

Título del artículo.

Prevalencia y patrones de anticuerpos anti-nucleares en jóvenes universitarios aparentemente sanos con y sin obesidad

Título del artículo en idioma Inglés.

Prevalence and patterns of anti-nuclear antibodies in apparently healthy young college students with and without obesity

Autoras.

Nadia Flores Rueda
Iris Paola Guzmán Guzmán
Isela Parra Rojas
Beatriz Peralta Elizondo
Adakatia Armenta Solís

Referencia bibliográfica:

MLA

Flores Rueda, Nadia, Iris Paola Guzmán Guzmán, Isela Parra Rojas, Beatriz Peralta Elizondo y Adakatia Armenta Solís. "Prevalencia y patrones de anticuerpos anti-nucleares en jóvenes universitarios aparentemente sanos con y sin obesidad". *Tlamati* 6.4 (2015): 16-19. Print.

APA

Flores Rueda, N., Guzmán Guzmán, I. P., Parra Rojas, I., Peralta Elizondo, B. y Armenta Solís, A. (2015). Prevalencia y patrones de anticuerpos anti-nucleares en jóvenes universitarios aparentemente sanos con y sin obesidad. *Tlamati*, 6(4), 16-19

ISSN: 2007-2066.

Publicado el 30 de Diciembre del 2015

© 2015 Universidad Autónoma de Guerrero

Dirección General de Posgrado e Investigación

Dirección de Investigación

TLAMATI, es una publicación trimestral de la Dirección de Investigación de la Universidad Autónoma de Guerrero. El contenido de los artículos es responsabilidad exclusiva de los autores y no refleja de manera alguna el punto de vista de la Dirección de Investigación de la UAGro. Se autoriza la reproducción total o parcial de los artículos previa cita de nuestra publicación.



Prevalencia y patrones de anticuerpos anti-nucleares en jóvenes universitarios aparentemente sanos con y sin obesidad

Nadia Flores Rueda^{1*}
Iris Paola Guzmán Guzmán¹
Isela Parra Rojas¹
Beatriz Peralta Elizondo²
Adakatia Armenta Solís²

¹ Universidad Autónoma de Guerrero. Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas. Av. Lázaro Cárdenas s/n C.U. Zona Sur. CP. 39087 Chilpancingo, Guerrero, México. Tel. +(52) 747 4703154

² Universidad Autónoma de Guerrero. Unidad Académica de Medicina.

**Autor de correspondencia*
nadiahloresr@hotmail.com

Resumen

Evidencia acumulada ha determinado que la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs) preceden a enfermedades del tejido conectivo como el Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), una enfermedad autoinmune caracterizada por la desregulación del sistema inmunológico y producción de anticuerpos contra antígenos propios, en donde factores ambientales, hormonales y genéticos se ven implicados. Se sabe el tejido adiposo cumple funciones endocrinas e inmunomoduladoras, por lo que la obesidad podría favorecer la pérdida de tolerancia inmunológica hacia auto-antígenos. Se determinó la prevalencia de ANAs y patrones de tinción en sueros de jóvenes universitarios aparentemente sanos, y su relación con la presencia de obesidad y antecedente familiares de enfermedades autoinmunes. Se evaluaron 91 jóvenes universitarios de nivel superior aparentemente sanos, agrupados en 47 jóvenes con normopeso y 43 con obesidad, a los cuales se les determinaron parámetros antropométricos, bioquímicos y ANAs por Inmunofluorescencia indirecta (IFI) en la línea celular Hep-2 a una dilución de las muestras séricas 1:40. La población en estudio presentó una edad promedio de 20 años, de los cuales 50 fueron mujeres y 41 hombres. La prevalencia de ANAs en la población total fue del 15%, de los cuales el 64% fueron jóvenes con obesidad y el 36% con normopeso. La obesidad abdominal se asoció con una mayor positividad a ANAs ($p=0.03$), así como la presencia de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes en primer grado ($p=0.061$), el género femenino ($p=0.053$) y antecedentes de infecciones previas por patógenos ($p=0.009$). Por otra parte los niveles de proteína C reactiva (CRP), colesterol total, c-LDL, Tg, glucosa y c-HDL no fueron asociados con la positividad a ANAs. En las muestras positivas, los patrones de tinción más frecuentes fueron el homogéneo difuso y perinuclear. La prevalencia de ANAs en estudiantes universitarios fue del 15%, siendo los patrones de tinción predominantes el homogéneo difuso y perinuclear. La positividad a ANAs mostró una relación con obesidad abdominal, antecedentes heredo-familiares de enfermedades autoinmunes en primer grado, género e historial de infecciones por patógenos.

