



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN (INCMNSZ)**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SEROLÓGICAS Y FACTORES ETIOLÓGICOS DE
116 PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL
EN MÉXICO”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
Dr. Juan Rangel Patiño**

Tutor de tesis:
Dra. Ana Barrera Vargas

Tutor de tesis:
Dr. Yemil Atisha Fregoso

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



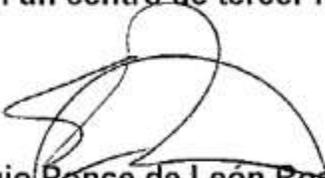
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

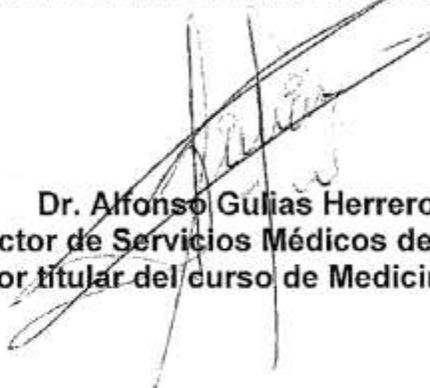
“Características clínicas, serológicas y factores etiológicos de 116 pacientes con crioglobulinemia en un centro de tercer nivel en México”



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dra. Ana Barrera Vargas
Médico Adscrito al Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ
Tutor de Tesis



Dr. Yemil Atisha Fregoso
Profesor Adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de Tesis



Dr. Juan Rangel Patiño
Residente de cuarto año de Medicina Interna del INCMNSZ

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2.- Marco teórico.....	5
3.- Definición del problema.....	10
4.- Justificación.....	10
5.- Objetivos.....	11
6.- Metodología.....	12
7.- Resultados.....	18
8. Discusión.....	24
9.- Conclusiones.....	29
10.- Anexos.....	30
10.- Bibliografía.....	39

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La crioglobulinemia se refiere a la presencia de inmunoglobulinas en el suero que se precipitan a temperaturas menores de 37°C, está asociada con diversas enfermedades sistémicas y múltiples manifestaciones clínicas. En México y Latinoamérica solo existen reportes de casos aislados, por lo que se desconoce el comportamiento de la enfermedad.

OBJETIVO: Conocer las características clínicas, serológicas y factores etiológicos de los pacientes con crioglobulinemia en el INCMNSZ.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyó a todos los pacientes que tenían determinación confirmada de crioglobulinemia $\geq 1\%$ de marzo 2004 a agosto 2015. Se realizó un análisis descriptivo de las variables utilizando medidas de tendencia central, análisis bivariado mediante la prueba de X^2 considerando significativos valores de p menores de 0.05 y aplicando intervalo de confianza Odds Ratio (OR).

RESULTADOS: Se encontraron 116 pacientes con crioglobulinemia, 8% tenía un criocito mayor al 5%; sobre los factores etiológicos, 76% tenían VHC, 24% alguna enfermedad autoinmune y cuatro (3%) tenían alguna neoplasia linfoproliferativa. Sesenta y tres (63%) presentaron manifestaciones clínicas, de los cuales 27% alguna alteración cutánea, 26% neuropatía periférica, 16% afección renal, 17% artralgias y 4% adenopatías. Sobre las características inmunológicas, en 52% se encontraron ANAs positivos, 70% C3 disminuido y 80% C4 disminuido. A mayores niveles de criocito se encontró mayor frecuencia de manifestaciones clínicas ($p=0.002$) específicamente afección cutánea ($p=0.001$) En el subgrupo de pacientes con VHC se encontró mayor frecuencia de artralgias ($p=0.040$) y menor número de neoplasias linfoproliferativas ($p=0.002$). Respecto a los pacientes que tenían alguna patología autoinmune, se encontraron niveles de criocito más bajos ($p=0.017$), con menos manifestaciones clínicas atribuibles a crioglobulinemia de forma global ($p=0.002$), aunque con mayor frecuencia de linfadenopatías ($p=0.012$). Se realizó un análisis descriptivo de los 13 pacientes con lupus eritematoso generalizado encontrando que hasta el 84% tenían alguna alteración renal.

CONCLUSIONES: La población estudiada presenta un mayor número de manifestaciones clínicas y mayores alteraciones serológicas que en otras poblaciones, mientras que las etiologías asociadas.

MARCO TEÓRICO

Introducción

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se precipitan a temperaturas menores de 37°C de forma reversible. El término crioglobulinemia se refiere a su presencia en suero, mientras que el término vasculitis crioglobulinémica se utiliza cuando se presentan síntomas asociados, mismos que no se presentan en todos los pacientes. ^{1,2}

La composición de las crioglobulinas es heterogénea, y según la clasificación propuesta por Brouet en 1974 existen tres tipos básicos; la tipo I corresponde a una inmunoglobulina monoclonal, generalmente IgM o IgG; la tipo II tiene un componente monoclonal IgM y policlonal IgG; el componente IgM regularmente tiene actividad de factor reumatoide y la tipo III tiene un componente policlonal IgM e IgG. Los tipos II y III se conocen como crioglobulinemias mixtas. ^{1,2,3}

La presencia de crioglobulinemia se ha encontrado asociada a una gran cantidad de patologías incluyendo neoplasias linfoproliferativas, infecciones y enfermedades autoinmunes. Cuando no existe una enfermedad relacionada la crioglobulinemia se conoce como esencial. ¹

Fisiopatología

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se generan por una expansión clonal de células B. Se ha propuesto un modelo que nos ayuda a entender el mecanismo por el cual se producen en base a la evidencia que existe sobre su relación con el virus de hepatitis C (VHC).²

El genoma del VHC ha sido identificado en la médula ósea, lo que puede representar un reservorio extrahepático, con un rol determinante en la persistencia del virus. Se ha sugerido que esta infiltración en médula ósea sea causa de la proliferación clonal de linfocitos B, ya que la proteína de la cápsula del VHC interactúa con una molécula de señalización presente tanto en hepatocitos como en linfocitos B y T. Dicha interacción genera una estimulación crónica de las células B lo cual, conlleva a la producción excesiva de globulinas que posteriormente conforman las crioglobulinas ^{4,5,6}

