

## ■ ARTÍCULO ORIGINAL

### Prevalencia de anticuerpos antinucleares en médicos residentes aparentemente sanos del Hospital de Clínicas, San Lorenzo

### Prevalence of antinuclear antibodies in apparently healthy residents of the Hospital de Clínicas, San Lorenzo

<sup>a</sup>Giovanni Marcel Pitta Villasboa<sup>1</sup> , <sup>b</sup>Tamara Frontanilla<sup>2</sup> , <sup>c</sup>Luz Servián<sup>2</sup> ,  
<sup>d</sup>Xavier Ortiz<sup>2</sup> , <sup>d</sup>Renate Henning<sup>2</sup> , <sup>e</sup>Ignacio Ortiz Galeano<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Médicas. Hospital de Clínicas. Primera Cátedra de Clínica Médica. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>2</sup>Laboratorio Diaz Gill. Departamento de Investigación y Desarrollo. Asunción, Paraguay.

## RESUMEN

**Introducción:** los anticuerpos antinucleares son muy utilizados en la práctica médica como marcadores de autoinmunidad y en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, estos anticuerpos son la expresión de otros trastornos más allá de las colagenopatías e incluso pueden estar presentes en la población aparentemente sana sin representar un riesgo para la salud de estos en el futuro.

**Objetivo:** determinar la prevalencia de anticuerpos antinucleares en médicos residentes aparentemente sanos del Hospital de Clínicas, San Lorenzo, en el año 2021.

**Material y métodos:** se realizó un estudio descriptivo prospectivo y transversal en 150 médicos residentes aparentemente sanos en el Hospital de Clínicas de la ciudad de San Lorenzo, Paraguay, en el periodo de junio a septiembre de 2021. Se determinaron los anticuerpos antinucleares tipo inmunoglobulina G mediante inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2.

**Resultados:** la prevalencia de anticuerpos antinucleares fue 11,3%. La mayoría de los sujetos con resultados positivos fueron mujeres (76,5%,  $p < 0,05$ ). Las titulaciones más frecuentes fueron 1:80 y 1:160 por igual (35,3% cada una) y entre los sujetos reactivos el patrón nuclear granular fino denso (AC2) fue el más prevalente (52,9%).

<sup>a</sup>Médico residente de Clínica Médica.

<sup>b</sup>Directora del Departamento y Desarrollo del Laboratorio Diaz Gill.

<sup>c</sup>Bioquímica del Laboratorio Diaz Gill.

<sup>d</sup>Director de Laboratorio Diaz Gill.

<sup>e</sup>Docente-Investigador. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción.

**Artículo recibido:** 9 noviembre 2021

**Artículo aprobado:** 7 diciembre 2021

### Autor correspondiente:

Dr. Giovanni Pitta

Correo electrónico: [gpitta13@gmail.com](mailto:gpitta13@gmail.com)

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

**Conclusión:** la prevalencia de anticuerpos nucleares fue 11,3%, la mayor frecuencia se vio en mujeres, las titulaciones más comunes fueron 1:80 y 1:160 y el patrón más habitual fue el nuclear granular fino denso.

**Palabras claves:** anticuerpos antinucleares, lupus eritematoso sistémico, autoinmunidad, prevalencia

## ABSTRACT

**Introduction:** Antinuclear antibodies are widely used in medical practice as autoimmunity markers and in the diagnosis of autoimmune diseases. However, these antibodies are the expression of other disorders beyond collagenopathies and may even be present in the apparently healthy population without representing a risk to their health in the future.

**Objective:** To determine the prevalence of antinuclear antibodies in apparently healthy residents of the Hospital de Clínicas, San Lorenzo, in 2021.

**Material and methods:** A descriptive, prospective and cross-sectional study was carried out in 150 apparently healthy resident physicians at the Hospital de Clínicas in the city of San Lorenzo, Paraguay, from June to September 2021. Immunoglobulin G-type antinuclear antibodies were determined using Indirect immunofluorescence in HEp-2 cells.

