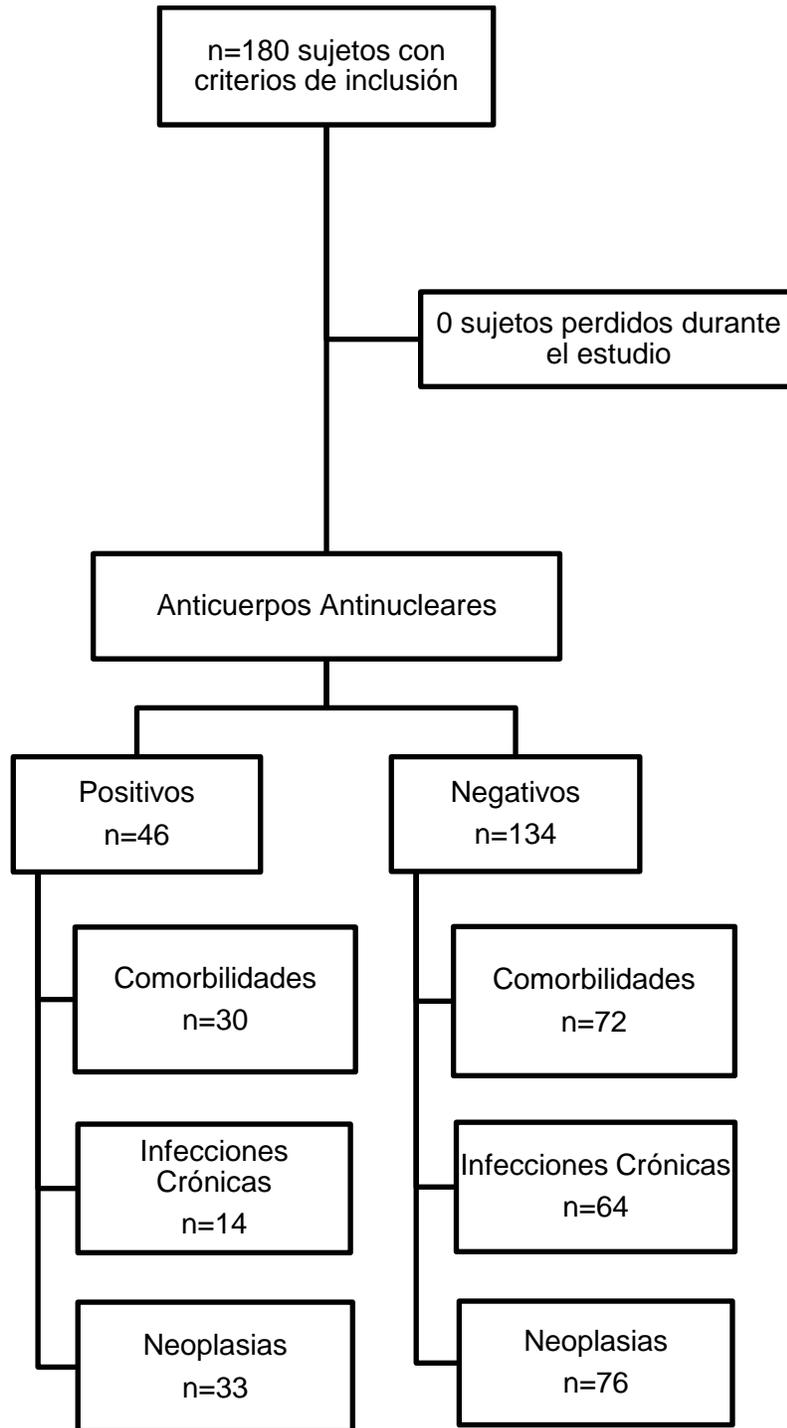


Figura 1. Diagrama de flujo STROBE del estudio en curso. N=número de sujetos.

Descripción del resultado.