Síntomas clínicos

El porcentaje de pacientes que desarrollan síntomas varía del 2 al 50%. Clásicamente se ha descrito una triada compuesta por artralgias, púrpura y debilidad; sin embargo, los patrones de presentación son muy variados y van desde pacientes asintomáticos hasta afección multisistémica grave. Dentro de los síntomas reportados se encuentran manifestaciones generales como fatiga, debilidad y fiebre, manifestaciones articulares, cutáneas, neurológicas, renales entre otros. ^{2,7,8}

El compromiso articular se caracteriza por la presencia de artralgias que típicamente no tienen datos clínicos de inflamación, con radiografías en donde se observa ausencia de erosiones. La afección a nivel de sistema nervioso se presenta más frecuentemente como neuropatía periférica, inicialmente sensitiva simétrica, que posteriormente puede progresar a un componente motor, aunque puede llegar a presentarse como un cuadro de mononeuritis múltiple. ^{7,8,9,10}

La presencia de púrpura es una de las manifestaciones más características, que se reporta desde el 55% hasta en el 100%, es generalmente leve, intermitente y se autolimita. Sin embargo, también pueden acompañarse de úlceras hasta en un 10%, así como necrosis distal; frecuentemente se observa hiperpigmentación después de la regresión de las lesiones. ^{7,8,9,10}

Cerca del 20% de los pacientes presentan nefropatía al diagnóstico. Ésta mayormente se caracteriza por manifestaciones leves como hematuria o proteinuria.⁴ En un 20% se puede presentar como síndrome nefrótico. El patrón histológico más frecuente es el de una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1, la cual se presenta hasta en el 80% de las biopsias.^{2,9,11}

Vasculitis Crioglobulinémica

Cuando se presentan los síntomas clínicos asociados a disminución de complemento y factor reumatoide elevado se utiliza el término de vasculitis crioglobulinémica. A pesar de ser una patología descrita hace más de 50 años no se habían unificado los criterios del también llamado síndrome crioglobulinémico.¹²

Recientemente un grupo europeo desarrolló los criterios preliminares para enfermedad por crioglobulinemia, proponiendo 3 apartados. El primero corresponde a un cuestionario, la segunda parte corresponde a la clínica en la que se encuentran síntomas constitucionales, articulares, vasculares y neurológicos y el tercer apartado corresponde a alteraciones por laboratorio entre las que se encuentran C4 disminuido, factor reumatoide elevado y la presencia de un componente monoclonal. *TABLA 1*₁₂

Los criterios de clasificación fueron validados en un segundo estudio internacional multicéntrico encontrando una sensibilidad del 89.9% y una especificidad del 93.5%, demostrando la utilidad clínica de los mismo. ¹³

Crioglobulinemias y VHC

Con el descubrimiento del VHC en 1990, cambió radicalmente el conocimiento de la crioglobulinemia, ya que previamente se consideraban como esenciales la mayoría de los casos y actualmente se sabe que el VHC es el agente causal hasta en el 90%.³ Se estima que más de 170 millones de individuos en el mundo se encuentran infectados con VHC, de los cuales del 5 al 20% van a progresar a cirrosis ⁷ Se ha reportado que hasta un 56% de pacientes con VHC pueden tener crioglobulinas circulantes en algún momento. ²

Inicialmente la presencia de crioglobulinemia era considerada como una complicación extrahepática del VHC, sin embargo algunos autores se han interesado en la crioglobulinemia como un factor de mal pronóstico para progresión a cirrosis.¹⁴ Se ha sido sugerido que las alteraciones en las células de Kupffer descritas en hepatitis crónica puede generar un eliminación anormal de los complejos inmunes o crioglobulinas que son producidas de forma regular en las infecciones virales.⁴ Existen estudios que han reportado la relación de la crioglobulinemia con una enfermedad hepática avanzada, sin embargo no se había aclarado la relación de causalidad.

En el 2002 se realizó un metaanálisis de 19 estudios, lo que incluyó a 2,323 pacientes con VHC, en el que se comparó la incidencia de cirrosis en pacientes con presencia y ausencia de crioglobulinemia. El objetivo fue identificar si la presencia de crioglobulinas eran un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cirrosis. Se encontró que de los pacientes con VHC que desarrollaron cirrosis, 40% tenía crioglobulinas, contra el 17% que no las tenían.

Posteriormente se realizó un ajuste por regresión logística a los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de cirrosis, como lo son, edad, género masculino y la duración estimada de la enfermedad y se encontró que el riesgo relativo para los pacientes con crioglobulinemia fue del 4.87 (95%, IC 3.32-7.15), lo que representa una relación significativa entre la crioglobulinemia y el desarrollo de cirrosis en pacientes con VHC ¹⁵

El VHC tiene una variabilidad genómica importante; aun no se encuentra claro si los diferentes genotipos influyen en la presencia de crioglobulinemia mixta. Sin embargo, en un estudio que evaluó a una población italiana de 90 pacientes con VHC se encontró el genotipo 2a con una mayor prevalencia en pacientes con VHC y crioglobulinemia que en aquéllos con VHC sin crioglobulinemia (41% vs 15% $p=0.009$) lo que no se observó con otros genotipos. ¹⁶

Crioglobulinemias y enfermedades autoinmunes

Sobre la asociación de crioglobulinemia con enfermedades autoinmunes en la serie de casos más extensa que abarcó a 443 pacientes, se encontró asociación con enfermedades autoinmunes en 24%; de los cuales 42% correspondían a síndrome de Sjögren, 31% a lupus eritematoso generalizado (LEG), y siendo menos frecuente en orden descendente: poliarteritis nodosa, esclerosis sistémica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, artritis reumatoide, enfermedad tiroidea autoinmune, arteritis de células gigantes, dermatomiositis y púrpura de Henoch-Schönlein. ¹