Palabras clave: anticuerpos antinucleares, obesidad, enfermedades autoinmunes, jóvenes

Como citar el artículo:

Flores Rueda, N., Guzmán Guzmán, I. P., Parra Rojas, I., Peralta Elizondo, B. y Armenta Solís, A. (2015). Prevalencia y patrones de anticuerpos anti-nucleares en jóvenes universitarios aparentemente sanos con y sin obesidad. *Tlamati*, 6(4), 16-19.

Abstract

Gathered evidence determined that presence of antinuclear antibodies (ANAs) precede connective tissue diseases such as Lupus Erythematosus (LEG), an autoimmune disease characterized by dysregulation of immune system and production of antibodies against to self-antigens, where environmental, hormonal, and genetic factors are involved. It is known that adipose tissue fulfill endocrine and immunomodulatory functions, so obesity could favor loss of immunological tolerance to autoantigens. Prevalence of ANA and staining patterns in sera from apparently healthy young university students, and their relationship to presence of obesity and family history of autoimmune diseases was determined. Sample of study was 91 university students apparently healthy, divided in two groups, as follows: 47 young people with normal weight and 43 with obesity, which were determined anthropometric, biochemical and ANAs by indirect immunofluorescence (IFI) in cell line Hep-2 at a dilution of serum samples 1:40. Study sample had a mean age of 20 years, of whom 50 were women and 41 men. Prevalence of ANAS in the total sample was 15%, of which 64% were young people with obesity and 36% with normal weight. Abdominal obesity was associated with greater positivity to ANAs ($p = 0.03$), and presence of a family history of autoimmune diseases in first grade ($p = 0.061$), female gender ($p = 0.053$) and a history of previous infections pathogens ($p = 0.009$). On the other hand, levels of C-reactive protein (CRP), total cholesterol, c-LDL, Tg, glucose and c-HDL were not associated with positive ANAs. In positive samples, the most frequent staining patterns were diffuse homogeneous and perinuclear. Prevalence of ANAs in university students was 15%, with predominant staining patterns of diffuse homogeneous and perinuclear. ANAs positivity showed an association with abdominal obesity, family history, inherited history of autoimmune diseases in first grade, gender and history of infections by pathogens.

Keywords: antinuclear antibodies, obesity, autoimmune diseases, young

Introducción

Los anticuerpos antinucleares (ANAs) son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes autoantígenos localizados en el núcleo y citoplasma celular, los cuales se clasifican en patrones de acuerdo a la estructura que reconocen. La detección de ANAs mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en líneas celulares se considera la prueba inicial de laboratorio que apoya el diagnóstico de enfermedades autoinmunes (EAs), principalmente las de afección del tejido conectivo como el Lupus Eritematoso Generali-

zado (LEG), síndrome de Sjögren (SS), escleroderma y artritis reumatoide (AR), en donde se caracterizan patrones de tinción específicos, tales como el homogéneo, periférico o perinuclear, moteado grueso, moteado fino, centromérico, entre otros. El origen de los ANAs es desconocido, sin embargo, estímulos producidos por ciertos patógenos; la edad, el género, y el consumo de fármacos se han relacionado con su presencia (Toledo, Sáenz y Vivar, 2010; Cabiedes y Nuñez-Alvarez, 2009). Desde hace casi una década se conoce los ANAs preceden a la enfermedad clínica de LEG. Recientemente se ha asociado la obesidad como un precursor en el desarrollo de EAs pero se carece de evidencia que relacione la positividad a autoanticuerpos en adultos jóvenes y la frecuencia de patrones de tinción en personas con obesidad. Por lo que el objetivo del estudio es determinar la prevalencia de ANAs y patrones de tinción en sueros de jóvenes universitarios aparentemente sanos y establecer su relación con la obesidad y antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.