El tamaño de muestra fue de 180 pacientes en estudio, sin pérdidas durante el mismo; 60 de ellos, son del género femenino (33.3%) mientras que 120 son masculinos (66.6%). De los 180 pacientes, se reportó positividad de anticuerpos antinucleares en 46 de ellos (25.5%) y negatividad de estos en 134 (75.5%). A continuación se describen los resultados de las variables acorde a la positividad o negatividad de los anticuerpos antinucleares.

Anticuerpos antinucleares positivos

De los 46 pacientes con anticuerpos antinucleares positivos, 18 pertenecen al género femenino, equivalente al 39.1%, mientras que 28 son masculinos (60.9%). Así mismo, 30 de ellos (65.2%) padecen al menos una comorbilidad definida en los apartados previos, mientras que 16 (34.8%) no presenta ninguna. Respecto a infecciones crónicas, 14 de ellos si presentan (30.4%) y 32 (69.6%) no presenta ninguna. Por último, 33 de ellos (71.7%) presentan algún tipo de neoplasia, mientras que 13 de ellos (28.3%) está libre de malignidad al momento del estudio.

Anticuerpos antinucleares negativos

De los 134 pacientes con anticuerpos antinucleares negativos, 42 pertenecen al género femenino, equivalente al 31.3%, mientras que 92 son masculinos (68.7%). Así mismo, 72 de ellos (53.7%) padecen al menos una comorbilidad definida en los apartados previos, mientras que 62 (46.3%) no presenta ninguna. Respecto a infecciones crónicas, 64 de ellos si presentan (47.8%) y 70 (52.2%) no presenta ninguna. Por último, 76 de ellos (56.7%) presentan algún tipo de neoplasia, mientras que 58 de ellos (43.3%) está libre de malignidad al momento del estudio.

Variable	Anticuerpos Antinucleares	
	Positivos (n=46)	Negativos (n=134)
Sexo (mujer/%)	39.1% (18)	31.3% (42)
Edad (mediana/R.I.C.)	56 (18-87)	52 (19-90)
Talla (mediana/R.I.C.)	1.61 (1.50-1.80)	1.66 (1.40-1.86)
Peso (media/D.E.)	60.9 (\pm 10.67)	64.4 (\pm 12.89)
I.M.C (media/D.E.)	23 (\pm 4.18)	23.6 (\pm 4.40)
Infección crónica (si/%)	30.4% (14)	47.8% (64)
Neoplasia (si/%)	71.7% (33)	56.7% (76)
Comorbilidad (si/%)	65.2% (30)	53.7% (72)
PCR (+/-)	89.1% (41)	79.1% (106)
PCR leve (+/-)	8.7% (4)	10.4% (14)
PCR moderada (+/-)	45.7% (21)	40.3% (54)
PCR grave (+/-)	34.8% (16)	28.4% (38)
VSG (+/-)	41.3% (19)	36.6% (49)

Tabla 1. Representación gráfica de la frecuencia de las características de los sujetos. En las columnas, se encuentran la positividad o negatividades de los anticuerpos antinucleares y en las filas, las variables a relacionar. Abreviaturas: %=porcentaje. D.E.=Desviación estándar. PCR=proteína c reactiva. R.I.C.=Rango Inter cuantil. VSG=velocidad de sedimentación globular.

De acuerdo con el tipo de variable, se realizó el análisis estadístico previamente descrito para observar la relación entre ellas y los anticuerpos antinucleares positivos.

Variable	Anticuerpos Antinucleares Positivos (n=46)	Valor p
Sexo	39.1% (18)	0.334
Edad (mediana/R.I.C.)	56 (18-87)	0.650
Talla (mediana/R.I.C.)	1.61 (1.50-1.80)	0.077
Peso (media/D.E.)	60.9 (\pm 10.67)	0.102
I.M.C (media/D.E.)	23 (\pm 4.18)	0.406
Infección crónica (si/%)	30.4% (14)	0.041
Neoplasia (si/%)	71.7% (33)	0.072
Comorbilidad (si/%)	65.2% (30)	0.175
PCR (+/-)	89.1% (41)	0.129
PCR leve (+/-)	8.7% (4)	0.732
PCR moderada (+/-)	45.7% (21)	0.525
PCR grave (+/-)	34.8% (16)	0.940
VSG (+/-)	41.3% (19)	0.567

Tabla 2. Representación gráfica de la relación entre las variables y los anticuerpos antinucleares positivos. En las columnas, se encuentran la positividad de los anticuerpos antinucleares y valor p; en las filas, las variables a relacionar. Abreviaturas: %=porcentaje. D.E.=Desviación estándar. PCR=proteína c reactiva. R.I.C.=Rango Inter cuantil. VSG=velocidad de sedimentación globular.