Se ha reportado una prevalencia muy variable de síndrome de Sjögren y crioglobulinemia que va de 5% a 61%, con una media del 16%; ya que se ha sugerido una fuerte asociación entre síndrome de Sjögren, crioglobulinemia y VHC. ¹

Sobre la relevancia clínica de pacientes con crioglobulinemia y LEG, en un estudio en el que se evaluaron las características clínicas y serológicas de 122 pacientes con LEG, se detectaron crioglobulinas en 31 pacientes. La única manifestación que tenía diferencia significativa entre los pacientes en los que se detectaron crioglobulinas y en los que no fue la vasculitis cutánea (39% vs 16% $p 0.01$), no así las manifestaciones hematológicas, renales o articulares. ¹⁷

En cuanto a las características serológicas se encontró la presencia de factor reumatoide positivo con una diferencia significativa (42% vs 15% p 0.002 OR 3.7 IC 1.43-10.85) no así los niveles de complemento, ANAs, Anti-Ro y Anti-La. En el 91% se encontraron niveles de criocito muy bajos (<5%).¹⁷

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La primera descripción de crioglobulinemia se llevó a cabo hace más de 50 años, actualmente se conoce su asociación con diversas enfermedades infecciosas, autoinmunes y neoplasias hematológicas. Es una causa de manifestaciones sistémicas como artritis, vasculitis cutánea, afección renal y neuropatía periférica; y más recientemente se ha asociado como un factor de riesgo para progresión a cirrosis en pacientes con VHC y vasculitis cutánea en los pacientes con LEG, por poner algunos ejemplos.

Sin embargo, en México y Latinoamérica solo existen reportes de casos aislados, por lo que se desconoce si el comportamiento difiere de lo reportado en otras poblaciones.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es una Institución de referencia nacional, en donde se abordan patologías autoinmunes, infecciones crónicas como VIH, VHC y neoplasias hematológicas. Al tener un vasto número de pacientes con estas patologías, esperamos encontrar un número representativo de pacientes con crioglobulinemia que nos permitirá analizar si el comportamiento previamente descrito en cohortes internacionales aplica también para la población mexicana.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer las características clínicas, serológicas y factores etiológicos de los pacientes con crioglobulinemia en un centro de tercer nivel en México.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la prevalencia de afección articular, renal, cutánea y neurológica en los pacientes con crioglobulinemia.

Determinar los niveles de anticuerpos antinucleares (ANAs), factor reumatoide (FR), complemento (C3 y C4), así como anticuerpos anti-Ro y anticuerpos anti-La en los pacientes con crioglobulinemia.

Determinar la prevalencia de Infección por virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lupus eritematoso generalizado (LEG), síndrome de Sjögren, así como otras enfermedades autoinmunes y neoplasias linfoproliferativas en los pacientes con crioglobulinemia.

Determinar si existen diferencias clínicas y serológicas en pacientes con criocito 1%, 1-5% y >5%; pacientes con VHC y sin VHC y pacientes con enfermedades autoinmunes y sin éstas.

MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal, retrospectivo, observacional.

UNIDAD DE OBSERVACIÓN

Se buscó en la bitácora del Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) a todos los pacientes que tenían determinación de crioglobulinemia positiva ($\geq 1\%$) desde que se tiene registro hasta agosto 2015. Posteriormente se corroboró que la determinación se encontrara en el expediente.

Criterios de Inclusión

Pacientes con expediente completo en el INCMNSZ con al menos una determinación de crioglobulinemia positiva ($\geq 1\%$)

Criterios de Exclusión

Pacientes sin registro en el Instituto, con expediente incompleto o perdido, o aquellos en los que no se pudo corroborar la presencia de crioglobulinemias en el expediente.

Tamaño de Muestra

Cumpliendo estos criterios se incluyeron a 116 pacientes, considerándose un número satisfactorio para una patología poco común en un centro de referencia nacional.

Periodo de Tiempo

Marzo 2004 a agosto 2015

DEFINICIÓN OPERACIONAL

Variable	Definición conceptual	Tipo	Unidad de Medida
Artralgias	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cursó con: Presencia de dolor, rigidez, edema o flogosis de 2 o más articulaciones, no teniendo otra causa atribuible 6 meses previo o posterior al diagnóstico de crioglobulinemia.	Dicotómica	1= si 0=no
Fiebre	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cursó con: temperatura >38.3 grados documentada por el paciente y/o médico, no teniendo otra causa atribuible, 6 meses previo o posterior al diagnóstico de crioglobulinemia.	Dicotómica	1= si 0=no
Afección cutánea	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cursó con: púrpura, úlceras en extremidades, acrocianosis, isquemia o necrosis cutánea, livedo reticularis, o cualquier otra manifestación que se considere secundaria a la crioglobulinemia, seis meses previo o posterior al diagnóstico, no teniendo otra causa atribuible. Se descartaron a los pacientes con en los que el diagnóstico de vasculitis fue descartado por biopsia.	Dicotómica	1= si 0=no
Afección cutánea confirmada por biopsia	Se consideró en los pacientes con afección cutánea (<i>vide supra</i>) en los que se realizó una biopsia cutánea en la que se reportó la presencia de vasculitis.	Dicotómica	1= si 0=no
Proteinuria	Presencia de proteinuria mayor o igual a ++ en EGO en mínimo dos determinaciones, sin considerarse otra causa como IVU o urolitiasis, máximo 6 meses previo o posterior al diagnóstico de crioglobulinemia. Excluyendo a paciente con enfermedad renal secundaria a otras causas (ej. nefritis lúpica, nefropatía diabética, etc..)	Dicotómica	1= si 0=no
Hematuria	Presencia de eritrocitos >3 en mínimo dos determinaciones en un EGO, sin considerarse otra causa como IVU o urolitiasis, máximo 6 meses previo o posterior al diagnóstico de crioglobulinemia. Excluyendo a paciente con enfermedad renal secundaria a otras causas (ej. nefritis lúpica, nefropatía diabética, etc..)	Dicotómica	1= si 0=no
Afección renal	Presencia de proteinuria >500mg, o la presencia de creatinina > 1.5 máximo 6 meses previo o posterior al diagnóstico de crioglobulinemia. Excluyendo a paciente con enfermedad renal secundaria a otras causas (ej. nefritis lúpica, nefropatía diabética, etc..)	Dicotómica	1= si 0=no