**Results:** The prevalence of antinuclear antibodies was 11.3%. Most of the subjects with positive results were women (76.5%,  $p < 0.05$ ). The most frequent titrations were 1:80 and 1:160 equally (35.3% each) and among the reactive subjects the nuclear dense fine speckled pattern (AC2) was the most prevalent (52.9%).

**Conclusion:** The prevalence of nuclear antibodies was 11.3%, the highest frequency was seen in women, the most common titers were 1:80 and 1:160 and the most common pattern was the nuclear dense fine speckled.

**Keywords:** antinuclear antibodies, systemic lupus erythematosus, autoimmunity, prevalence

## INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad se entiende como el proceso por el cual el sistema inmunológico reconoce antígenos del propio organismo como resultado de la interacción del sistema adaptativo (linfocitos B y T) con moléculas propias de las células de los tejidos del cuerpo y que por varios mecanismos éste sistema genera una respuesta de reconocimiento por mutaciones somáticas en los receptores de los linfocitos, proceso denominado autorreactividad<sup>(1)</sup>.

La autoinmunidad se puede dar en procesos de maduración de los linfocitos o en procesos inflamatorios que generan un reconocimiento de antígenos propios del organismo y, dependiendo de la regulación del sistema linfático, la respuesta puede ser suprimida o limitada. La inflamación que se genera en infecciones o en las células cancerígenas es un mecanismo por el cuál puede generarse autoinmunidad<sup>(1,2)</sup>.

Cuando la autoinmunidad no es regulada por el organismo mediante algún mecanismo de tolerancia es cuando puede darse el inicio de una enfermedad autoinmune, en la práctica médica se utilizan biomarcadores de autoinmunidad. Un ejemplo de estos biomarcadores son los anticuerpos antinucleares<sup>(3)</sup>.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas que están dirigidas a componentes autólogos del organismo del individuo que los produce. Su principal importancia radica en que estos autoanticuerpos son orientativos para estudiar varias enfermedades autoinmunes como pueden ser el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la dermatomiositis y otras. Aunque se ha visto que pueden estar presente tanto en infecciones como en el cáncer<sup>(4)</sup>.

En el trascurso de la historia se vio que los anticuerpos antinucleares no siempre son patológicos y se ha propuesto inclusive una clasificación según su utilidad clínica en diferentes contextos de su utilización: los ANA autoinmunes, los ANA de procesos agudos como infecciones y los ANA naturales. Estos últimos son aquellos anticuerpos presentes en personas sanas sin riesgo de generar una enfermedad autoinmune específica, lo cual es importante entender para su buen uso en el diagnóstico de los pacientes en la medicina interna<sup>(4)</sup>.

Estudios descriptivos en poblaciones como Japón, Alemania, Ecuador, Perú, Estados Unidos y otros han estudiado la prevalencia de anticuerpos antinucleares en sus poblaciones sanas con resultados variables e incluso se vio un aumento con los años de la prevalencia de ANA en la población sana. La variación genética de los pueblos estudiados otorgó diferentes puntos de corte para considerar que un ANA es patológico o no, por lo que una titulación elevada de ANA en un país o región puede ser considerada normal y no debería ser motivo de sospecha de enfermedad autoinmune, aunque sí de autoinmunidad<sup>(5-9)</sup>.

En términos de genética poblacional, Paraguay es un país interesante en cuanto a la herencia genética se refiere. La población tuvo varios cambios en su conformación en los tiempos de postguerra que se dio por una corriente de inmigración de ciudadanos europeos y asiáticos que construyeron la sociedad actual y se considera que el mestizaje en ese tiempo consiguió cierta homogeneidad en la mayoría de la población contemporánea. Por lo que resulta interesante conocer qué prevalencia de nuestra población aparentemente sana puede portar consigo anticuerpos antinucleares, su similitud con otros países de la región y cómo se debería considerar la prevalencia de autoinmunidad en los habitantes del país<sup>(10)</sup>.

En Paraguay sólo se ha realizado un estudio de prevalencia de ANA por inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 en sujetos con síntomas y signos sugerentes de enfermedades reumatológicas en 2010. No se ha realizado aún en sujetos aparentemente sanos<sup>(11)</sup>.