15. DISCUSIÓN

Al comparar la presencia de infección crónica, comorbilidades y neoplasias con anticuerpos antinucleares positivos, hubo diferencia significativa únicamente en la presencia de infección crónica. No se encontró diferencia significativa en presencia de neoplasia o comorbilidades.

En la literatura, está documentado la presencia de infecciones en individuos, con predisposición genética y alteraciones fisiológicas en reconocer patrones moleculares asociados a patógenos, pueden producir inflamación crónica y llevar a cambios en la respuesta inmunológica innata, representando el desencadenante para el inicio o desarrollo de enfermedades autoinmunes sistémicas¹⁶. La liberación de trampas extracelulares de neutrófilos, reconocido mecanismo antimicrobiano de la inmunidad innata, aunque también se ha encontrado en condiciones no infecciosas como gota, neoplasia y aterosclerosis. Una exacerbación de tal mecanismo, induce la producción alta de interferón alfa, lo cual promueve la producción de células B autorreactivas. Esto se considera un mecanismo importante para la inducción de anticuerpos antinucleares¹⁶. Es importante su asociación ya que en este estudio, el 30% de pacientes con anticuerpos antinucleares positivos presentó al menos una infección crónica. Otras células descritas en las infecciones persistentes son los basófilos y mastocitos. Estas células se asocian a respuestas inmunológicas innatas contra virus y bacterias. Se ha reportado en la literatura que inducen la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-), histamina, serotonina y heparina, seguido de interleucinas inflamatorias como la 3,5, 6 y 8. Los mastocitos bloquean a los virus produciendo interferón. Ambas moléculas, inducen activación y supervivencia de linfocitos B autorreactivos¹⁶. Se evidenció que el 71% de los sujetos con infección crónica y anticuerpos antinucleares positivos, son de etiología viral, lo cual se relacionó con la explicación fisiopatológica ya citada, No se consideró en las variables el conteo absoluto de linfocitos, basófilos o neutrófilos, sin embargo, su determinación y relación se podría determinar en otra rama de este estudio.

Respecto a la presencia de neoplasias o comorbilidades, no se encontró asociación significativa con los

anticuerpos antinucleares positivos. Sin embargo, el valor p en la relación neoplasia-anticuerpo antinuclear positivo, es cercano al punto de corte para ser significativo. La literatura reportó en diferentes artículos la asociación entre neoplasia y dichos anticuerpos. Sobre todo, ha tenido gran auge en los últimos años, donde se ha publicado muchos artículos sobre la inmunoterapia contra el cáncer. Se encuentra la presencia de anticuerpos antinucleares en linfomas no Hodgkin, así como en neoplasias pulmonares. Respecto a estas últimas, la literatura reportó un estudio donde se evidenció que la presencia de estos anticuerpos en pacientes con cáncer de pulmón se asoció significativamente con riesgo de muerte reducida, independientemente del género, edad, tabaquismo o tipo de neoplasia¹⁸. Dicho marcador, podría ser útil en diferentes estudios a futuro, como marcadores pronósticos en el tratamiento de estas neoplasias. La presencia de comorbilidades crónicas no demostró asociación significativa, sin embargo, tener siempre presente el estado de inflamación crónica que tienen algunas de ellas, como la obesidad, ya que pueden ser mecanismos de pérdida de tolerancia inmunológica a largo plazo.