Afección renal confirmada por biopsia	Se consideró en los pacientes con afección renal (<i>vide supra</i>) cuando se tenía una biopsia en donde se documentaba la presencia de una glomerulonefritis no teniendo alguna otra causa atribuible.	Dicotómica	1= si 0=no
Neuropatía periférica	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cursó con: parestesias, disestesias, debilidad de predominio distal y/o hiporreflexia 6 meses previo o posterior al diagnóstico de crioglobulinemia, no teniendo otra causa atribuible. En caso de contar con velocidades de conducción nerviosa normales es necesario que se haya excluido la afección de fibras pequeñas mediante biopsia de nervio para descartar el diagnóstico.	Dicotómica	1= si 0=no
Neuropatía periférica con velocidades de conducción nerviosa alteradas	Se consideró en los pacientes con neuropatía periférica en los que se realizaron velocidades de conducción nerviosa encontrando una alteración no atribuible a otra causa,	Dicotómica	1= si 0=no
Linfadenopatías	Estipulado por escrito en el expediente que el paciente cursó con presencia de adenomegalias mayores a 1cm , 6 meses previo o posterior al diagnóstico de crioglobulinemia, no teniendo otra causa atribuible	Dicotómica	1= si 0=no
Otras manifestaciones atribuibles	Presencia de alguna manifestación clínica no explicable por ninguna otra causa, y que haya sido el motivo por el que el clínico haya decidido realizar la determinación de crioglobulinemias.	Dicotómica	1= si 0=no

Variable	Definición conceptual	Tipo	Unidad de Medida
VHC	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cursa con el diagnóstico de infección por VHC	Dicotómica	1= si 0=no
Genotipo	Presencia de registro en el expediente de la determinación del genotipo del VHC	Multivariable	Descriptivo
Carga Viral	Presencia de registro en el expediente de la carga viral en millones de copias o logarítmica.	Dicotómica	1= si 0=no
Cirrosis	Presencia de registro en el expediente que el paciente cursa con diagnóstico de cirrosis hepática, sin importar si el diagnóstico es clínico o confirmado por biopsia. Así como el Chid-Pug más cercano a la determinación de crioglobulinemia	Multivariable	Descriptivo
VHB	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cursa con el diagnóstico de infección crónica por VHB	Dicotómica	1= si 0=no
LEG	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cuenta con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, realizado por un reumatólogo, en cualquier punto durante el seguimiento en el INCMNSZ.	Dicotómica	1= si 0=no
Sjögren	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cuenta con diagnóstico de síndrome de Sjögren, realizado por un reumatólogo en cualquier punto durante el seguimiento en el INCMNSZ.	Dicotómica	1= si 0=no
Linfoma	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cuenta con diagnóstico de linfoma, confirmado por histopatología, en cualquier punto durante el seguimiento en el INCMNSZ.	Dicotómica	1= si 0=no
VIH	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cursa con VIH	Dicotómica	1= si 0=no
Enfermedades Autoinmunes	Especificado por escrito en el expediente que el paciente cuenta con cualquier diagnóstico de enfermedad autoinmune, realizado por un reumatólogo en cualquier punto durante el seguimiento en el INCMNSZ	Dicotómica	1= si 0=no

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Unidad de Medida
ANAs	Determinación de ANAs más cercana a la determinación de crioglobulinemia	>1:320	Dicotómica	1= si 0=no
ANAs patrón	Patrón de ANAs en caso de >1, únicamente el más elevado	homogéneo, moteado grueso, moteado fino, citoplasmático, nucleolar, mitocondrial, periférico, centromérico	Multivariable	Descriptivo
FR	Determinación de FR más cercana a la determinación de crioglobulinemia	>14	Dicotómica	1= si 0=no
C3	Determinación de C3 más cercana a la determinación de crioglobulinemia	<87	Dicotómica	1= si 0=no
C4	Determinación de C4 más cercana a la determinación de crioglobulinemia	<19	Dicotómica	1= si 0=no
Anti-Rp	Determinación de Anti-Ro más cercana a la determinación de crioglobulinemia	>9.1	Dicotómica	1= si 0=no
Anti-La	Determinación de Anti-La más cercana a la determinación de crioglobulinemia	>7.1	Dicotómica	1= si 0=no

ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se realizó un análisis descriptivo de las variables utilizando medidas de tendencia central como media y mediana para describir las características demográficas de la población.

Se realizó un análisis bivariado utilizando el programa SPSS, aplicando el intervalo de confianza razón de momios (RM) de los pacientes con VHC y cada una de las variables, correspondiendo a un intervalo de confianza del 95%; lo que también se realizó en los pacientes con patologías autoinmunes y según los niveles de criocito. Las variables fueron comparadas mediante de prueba de X^2 . Se consideraron significativos los valores de p menores a 0.05.

SESGOS

Al tratarse de un estudio retrospectivo se encontró información poco clara o incompleta en el expediente, por lo que algunos hallazgos clínicos no se pudieron definir. Los pacientes no contaban con la determinación de los estudios inmunológicos completos. Y finalmente la definición de enfermedad por crioglobulinemia se estandarizó en el 2014, incluyendo la realización de un cuestionario, lo que hace complejo definirlo de forma retrospectiva.

RESULTADOS

Selección de Pacientes

Se analizaron las determinaciones de crioglobulinemia desde que se tiene registro en la bitácora del laboratorio, correspondiendo a las fechas del 01/04/2004 al 24/08/2015. Se encontraron 207 determinaciones con criocito del 1% o mayor, lo cual corresponde a 157 pacientes. Se eliminaron 41 pacientes debido a que no contaban con registro en el Instituto, no se contaba con expediente completo, o no se corroboró la presencia de crioglobulinemia en el expediente, quedando un total de 116 pacientes con al menos una determinación de crioglobulinemia positiva. En aquellos pacientes en los que se tenía más de una determinación positiva, se tomó el episodio con la determinación mayor.