Como no se cuentan con trabajos previos acerca del ANA en población aparentemente sana del Paraguay, en el presente trabajo se estudió dicha prevalencia en una población de médicos residentes del Hospital de Clínicas para dar un primer paso en la determinación de la prevalencia de autoinmunidad en Paraguay. Es importante tener el conocimiento de portadores sanos de ANA para la correcta interpretación del internista de la reactividad a los anticuerpos antinucleares tomando en cuenta los métodos de detección y sus niveles de titulación.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal con un muestreo no probabilístico de conveniencia. Los sujetos estudiados fueron médicos residentes de diez servicios del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, en el periodo de mayo a septiembre de 2021.

Como criterios de inclusión se tomaron médicos residentes aparentemente sanos dispuestos a participar del estudio. Se excluyeron a los residentes con enfermedades agudas al momento del estudio, médicos con medicación crónica con fármacos que pudieran generar reactividad a los anticuerpos antinucleares por síndrome lupus *like*<sup>(12,13)</sup>, residentes con antecedentes de neumonía por SARS-CoV-2 moderada a severa en los últimos 45 días<sup>(14)</sup> y residentes ya conocidos portadores de anticuerpos antinucleares positivos.

El tamaño muestral fue determinado con el software Epidat<sup>®</sup> 4.2 tomando como población 150 residentes con una proporción esperada de reactividad positiva de 10%<sup>(5)</sup>, un nivel de confianza de 95% y una precisión de 3% que dio como resultado un tamaño muestral de 108 sujetos para realizar el estudio.

Los datos se tomaron al momento de la participación del sujeto y fueron registrados en una ficha de Office Excel 2013<sup>®</sup> con las variables edad, sexo, procedencia, antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, reactividad a los anticuerpos antinucleares, titulación de reactividad y patrón de reactividad de anticuerpos antinucleares.

A los sujetos estudiados se tomó una muestra de sangre venosa conservada en viales sin coagulante y enviadas a un laboratorio privado donde se recibieron las muestras y se llevó a cabo su procesamiento mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2.

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias y porcentajes, las cuantitativas en medias y desviaciones estándar, se utilizó la prueba de Chi cuadrado para determinar la significancia entre la diferencia de reactividad según sexos, utilizando para dicho cálculo el programa estadístico EpiInfo en su versión 7.2<sup>®</sup>. Se consideró significativa  $p < 0,05$ .

Aspectos éticos: se respetaron los principios de la bioética y se mantuvo la confidencialidad de los datos personales de los participantes. El protocolo de investigación fue aprobado por la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (Dictamen FCM/UNA N°274/2021).

## RESULTADOS

De los 150 sujetos estudiados, 17 sujetos (11,3%) resultaron reactivos a la presencia de anticuerpos antinucleares IgG, 81 sujetos (54%) fueron del sexo femenino. La edad promedio fue de  $28,33 \pm 1,99$  años, una mediana de 28 años con un rango que va desde los 25 años hasta los 38 años de edad. Las procedencias de los sujetos fueron: Asunción (35 sujetos, 23,3%), Departamento Central (95 sujetos, 63,3%), Otros departamentos del interior del país (19 sujetos, 12,7%) y del extranjero (1 sujeto, 0,7%).

Se observó además que de los 17 sujetos positivos, solo 5 (29.4%) de ellos presentaban familiares consanguíneos con patologías autoinmunes diagnosticadas al momento del estudio. Siendo la mayoría de ellos no portadores de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.

Al agrupar los sujetos positivos según sexo se ve que la mayoría de estos fueron mujeres, siendo 13 de ellos positivas (76,5%), y 4 hombres fueron positivos (23,5%). La diferencia entre la reactividad según sexos resultó significativa ( $p=0,04$ ).

En cuanto a los niveles de titulación en los sujetos reactivos, se encontró que la titulación mínima en los sujetos positivos fue de 1:80 diluciones y la dilución máxima fue 1:640 diluciones. Siendo las más frecuentes la dilución 1:80 y 1:160 (tabla 1).