Material y métodos

Sujetos de estudio.

Se realizó un estudio de tipo casos y controles, que incluyó una muestra de 91 jóvenes de 18 a 25 años de edad, agrupados en 50 jóvenes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y 41 jóvenes con normopeso ($\text{IMC} \leq 25 \text{ kg/m}^2$), todos estudiantes del área de Ciencias de la Salud en la Universidad Autónoma de Guerrero. En ambos grupos, los criterios de exclusión fueron la sospecha o diagnóstico de enfermedad autoinmune; enfermedad infecciosa o inflamatoria 30 días previo a la toma de la muestra sanguínea; tratamiento con antiinflamatorios y mujeres embarazadas.

A los participantes se les aplicó una encuesta para obtener información socio-demográfica, estilo de vida, antecedentes clínicos, antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, entre otros. Se les determinaron medidas

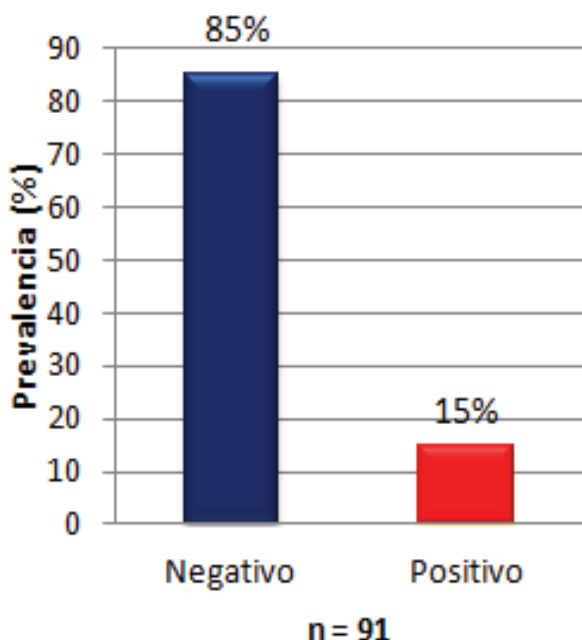


Figura 1. Prevalencia de ANAs en jóvenes universitarios

Tabla 1. Prevalencia de ANAs por grupo de estudio, obesidad abdominal, género, antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes e infecciones.

Variable	Total n = 91	Negativo n = 76	Positivo n = 14	Valor <i>p</i>
Grupo				0.17
Normopeso	47 (52)	42 (55)	5 (36)	
Obesidad	43 (48)	34 (45)	9 (64)	
Obesidad abdominal				0.04
No	55 (60)	50 (65)	5 (36)	
Si	36 (40)	27 (35)	9 (64)	
Género				0.053
Femenino	50 (55%)	39 (14%)	11 (22%)	
Masculino	41 (45%)	20 (20%)	3 (7%)	
AF-EAs de primer grado				0.061
No	59 (65)	53 (69)	6 (43)	
Si	32 (35)	24 (31)	8 (57)	
AF-EAs de segundo grado				0.95
No	19 (21)	16 (20)	3 (21)	
Si	72 (79)	61 (79)	11 (79)	
Historial de infección por patógenos				0.009
No	15 (17)	2 (13)	4 (87)	
Si	76 (83)	65 (86)	11 (14)	

Datos proporcionados en n y % (porcentajes). Prueba de χ^2 . ANA: anticuerpos antinucleares. AF-EAs: Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes

antropométricas, el peso y estatura se midieron con una precisión de 0.1 kg y 0.5 cm, respectivamente. Además se obtuvo una muestra sanguínea por punción venosa con un ayuno de al menos 8 horas. El estudio se llevó a cabo considerando los criterios establecidos para el desarrollo de investigación en seres humanos, constituidos en la declaración de Helsinki, Seúl, Corea 2008.