Características Generales

Respecto a las características demográficas, 81 (69%) fueron mujeres y 35 (30%) hombres, la edad promedio fue de 49 años (rango de 18 a 88 años) el IMC promedio fue de 25.3 (rango 17.7 a 47.5)

Respecto al porcentaje de criocito 52 (44%) pacientes presentaron un criocito del 1%, 54 (46%) un criocito entre 1.5 y 5%, y 10 (8%) un criocito mayor al 5%. El criocito más alto reportado fue del 96%. A ningún paciente se le realizó inmunofijación para determinar el tipo de crioglobulinemia.

Etiología

La etiología infecciosa se presentó en 91 (78%) de los pacientes: 89 (76%) presentaron anticuerpos para VHC, 5 (4%) presentaron serología compatible con una infección crónica por VHB y de éstos 3 (2%) presentaron coinfección VHB – VHC. Ningún paciente tenía infección por VIH.

En cuanto a las enfermedades autoinmunes sistémicas, éstas se encontraron presentes en 28 (24%) pacientes: 13 (11%) contaban con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, 7(6%) artritis reumatoide, 5 (4%) síndrome de Sjögren, 2 (1%) síndrome de anticuerpos

antifosfolípidos (asociado a otra enfermedad autoinmune), 1 (0.8%) espondilitis anquilosante, 1 (0.8%) enfermedad de Behçet y 1 (0.8%) púrpura de Henoch-Schönlein.

Respecto a las neoplasias hematológicas, éstas se reportaron en 4 (3%) pacientes. Éstas fueron: dos linfomas linfoplasmocíticos uno de ellos asociado a amiloidosis, un linfoma no Hodgkin de zona margina de bajo grado, y un linfoma con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt.

Se consideró la presencia de crioglobulinemia esencial en 6 (5%) pacientes, aunque como comorbilidad un paciente tenía esclerosis múltiple y otro presentaba enfermedad por complejo cutáneo en piernas. (TABLA 2)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas no atribuibles a otra causa se presentaron en 74 (63%) pacientes. (TABLA 3 y TABLA 4)

Las manifestaciones cutáneas se encontraron en 32 (27%) pacientes, de las cuales la más frecuente fue púrpura, presente en 28 (87%), seguida de fenómeno de Raynaud en 2 (6%) y úlceras necróticas en 2 (6%). En 10 (31%) se obtuvo confirmación histológica de vasculitis por medio de biopsia de piel, mientras que en dos pacientes se descartó. (TABLA 5)

Treinta y un (26%) pacientes presentaron datos clínicos de neuropatía periférica, de estos a 22 (70%) se les realizaron velocidades de conducción nerviosa, de las cuales 5 (22%) fueron normales, 7 (31%) se encontraron con una alteración exclusivamente sensitiva, 2 (9%) motora y 8 (36%) presentaban alteración sensitiva y motora. (TABLA 6)

En cuanto a las alteraciones renales, se presentaron en 56 (48%). De éstas 15 (26%) fueron atribuidas a otras causas; en los 41 (35%) pacientes restantes se encontró: hematuria en 35 (85%) y proteinuria por EGO en 22 (53%). Los criterios de afección renal (creatinina >1.5 y/o proteinuria >500mg) los cumplieron 19 (16%) pacientes. (TABLA 7)

En 19 (16%) se realizó biopsia renal, dentro de las que se encontraron 6 (31%) pacientes con causas secundarias. Del resto, la causa más frecuente fue glomerulonefritis membranoproliferativa. (TABLA 8)

Dentro de otras manifestaciones en 20 (17%) se encontraron artralgias, en 5 (4%) pacientes se encontraron adenopatías, 4 (3%) se encontraron con fiebre sin otra causa, 3 (2%) pacientes presentaron síndrome de hiperviscosidad, 1 (0.8%) miositis, 1 (0.8%) esplenomegalia masiva y 1 (0.8%) uveítis anterior.

Características inmunológicas

Se realizó determinación de anticuerpos antinucleares (ANAs) en 75 (64%) pacientes, encontrándose positivos en 39 (52%). La especificidad de ANAs más frecuente fue patrón homogéneo y moteado grueso; se realizó determinación de complemento C3 y C4 en 67 (57%), se encontró C3 disminuido en 47 (70%) y C4 en 54 (80%)

El factor reumatoide (FR) se midió en 58 (50%) pacientes, encontrándose positivo en 54 (93%), se midieron anticuerpos anti-Ro en 34 (29%), encontrándose positivos 11 (32%) y anti-La en 33 (28%) encontrándose positivo en 13 (39%). (TABLA 9)

Tratamiento

Recibieron algún tratamiento 32 (27%) pacientes. De éstos, 19 (59%) recibieron tratamiento con interferón, 13 (40%) recibieron prednisona como monoterapia o en conjunto con algún otro medicamento y 3 (9%) recibieron azatioprina como parte del manejo. (TABLA 10)

Subgrupo de enfermedades autoinmunes

De los 28 pacientes con enfermedades autoinmunes se realizó el análisis descriptivo de los pacientes que tenían diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (LEG) y crioglobulinemia.

Trece pacientes tenían diagnóstico de LEG, 10 (76%) eran mujeres y solo 1 (7%) tenía una determinación de criocito >1%. Respecto a las manifestaciones clínicas asociadas, la

presencia de púrpura se encontró en una paciente en la que se confirmó vasculitis por biopsia; se documentó neuropatía periférica en dos pacientes en donde se encontraron VCN alteradas. Ninguno de estos pacientes tenía datos de actividad a otro nivel cuando presentaron estas alteraciones.

En cuanto a las manifestaciones renales, 11 (84%) tenían alguna afección a dicho nivel, que iba desde hematuria asintomática hasta proteinuria >3g con deterioro de la función renal. En 5 (38%) pacientes se realizó biopsia renal en los que se encontró nefritis lúpica, una de éstas con microangiopatía trombótica asociada.