**Tabla 1.** Niveles de titulación en Médicos Residentes con ANA IgG reactivo en el Hospital de Clínicas. Año 2021. San Lorenzo, Paraguay

Titulación (diluciones)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1:80	6	35,3
1:160	6	35,3
1:320	3	17,6
1:640	2	11,8

Los patrones de inmunofluorescencia en los sujetos positivos se presentaron en 4 tipos de patrones según el consenso internacional de patrones de ANA (ANA *patterns*) y se vio que el patrón más prevalente fue el AC2 granular fino denso con un 52,9% de los patrones (9 sujetos) (tabla 2).

**Tabla 2.** Patrones de inmunofluorescencia en Médicos Residentes con ANA IgG reactivo en el Hospital de Clínicas. Año 2021. San Lorenzo, Paraguay

Patrón (Código ICAP)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
AC1*	1	5,9
AC2**	9	52,9
AC4***	6	35,3
AC9****	1	5,9

\* AC1: Patrón nuclear homogéneo \*\* AC2: Patrón nuclear granular fino denso

\*\*\* AC4: Patrón nuclear granular fino \*\*\*\*AC9: Patrón nucleolar grumoso

## DISCUSIÓN

La prevalencia de anticuerpos antinucleares en este estudio fue de 11,3%, valor ligeramente mayor a un estudio realizado en 150 donantes de sangre aparentemente sanos en un hospital de la ciudad de Lima, Perú, donde la prevalencia resultante fue 10%. La diferencia entre ambos estudios se observa en la franja de edad de los sujetos estudiados: la muestra del estudio en Perú presenta un rango que va desde los 18 hasta los 65 años y en este trabajo la brecha etaria parte desde los 25 hasta los 38 años. Si el estudio se llevara a cabo en sujetos con el mismo rango de edad, el resultado podría ser mayor al estudio de Perú<sup>(5)</sup>.

Se puede observar también una mayor prevalencia en este estudio al compararlo con el estudio realizado en 97 donantes de sangre aparentemente sanos con un rango etario de 18 a 57 años en la ciudad de Quito, Ecuador por Toledo y col. donde la prevalencia fue de 8,2%<sup>(7)</sup>. El reporte realizado en México por Serrano-Osuna y col en el Valle del Yaqui, donde se estudió a 379 donantes de sangre con un rango de edad igual al estudio de Lima, Perú (18-65 años), encontró una prevalencia de 13%, ligeramente superior al nuestro (11,3%)<sup>(5,15)</sup>.

Comparando con otros reportes en el mundo, se ve que la prevalencia de esta muestra es menor a estudios poblaciones de ANA en Japón (20%), China (14%), Líbano (26,4%), Alemania (17%) y Estados Unidos (15,9%). Todos estos fueron realizados en población general sin excluir aquellos con enfermedades que puedan expresar actividad contra autoantígenos nucleares<sup>(6,8,9,16,17)</sup>.

Los sujetos de este trabajo fueron en su mayoría mujeres (54%) y así también aquellos con anticuerpos positivos (76,5%). El sexo femenino es el más reactivo en los estudios hechos en Lima y en Quito<sup>(5,7)</sup>. Sin embargo, en el Valle del Yaqui se vio una mayor prevalencia de reactividad en el sexo masculino<sup>(15)</sup>. Esta diferencia de sexos podría tener una base genética poblacional, tema a investigar a futuro.

El promedio de edad fue 28 años, menor que el estudio en Lima de La Rosa y col. (33 años)<sup>(5)</sup>, el estudio en Quito de Toledo y col (31 años)<sup>(7)</sup>, y el estudio en el Valle del Yaqui en México por Serrano-Osuna (30 años)<sup>(15)</sup>. Esta diferencias no parecen significativas porque todos son de la tercera década de la vida.

La procedencia de los sujetos era muy variada y fueron mayormente del Departamento Central del Paraguay (63%). Esto se debe a que la mayoría procedía de ciudades correspondientes a este Departamento, seguido del Distrito Capital de Asunción (23%), localidades del interior del país (12,7%) y por último del extranjero (0,7%). No se procedió a determinar la significancia de la diferencia entre la reactividad entre sujetos procedentes de la capital con respecto a otras localidades ya que los valores eran similares en ellos. Además, no se encuentran estudios de la región donde se comparen prevalencias de ANA en diferentes ciudades de un mismo país<sup>(5,7)</sup>.