Para la determinación del objetivo secundario en este estudio, se determinó la relación de la proteína c reactiva (PCR) y volumen de sedimentación globular (VSG) con el resultado de anticuerpos antinucleares positivos. Tampoco hubo asociación significativa. No hay que olvidar que dichos estudios, son representativos de inflamación no específica y usualmente se modifican con infecciones agudas o estímulos estresantes a la fisiología del sujeto. Se podría realizar otra asociación entre estas variables a través de otra rama de este estudio, siendo más específicos con el tipo de neoplasia e infección, así como varias determinaciones de PCR y VSG, para estimar la frecuencia de las mismas y su relación con los AAN.

16. CONCLUSIONES

Se documentó que la presencia de una infección crónica tiene una asociación con significancia estadística (0.041) con anticuerpos antinucleares positivos. La etiología viral fue la mayormente asociada con las infecciones crónicas. La presencia de neoplasias y comorbilidades, no presentaron ninguna asociación significativa con la presencia de anticuerpos antinucleares positivos. Así mismo, la relación de la inflamación a través del valor de proteína C reactiva elevada y volumen de sedimentación globular con los anticuerpos antinucleares positivos no presentó asociación con significancia estadística. Se deben orientar nuevas investigaciones sobre las infecciones crónicas virales y su relación con la autoinmunidad. Está descrito la asociación de anticuerpos antinucleares y neoplasias en otros estudios, por lo que habría que aumentar el tamaño de muestra para alcanzar la significancia estadística.

18. REFERENCIAS

1. Richter D, Tiedge H. Results and Problems in Cell Differentiation [Internet]. Available from: <http://www.springer.com/series/400>
2. Prieto Martín A, Barbarroja Escudero J, García Torrijos C, Monserrat Sanz J. Linfocitos B. *Medicine (Spain)*. 2013 Mar;11(28):1710–9.
3. Li W, Guo Y, Zhang Z, Zhang F, Liu X, Ji X, et al. Comparison of 2 anti-PLA2R immunoassays for the diagnosis of primary membranous nephropathy. *Lab Medicine*. 2018 Oct 11;49(4):316–22.
4. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns (ICAP) 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6(JUL).
5. Irure-Ventura J, López-Hoyos M. The Past, Present, and Future in Antinuclear Antibodies (ANA). Vol. 12, *Diagnostics*. MDPI; 2022.
6. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing-misunderstood or misbegotten? Vol. 13, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 495–502.
7. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). *Australian Immunisation Handbook*. Australian Government Department of Health and Aged Care. 2022.
8. Farmer PE. Chronic Infectious Disease and the Future of Health Care Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2013 Dec 19;369(25):2424–36.
9. Malyshkin AP. Chronic infections: causes and possible approach to treatment. *Research Journal of Infectious Diseases*. 2014;2(1):3.
10. Fainboim L & G Jorge. *Introducción a la Inmunología Humana*. 6th ed. Argentina: Panamericana; 2011. 1–550 p.
11. Kuby *Inmunología*.
12. Das S, Balko JM, Johnson DB. Immune Responses to Solid Tumors and Immune Checkpoint Therapy.

13. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011 Apr 23;29:235–71.
14. Pawelec G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology.* 2017 Aug 1;18(4):717–21.
15. Vlasea A, Falagan S, Gutiérrez-Gutiérrez G, Moreno-Rubio J, Merino M, Zambrana F, et al. Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. Vol. 127, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 42–9.
16. Torres-Aguilar H, Sosa-Luis SA, Aguilar-Ruiz SR. Infections as triggers of flares in systemic autoimmune diseases: novel innate immunity mechanisms. Vol. 31, *Current Opinion in Rheumatology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 525–31.
17. Im JH, Chung MH, Park YK, Kwon HY, Baek JH, Lee SY, et al. Antinuclear antibodies in infectious diseases. *Infect Dis.* 2020 Mar 3;52(3):177–85.
18. Jing K, Zhao H, Cai J, et al. The presence of autoantibodies is associated with improved overall survival in lung cancer patients. *Front Oncol.* 2023;13:1234847.

19. ANEXOS

Ninguno.