Respecto a las características serológicas en tres pacientes se encontró VHC, FR positivo en 5 (38%), C4 disminuido en 12 (92%) y C3 disminuido en 11 (84%). (TABLA 11)

Subgrupo de pacientes con VHC

En los 89 pacientes con VHC se determinó el genotipo en 61 (68%) siendo el genotipo 1 el más frecuente, reportado en 39 pacientes (63%), el genotipo 2 se encontró en 20 (32%) y el 3 en 2 (3%) pacientes. (TABLA 12) Veinte pacientes (22%) habían recibido algún tratamiento para el VHC previo al diagnóstico de crioglobulinemia.

La presencia de cirrosis clínica o confirmada por biopsia se reportó en 49 (55%), de los cuales 33 (67%) correspondían a Child A, 13 (26%) Child B y 3 (6%) Child C. (TABLA 13) Ningún paciente contaba con el diagnóstico de hepatocarcinoma al momento de la determinación de crioglobulinemia; sin embargo, lo desarrollaron 13 (14%) pacientes durante el seguimiento hasta 13 años posterior a la determinación, con una media de 7.7 años. Cuatro (4%) pacientes recibieron posteriormente un trasplante hepático.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Niveles de Criocito y características clínicas y serológicas.

Se realizó un sub análisis respecto a los niveles de criocito (1%, 1.5-5% y >5%) en cuanto a las características inmunológicas y las manifestaciones clínicas. Respecto a las características inmunológicas y los niveles de criocito, no se encontró ninguna diferencia significativa. En cuanto a las manifestaciones clínicas, se encontró diferencia según el criocito al englobar la presencia de cualquier manifestación, las cuales estuvieron presentes en 46% vs 77% vs 80% ($p=0.002$) respectivamente. En relación a la afección cutánea ésta se encontró en 11% vs 37% vs 60% ($p=0.001$), no así en los casos confirmados por biopsia (5% vs 11% vs 20% $p=0.167$). (TABLA 14)

Subgrupo de pacientes con enfermedades autoinmunes

Se compararon a los 28 pacientes que tenían alguna patología autoinmune contra aquéllos en los que se descartó. (TABLA 14) Se encontraron diferencias significativas respecto a los niveles de criocito, reportando niveles de 1% en 64% vs 38% ($p=0.017$). Sobre la etiología asociada, se encontró diferencia significativa en la presencia de VHC en 39% vs 88% ($p<0.001$). En cuanto a las características inmunológicas se encontraron ANAs positivos en el 79% vs 39% ($p=0.001$), sin encontrarse diferencias significativas en el resto de los inmunológicos.

Únicamente se incluyeron aquellas manifestaciones que no eran atribuibles a la actividad de la enfermedad autoinmune y se encontró una diferencia significativa englobando cualquier manifestación en 39% vs 71% ($p=0.002$). Específicamente hubo una mayor frecuencia de linfadenopatias (14% vs 1% $p= 0.012$) y menor de artralgias (0 vs 22% $p=0.003$).

Respecto al tratamiento se incluyó únicamente a aquellos pacientes que recibieron manejo dirigido para la crioglobulinemia y no cuando se realizó algún ajuste al tratamiento inmunosupresor de la enfermedad autoinmune. Se encontró una diferencia significativa al recibir menos tratamiento, 7% vs 34% ($p=0.005$)

Subgrupo de pacientes con VHC

Se realizó un sub análisis comparando a los 89 pacientes con VHC contra el resto. (TABLA 16) No se encontraron diferencias significativas respecto a los niveles de cricito. Sobre la etiología asociada se encontró una diferencia significativa con menor frecuencia de patologías autoinmunes (12% vs 62% $p<0.001$) y menor frecuencia de neoplasia Infoproliferativas (0 vs 14% $p=0.002$).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características inmunológicas. Respecto a las manifestaciones clínicas la única diferencia significativa reportada fueron las manifestaciones cutáneas confirmadas por biopsia (4% vs 22% $p=0.004$).

DISCUSIÓN

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán sirvió para llevar a cabo este estudio retrospectivo en el que se determinaron las características de 116 pacientes con crioglobulinemia, siendo la primera descripción de la enfermedad en México y Latinoamérica.

Al ser un centro de referencia nacional de las enfermedades asociadas a la presencia de crioglobulinemia se logró obtener una muestra representativa de la población y se evitó el sesgo de realizar el estudio en una unidad hepática o centros que ven de forma exclusiva enfermedades autoinmunes.

Debido a que la definición de vasculitis crioglobulinémica fue validada en 2014, previo al diagnóstico de la mayoría de los pacientes de esta cohorte, en el presente estudio no se utilizó esta definición por las dificultades que presenta integrar el diagnóstico desde un estudio retrospectivo, sobre todo porque parte de la nueva definición incluye las respuestas de un cuestionario. Con esta limitante, se consideró no utilizar el término de vasculitis crioglobulinémica y únicamente se mencionó si los pacientes presentaron manifestaciones clínicas que fueran atribuidas a la presencia de crioglobulinemia.

Para cumplir con el objetivo de conocer las diferencias entre pacientes con crioglobulinemia en la población mexicana con lo reportado en la población mundial se utilizaron los mismos criterios que la cohorte publicada por *Trejo et al.*, que incluyó a 443 pacientes.¹ Se encontraron diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas y a nivel serológico, no así en cuanto a los factores etiológicos.

Sobre la etiología, en la cohorte de *Trejo et al* las principales causas fueron infecciosas, en 78% vs 73% de nuestra población, mientras que las enfermedades autoinmunes se encontraron en 24%, porcentaje idéntico a nuestra población, las neoplasias linfoproliferativas en 7% vs 3% y finalmente las que se englobaron como esenciales se encontraron en 11% vs 5% en nuestro grupo.

El comportamiento fue similar a lo esperado, encontrando a las causas infecciosas, específicamente al VHC en primer lugar. Sin embargo, se debe señalar que existen algunas

cohortes que han reportado la presencia de VHC hasta en 90%, muchas veces por que la mayoría de los datos los obtienen de unidades hepáticas. Otro punto relevante es que no se encontró a ningún paciente con VIH y crioglobulinemia, siendo que en el Instituto existe una clínica de referencia, posiblemente debido a que es una asociación poco conocida, lo que limita el diagnóstico.