Análisis Bioquímico.

A partir de una muestra sérica se determinaron las concentraciones de proteína C reactiva (CRP), glucosa, colesterol total, triglicéridos (Tg), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), por los métodos de turbidimetría y enzimático (Selectra E; Dieren, Netherlands., Wiener lab, St. Ingbert, Germany).

Inmunofluorescencia indirecta.

Los ANAs se determinaron en muestras de suero, controles positivos y negativos diluidos a 1:40 con un tampón de PBS (Toledo et al., 2010), los sueros fueron incubados sobre láminas con células Hep-2 y anticuerpos IgG humano marcado con fluoresceína considerando las condiciones establecidas por el fabricante (conjugado de Sigma-USA) (Nova Lite™, Inova Diagnostics, San Diego, CA). Una reacción positiva fue la presencia de fluorescencia en los núcleos o citoplasmas de las células observadas, considerando los diferentes patrones de tinción.

Análisis estadístico.

Los resultados obtenidos de la inmunofluorescencia,

las mediciones antropométricas y bioquímicas se colectaron en una base de datos SPSS v.15 y el análisis estadístico se realizó mediante el software STATA V.9.2, considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se evaluaron 91 jóvenes universitarios, con un promedio de edad de 20 años, de los cuales 50 fueron mujeres y 41 hombres. La prevalencia de positividad a ANAs en la población total fue del 15% (Figura 1), siendo mayor en los jóvenes con obesidad (64%) en comparación con los de peso normal (36%), así como en los jóvenes con obesidad abdominal ($p=0.03$), antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes en primer grado ($p=0.061$), género femenino ($p=0.053$) y en aquellos con antecedentes de infecciones por patógenos ($p=0.009$) (véase tabla 1). Por otro lado no se encontraron diferencias significativas entre la positividad a ANAs y presencia de niveles alterados de CRP, colesterol total, c-LDL, c-HDL, Tg y glucosa (datos no mostrados).

Los principales patrones de fluorescencia observados en las muestras positivas a ANAs fueron el homogéneo difuso (36%), homogéneo perinuclear (14%), centromérico (14%), y anti citoesqueleto (14%).

Discusión y conclusión

La presencia de ANAs son característicos en individuos con EAs clínicamente activas, sin embargo también se encuentran en personas aparentemente sanas, de edades avanzadas o que cursan por procesos inflamatorios de tipo infeccioso (Cabiedes y Nuñez-Alvarez, 2009).

Tabla 2. Frecuencia de patrones de tinción de ANAs en jóvenes

Patrones de Fluorescencia	n = 14 (%)
Homogéneo Difuso	5 (36)
Homogéneo Difuso, Laminar	1 (7)
Homogéneo Perinuclear	2 (14)
Homogéneo Perinuclear, Citoplasma positivo	1 (7)
Moteado Fino	1 (7)
Centromérico	2 (14)
Citoesqueleto	2 (14)

Datos proporcionados en n y % (porcentajes).

En el estudio realizado 14 personas presentaron positividad a ANAs, representando el 15% de la muestra total, prevalencia considerablemente alta en comparación con los resultados descritos en otras poblaciones que oscilan entre el 8% y 22%; la mayoría de ellas caucásicas y adultos mayores de 30 años (Toledo et al., 2010). En la comparación de positividad a ANAs por grupo de estudio, no se encontraron diferencias significativas, pero si por la presencia de obesidad abdominal, el tejido adiposo visceral es altamente activo, productor de citocinas proinflamatorias y quimiocinas tales como interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 β , proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), IL-8 y leptina, responsables del estado de inflamación crónico característico de la obesidad y que participan de manera importante en la regulación del sistema inmunológico (Gil, Aguilera, Gil y Cañete, 2007; Bastard, Maach, Lagathu, Kim, Caron y Vidal, 2006). Además en este estudio se mostró una asociación con la presencia de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes en primer grado ($p=0.06$), lo que denota la fuerte influencia genética en el desarrollo de las mismas.