La presencia de antecedentes patológicos familiares de enfermedades autoinmunes en los sujetos positivos para ANA fue 29,4%. No se encontraron estudios recientes sobre reactividad en familiares de pacientes con enfermedades autoinmunes en la región, salvo uno hecho en México en el 2009 por Marín y col.<sup>(18)</sup> donde se vio en un grupo de 100 familiares de pacientes reumatológicos una positividad de 15% de reactivos con 1:80 diluciones. Si bien vemos que en este trabajo la proporción es mayor, en este estudio no se enfocó a familiares de pacientes y la mayoría de aquellos que presentaron reactividad fueron sujetos sin familiares con enfermedades autoinmunes (70,6%), por lo que no podemos compararlos por el diseño de ambos estudios<sup>(18)</sup>. Es sabido que las enfermedades autoinmunes tienen agregación familiar por lo que este aspecto debe considerarse en próximas investigaciones.

Las titulaciones más frecuentes en los sujetos con reactividad fueron de 1:80 y 1:160 diluciones para ANA IgG (35,9% cada uno). Para la técnica laboratorial utilizada se considera como mínimo valor de reactividad la titulación de 1:80. Al comparar con otros estudios realizados en Perú, Ecuador, México y Alemania se observan que los resultados positivos con 1:80 diluciones son los más frecuentes. En otros reportes como los de Japón y China se ven que valores positivos con 1:40 diluciones eran los más frecuentes<sup>(5-7,9,15,17)</sup>.

El patrón que se encontró con mayor frecuencia fue el patrón AC 2 o nuclear fino denso (52,9%), seguido del patrón nuclear fino o AC 4(35,3%), el patrón homogéneo o AC 1 (5,9%) y el patrón nucleolar grumoso o AC 9(5,9%). El patrón nuclear fino denso es el más común en la población sana que incluso puede llegar a títulos elevados sin representar un riesgo para la aparición de enfermedades autoinmunes, debido a su fuerte asociación con el autoantígeno DFS70. Este autoanticuerpo se encuentra significativamente mayor en la población sana y menor en pacientes con lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto o síndrome de Sjögren. Por esto se interpreta a este patrón como de bajo riesgo hasta determinar la presencia específica del anticuerpo anti-DFS70.

La distribución de patrones es muy variada en los diferentes estudios de prevalencia del ANA en poblaciones aparentemente sanas. Es importante clasificar los patrones según los consensos mundiales del ANA debido a que en muchos trabajos pueden confundirse los nombres de los patrones como iguales como por ejemplo el AC 4 y el AC 2<sup>(3,19,20)</sup>.

En los últimos años se ha visto que la presencia de ciertos patrones de ANA sugerentes de la presencia de anticuerpos anti-DFS70 pueden ser considerada como factor de exclusión de enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus. Por ello su determinación puede servir para mejorar la calidad diagnóstica ya que la mayoría de los sujetos de este estudio presentó un patrón sugerente de este auto anticuerpo<sup>(19-21)</sup>.

Sin embargo, en los estudios hechos en la región se vio que el patrón AC 4 fue el más prevalente como el de Lima, Perú (31,3%). En el reporte de la ciudad de Quito, Ecuador, se halló que 100% de los estudiados tenían patrón granular fino y en el Valle del Yaqui, México, se vio que predominaba el patrón nucleolar (70%), pero no detalló a que subtipo de patrón nucleolar pertenece dado a que existe el patrón nucleolar homogéneo (AC 8), grumoso (AC9) y granular (AC 10)<sup>(5,7,15)</sup>.

Con los resultados de este estudio podemos decir que la prevalencia de ANA en sujetos aparentemente sanos fue mayor que a investigaciones hechas en Latinoamérica, pero menores a otros de Europa y Asia. Como la genética tiene un peso importante en la autoinmunidad, no podríamos descartar que el mestizaje puede influir en el aumento de estos autoanticuerpos dado que la prevalencia es mayor en poblaciones europeas y asiáticas<sup>(10)</sup>.