Respecto a las causas autoinmunes, LEG fue la primera causa y a diferencia de otras series se encontró una baja frecuencia de pacientes con Sjögren. Un hallazgo no esperado fue el número importante de paciente con diagnóstico de artritis reumatoide, cuando en cohortes previas se había descrito apenas en el 0.5%, en nuestra población se encontró en el 6%. La mayoría de estos pacientes tenían confirmación con anticuerpos anti péptico citrulinado (APCCs), lo que sugiere analizar posteriormente si la presencia de crioglobulinemia es un factor asociado a la actividad extraarticular de la artritis reumatoide como vasculitis cutánea.

Sobre las manifestaciones clínicas atribuibles a crioglobulinemias, en la cohorte de *Trejo et al* se reportaron en 47%, mientras que en nuestra población fue del 63%. De éstas, las manifestaciones cutáneas se encontraron en 25% vs 27%, las renales en 26% vs 16%, las articulares en 21% vs 17%, neuropatía periférica en 8% vs 26%, linfadenopatía 5% vs 4%.

En esta materia, podemos concluir que en nuestra población son más frecuentes las manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de crioglobulinemia, posiblemente, debido a que en la mayoría de pacientes se realizó determinación cuando se tenía un hallazgo clínico que sugería la presencia de crioglobulinemia y no de escrutinio.

Respecto a las manifestaciones cutáneas, se encontró una prevalencia similar a lo descrito, siendo que la presencia de púrpura fue la manifestación más frecuente encontrada en el 87%. La neuropatía periférica fue más frecuente a lo reportado, en parte porque los pacientes que tenían clínica sugerente con velocidades de conducción nerviosa normales no fueron excluidos, al considerarse que podían cursar con afección de fibra pequeña.

Las manifestaciones renales fueron menos frecuentes en nuestra población, cabe señalar que un número importante de pacientes (35) se encontraron con proteinuria o hematuria que no cumplía con la definición de afección renal, lo que puede sugerir una afección más leve

en nuestra población. Respecto a lo encontrado en biopsias renales, en el 47% se reportó la presencia de glomerulonefritis membranoproliferativa, lo cual es similar a otros reportes. ^{1,4}

Sobre las características inmunológicas, en la cohorte de *Trejo et al* se encontró que un 16% tenía un criocito >5% contra 8% de nuestra población, FR positivo en 60% vs 93%, C3 disminuido 25% vs 70%, C4 disminuido 50% vs 80%, ANAs positivos 41% vs 52%, Anti-Ro 6% vs 32% y Anti-La 5% vs 39%.

Los niveles de criocito encontrados fueron similares a lo ya descrito. Sin embargo, a ningún paciente se le realizó inmunofijación, por lo que se desconoce el carácter monoclonal o policlonal, lo que imposibilita hacer la distinción entre los tipos de crioglobulinemia, aunque el factor reumatoide positivo en más del noventa por ciento de los casos sugiere de que se trata de crioglobulinemia mixta.

Se encontró en nuestra población mayor frecuencia de FR positivo, C3 y C4 disminuidos, siendo que estos hallazgos previamente se han descrito como un factor para presentar manifestaciones clínicas en presencia de crioglobulinemia, lo que correlaciona con el hecho de un mayor número de manifestaciones en nuestra población. También se encontró mayor frecuencia de Anti SSA y Anti SSB positivos lo que podría sugerir un subdiagnóstico de enfermedad de Sjögren.

Sobre el tratamiento, cabe señalar que solo el 27% pacientes lo recibieron, este bajo porcentaje se explica por varios fenómenos. En primer lugar el tratamiento solo debe ir encaminado a tratar las manifestaciones clínicas, las cuales no estuvieron presentes en todos los pacientes; en segundo lugar, en el grupo más numeroso que era asociado a VHC, 22% habían recibido algún tratamiento previo sin respuesta, no siendo candidatos a tratamiento por contraindicación o por falta de disponibilidad de otras líneas de tratamiento.

Respecto al genotipo del VHC, el que se reportó con mayor frecuencia fue el 1b, hallazgo esperado debido a que es el más frecuente en la población mexicana. Existen resultados contradictorios respecto a si algún genotipo está asociado a mayor frecuencia de crioglobulinemia; sin embargo, no fue el objetivo de este estudio determinarlo.

Se ha relacionado a la presencia de crioglobulinemia como un factor pronóstico que incrementa el riesgo de progresión a cirrosis en los pacientes con VHC, con un RM de 4.87 (IC 95% 3.32 - 7.15) ¹⁵. En nuestra población se encontró un valor cercano a lo esperado con una prevalencia de cirrosis en 55%. En relación a esto, se encontró que 13 pacientes desarrollaron hepatocarcinoma en el seguimiento.

Respecto a los trece pacientes con LEG, se ha reportado a la crioglobulinemia como un factor para desarrollar vasculitis cutánea¹⁷, sin embargo, en nuestra población solo un paciente la presentó. Por otro lado, llama la atención que el 84% tenía algún tipo de afección renal, de los cuales 38% tenía nefritis lúpica confirmada por biopsia; no se ha reportado en la literatura que la presencia de crioglobulinemia sea un factor asociado a afección renal. Al tratarse de un estudio observacional se requieren mayores estudios para confirmar este hallazgo.

Está descrito que los niveles de criocito correlacionan con algunas manifestaciones clínicas como neuropatía, afección renal y cutánea. En nuestra población la presencia de neuropatía periférica siguió esta tendencia sin tener significancia estadística ($p=0.108$), las manifestaciones cutáneas fueron más frecuentes con una p significativa ($p=0.001$) y al englobar cualquier manifestación también se encontró diferencia estadística ($p=0.002$), el único resultado que difirió fue la afección renal, ya que en nuestro estudio no se reportó una diferencia estadística respecto a los niveles de criocito. En cuanto a las características inmunológicas no se encontró ninguna diferencia significativa, aunque aquellos que tenían criocito $>5\%$ tenían presente el factor reumatoide y C4 disminuido en un 100%.