Otro de los hallazgos del presente estudio fue que el 78% de los jóvenes positivos a ANAs, pertenecían al género femenino; estos datos que coinciden con otras publicaciones en los que se afirma la susceptibilidad género-dependiente para el desarrollo de EAs, susceptibilidad asociada a la presencia de hormonas sexuales y a que en las mujeres predomina una respuesta inmunológica de tipo Th1 (Olsen y Kovacs, 1996; Toledo et al., 2010).

Se debe considerar que la positividad a ANAs no significa la existencia subclínica de una enfermedad autoinmune, puesto que pueden tener origen infeccioso, formados por una respuesta a estímulos antigénicos externos (patógenos), por lo que niños y adultos mayores pueden presentar títulos relativamente altos denominándose a ANAs "naturales". Esto puede explicar en parte la asociación encontrada en nuestro estudio entre la positividad a ANAs y antecedente de infecciones por patógenos relacionados con su producción, tales como el sarampión, hepatitis A, B o C, varicela, rubeola (Cabiedes et al., 2009; Robles y Ramos, 2006).

La detección de ANAs por IFI, permite sospechar la especificidad del antígeno mediante los patrones de fluorescencia característicos. Entre los patrones observados con mayor frecuencia en este estudio y cuya relevancia

clínica muestra un mayor significado diagnóstico fue el homogéneo difuso (36%), el cual sugiere reactividad contra antígenos de la cromatina (nucleosomas, DNA de doble cadena, DNA de cadena sencilla, Sm, RNP y/o histonas) los cuales se encuentran presentes en pacientes con LEG, AR, SS y fenómeno de Raynaud, así como también el patrón centromérico (14%) que reaccionan con proteínas del centrómero (CENP-A, CENP-B, CENP-C, Scl-70, etc.) asociadas con escleroderma, fenómeno de Raynaud idiopático, entre otras (Robles y Ramos, 2005).

Una de las limitaciones de este estudio fue el tamaño de muestra analizado, a pesar de ello fue posible establecer la presencia de asociaciones significativas. Por otra parte es importante establecer los valores de corte que permitan determinar las concentraciones para ANAs en población joven aparentemente sana, puesto que estudios han demostrado la presencia de estos anticuerpos hasta 9 años previo al desarrollo clínicamente una enfermedad autoinmune (Arbuckle, McClain, Rubertone, Scofield, Dennis, James y Harley, 2003).

Conclusión

La prevalencia de ANAs en estudiantes universitarios fue del 15%, siendo los patrones de tinción predominantes el homogéneo difuso y perinuclear. La positividad a ANAs mostró una relación con obesidad abdominal, antecedentes heredo-familiares de enfermedades autoinmunes en primer grado, género e historial de infecciones por patógenos.

Referencias

- Arbuckle, M. R., McClain, M. T., Rubertone, M. V., Scofield, H., Dennis, G. J., James, J. A., y Harley, J. B. (2003). Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*, 349, 1526-1533.
- Bastard, J. P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., Caron, M., Vidal, H., Capeau J, Feve, B. (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*, 17, 4-12.
- Cabiedes, J., y Nuñez-Alvarez, C. (2009). Anticuerpos antinucleares. *Reumatología clínica*, 6, 224-230.
- Gil, A., Aguilera, M, Gil, C., y Cañete, R. (2007). Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *British Journal of Nutrition*, 98, 121-126.
- Olsen, N., y Kovacs, W. (1996). Gonadal steroids and immunity. *Endocrine Reviews*, 17, 369-382.
- Robles, A., y Ramos, M. (2005). *Significado clínico de los anticuerpos antinucleares*. Elsevier Doyma. 1579, 85-90. Obtenido de: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pid=13079664&pid_usuario=0&contactid=&pid_revista=1&ty=45&accion=L&origen=zonalectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=lv0n1578a13079664pdf001.pdf
- Toledo, P., Sáenz, K y Vivar, N. (2010). Valores de referencia de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. Quito-Ecuador. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 57, 190-195.