Este trabajo es el primero hecho en Paraguay para determinar la prevalencia de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. Su importancia radica en que se debe conocer el perfil inmunológico de la población y aprender a contextualizar su uso en el estudio de patologías que conlleven autoinmunidad. Se recomienda el uso de la inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 como método estándar y la interpretación debe llevarse a cabo de forma sistematizada como se describe en las últimas guías sobre el consenso internacional de interpretación del ANA (ICAP) y los laboratorios que lleven a cabo este estudio deben adaptarse a estas guías para poder unificar los criterios entre profesionales de la salud<sup>(22)</sup>.

La positividad a los anticuerpos antinucleares no es sinónimo de enfermedad autoinmune, sino de autoinmunidad. Se recomienda a los sujetos con positividad para ANA que este dato es importante en futuras determinaciones que se realicen por síntomas sugerentes de colagenopatías para no realizar interpretaciones erróneas. Los valores de ANA en sujetos sanos tienden a mantenerse estables el resto de sus vidas. Ciertos patrones se están considerando como factores protectores contra estas enfermedades sistémicas y, por lo tanto, no se recomiendan las determinaciones seguidas de ANA sin sospecha clínica de alguna enfermedad autoinmune dado sus costos y su estabilidad de titulaciones<sup>(23)</sup>.

La limitación más importante en este estudio es su diseño, los resultados no pueden ser extrapolados a la población general. Como propuesta para siguientes investigaciones se debería realizar el estudio en una población cuya muestra sea de un tamaño representativo a nivel nacional, así como determinar la prevalencia de anticuerpos anti DFS70 en sujetos con patrones sugerentes para evaluar la prevalencia de sujetos con factores protectores contra enfermedades autoinmunes sistémicas<sup>(19)</sup>.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de anticuerpos antinucleares en médicos residentes del Hospital de Clínicas fue de 11,3%, superior a estudios hechos en la región, pero inferior a estudios realizados en Estados Unidos, Europa y Asia. La diferencia entre hombres y mujeres en cuanto a la reactividad fue significativa.

La mayoría de los sujetos con reactividad a los anticuerpos antinucleares no presentó antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. La titulación más prevalente fue de reactividad en 1:80 y en 1:160 diluciones. El patrón más prevalente fue el nuclear fino denso (AC2).

### Contribución de los autores:

**GP** Diseño de la investigación, revisión bibliográfica, recolección de datos, redacción y aprobación final del manuscrito.

**TF** Diseño de la investigación, determinación laboratorial, redacción y aprobación del manuscrito.

**LS** Recolección de datos, determinación laboratorial, redacción y aprobación final del manuscrito.

**XO** Diseño de la investigación, análisis estadístico y aprobación final del manuscrito.

**RH** Diseño de la investigación, determinación laboratorial y aprobación final del manuscrito.

**IOG** Diseño de la investigación, análisis estadístico, redacción y aprobación final del manuscrito.

### Conflictos de interés

Ninguna

### Financiamiento

Las determinaciones laboratoriales del estudio fueron financiadas por el Departamento de Investigaciones y Desarrollo del Laboratorio Díaz Gill.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Martín D, Barcenilla Rodríguez H, Úbeda Cantera M, Muñoz Zamarrón L. Autorreactividad y autoinmunidad. Med [Internet]. 2017 [citado 3 Mar 2021];12(24):1418–27. Disponible en: <https://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/110%20Autorreactividad%20y%20autoinmunidad%20MEDICINE%2002-17.pdf>
2. Masetti R, Tiri A, Tignanelli A, Turrini E, Argentiero A, Pession A. Autoimmunity and cancer. Autoimmun Rev [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 3]; 20 (9): 102882. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997221001555?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102882>

3. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Chereshneva M V, Churilov LP, Chereshnev VA. Antinuclear autoantibodies in health: Autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease. *Antibodies* [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 3];10(9):1–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668697/>. 10.3390/antib10010009
4. Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretation of autoantibodies in rheumatological diseases. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(2):112–25. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.004>
5. La Rosa Fabián CB, Lozano Fernández VS. Prevalencia de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. Lima-Perú. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2017;64(1):8–13.
6. Akmatov MK, Röber N, Ahrens W, Flesch-janys D, Fricke J, Greiser H, et al. Anti-nuclear autoantibodies in the general German population: prevalence and lack of association with selected cardiovascular and metabolic disorders—findings of a multicenter population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):127. 10.1186/s13075-017-1338-5
7. Toledo P, Sáenz K, Vivar N. Valores de referencia de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. Quito-Ecuador. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2010;57(4):190–5.
8. Dinse GE, Parks ChG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):1026–35. doi: 10.1002/art.41214
9. Hayashi N, Koshiba M, Nishimura K, Sugiyama D, Nakamura T, Morinobu S, et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2008 [cited 2021 Jun 10];18(2):153–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18283522/>. 10.1007/s10165-008-0028-1
10. Simão F, Ferreira AP, Vullo C, Xavier C, Huber G, Quiroz A, et al. Paraguay: Unveiling migration patterns with ancestry genetic markers. *Forensic Sci Int Genet* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jun 10]; Suppl Series 6:e226–e8. Available from: [https://www.fsigeneticssup.com/article/S1875-1768\(17\)30025-2/pdf](https://www.fsigeneticssup.com/article/S1875-1768(17)30025-2/pdf). <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigss.2017.09.104>
11. Carpinelli MM, Giménez V, Ferreira L, Rovira C, Picaguá E, Granados E. Frecuencia de los patrones de anticuerpos anti-nucleares en pacientes con sospecha clínica de LES. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2010;8(2):27–33.
12. Aguirre Zamorano MAMA, López Pedrera R, Cuadrado Lozano MJ. Lupusinducido por fármacos. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(3):124–9. 10.1016/j.medcli.2009.04.035
13. Pretel M, Marquès L, España A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):18–30. doi: 10.1016/j.ad.2012.09.007
14. Salle V. Coronavirus-induced autoimmunity. *Clin Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 20];226:108694. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661621000310>. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108694>
15. Serrano-Osuna R, López-López RM, Brito-Zurita OR, Sabag-Ruiz E, Pérez-Fernández H, Ornelas-Aguirre JM. Seroprevalencia de anticuerpos antinucleares en donadores de sangre del valle del Yaqui. *Cir Cir*. 2014;82(6):619–27.
16. Racoubian E, Zubaid RM, Shareef MA, Almawi WY. Prevalence of antinuclear antibodies in healthy Lebanese subjects, 2008–2015: a cross-sectional study involving 10,814 subjects. *Rheumatol Int*. 2016;36(9):1231–6. doi: 10.1007/s00296-016-3533-0

17. Li X, Liu X, Cui J, Song W, Liang Y, Hu Y, Guo Y. Epidemiological survey of antinuclear antibodies in healthy population and analysis of clinical characteristics of positive population. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 20];33(8):e22965. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31313384/>. 10.1002/jcla.22965
18. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: Blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(7):325–9.
19. Aragón C-C, González JD, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Puerta G, Echeverri A, et al. Anticuerpos anti-DFS70: un nuevo autoanticuerpo útil en la exclusión de patologías autoinmunes. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(2):104–11.
20. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2104–10. doi:10.3899/jrheum.120598
21. Conrad K, Röber N, Andrade LEC, Mahler M. The clinical relevance of anti-DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 10];52(2):202–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350273/>. doi:10.1007/s12016-016-8564-5
22. von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Infantino M, Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative. *Immunol Res* [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 10];69(6):594–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625914/>. doi:10.1007/s12026-021-09233-0
23. Yeo AL, Le S, Ong J, Connelly K, Ojaimi S, Nim H, et al. Utility of repeated antinuclear antibody tests: a retrospective database study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 10];2(7):e412–7. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30084-9/fulltext#:~:text=This%20study%20shows%20a%20very,addition%20to%20the%20ANA%20test.https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30084-9](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30084-9/fulltext#:~:text=This%20study%20shows%20a%20very,addition%20to%20the%20ANA%20test.https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30084-9)