Sobre las diferencias encontradas entre los pacientes con enfermedades autoinmunes contra el resto de la población, se observó una tendencia a tener niveles de criocito más bajos, hallazgo previamente descrito en otras poblaciones con patologías autoinmunes. Respecto a los inmunológicos lo único que alcanzó diferencia significativa fue la presencia de anticuerpos antinucleares, que se encontraron más frecuentemente en enfermedades autoinmunes con una $p=0.001$, OR de 5.89 (IC 1.89-18.31) hallazgo esperado al ser lupus eritematoso generalizado la principal patología autoinmune.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la presencia de alguna enfermedad autoinmune se encontró asociada a una menor frecuencia de manifestaciones clínicas. Esto se debe de tomar con reserva debido a la complejidad de encontrar causalidad cuando estas dos

entidades se presentan en conjunto. Por poner algunos ejemplos, en ningún paciente se consideró la presencia de artralgias como atribuible a la crioglobulinemia y por otro lado la presencia de linfadenopatías fue más frecuente en el grupo de pacientes con enfermedades autoinmunes, cuando podría estar asociado directamente a la enfermedad de base.

Tal vez, la forma de ver a la crioglobulinemia en enfermedades autoinmunes deba ser como un marcador serológico de actividad y no como una patología independiente. Si bien existe cierta evidencia al respecto, se requieren mayores estudios para identificar las manifestaciones que podrían relacionarse directamente a la presencia de crioglobulinemias en cada una de las enfermedades autoinmunes.

Respecto a los pacientes con VHC, al compararlos con el resto de la población, no se encontró diferencia respecto a las características serológicas o manifestaciones clínicas. Sin embargo, un hallazgo relevante fue que los pacientes con VHC tuvieron una menor frecuencia de linfoma, contrario a lo que esperaríamos, ya que se ha considerado a la presencia de crioglobulinemias como un factor asociado a neoplasias hematológicas en pacientes con VHC. Posiblemente se requiera un mayor seguimiento en estos pacientes para encontrar esta asociación.

CONCLUSIONES

El estudio cumplió su objetivo al lograr evaluar a una población numerosa con crioglobulinemia en México. Se encontró que el comportamiento en la población mexicana es muy similar al descrito, con apenas algunas diferencias que podrían explicarse porque la búsqueda de atención médica no se hace de forma temprana.

La llegada de las nuevas terapias dirigidas para el tratamiento del VHC posiblemente cambie el comportamiento de la enfermedad tal y como se ha descrito hasta ahora, ya que al ser el VHC el grupo más numeroso, esto puede significar que la crioglobulinemia cada vez sea menos frecuente, llevando a las enfermedades autoinmunes a ser la primera causa.

Si bien este comportamiento puede presentarse a nivel mundial, en México puede que no se observe este fenómeno a corto plazo, debido a lo restringido del acceso a estas nuevas terapias por sus elevados costos. Así que, si esto se cumple, podríamos enfrentarnos a que la vasculitis crioglobulinémica se presente como una patología de países subdesarrollados.

Tomando esto en cuenta, debemos considerar en generar más evidencia en cuanto a la relación que tiene con enfermedades autoinmunes y las manifestaciones clínicas que pueden asociarse a su presencia, tal vez como un marcador de actividad extra articular en artritis reumatoide o detallar sobre su efecto en LEG y Sjögren. Es posible que en un futuro ésta puede ser la principal utilidad de la detección de crioglobulinemias.

ANEXOS

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA.

Cuestionario: Al menos 2 de los siguientes:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Usted recuerda uno o más episodios de manchas rojas y pequeñas en su piel, particularmente involucrando a extremidades inferiores? 2. ¿Usted ha tenido manchas rojas en sus piernas que dejen un color marrón después de desaparecer? 3. ¿Alguna vez su doctor le comentó que tiene una hepatitis viral? 	
Clínica: Al menos 3 de los siguientes 4	
Síntomas constitucionales	Fatiga Febrícula (37°-37.9° >10 días) Fiebre (>38°) Fibromialgia
Afección Articular	Artralgias Artritis
Afección vascular	Púrpura Úlceras Cutáneas Vasculitis Necrotizante Síndrome de Hiperviscosidad Fenómeno de Raynaud
Afección neurológica	Neuropatía periférica Afección de nervios craneales Vasculitis en Sistema Nervioso Central
Laboratorio: Al menos 2 de los siguientes 3	
C4 disminuido	
FR positivo	
Componente monoclonal.	

TABLA 2. FACTORES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA.

	No. %
Infecciosa	91(78%)
VHC	89(76%)
VHB	5(4%)
VIH	0
Autoinmune	28(24%)
LEG	13(11%)
AR	7(6%)
Sjögren	5(4%)
SAF	2(1%)
Espondilitis	1(0.8%)
Behcet	1(0.8%)
Henoch-Schönlein	1(0.8%)
Linfoproliferativo	4(3%)
Esencial	6(5%)

TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA

	No. %
Asintomáticos	42 (36%)
Alguna manifestación	74 (63%)
1 manifestación	45 (38%)
2 manifestaciones	19 (16%)
3 manifestaciones	6 (5%)
>3 manifestaciones	4 (3%)

TABLA 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA

	No. %
Cutáneas	32(27%)
Renales	19(16%)
Neuropatía periférica	31(26%)
Linfadenopatías	5(4%)
Artralgias	20(17%)
Fiebre	4(3%)
Hiperviscosidad	3(2%)
Miositis	1(0.8%)
Esplenomegalia masiva	1(0.8%)
Uveítis Anterior	1(0.8%)

TABLA 5. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA

	No.	%
Púrpura	28/32	87%
Fenómeno de Raynaud	2/32	6%
Úlceras necróticas	2/32	6%
Afección cutánea	32/116	27%
Confirmado por biopsia	10/32	3%

Se realizaron 12 biopsias de piel, en 8 de ellas se confirmó la presencia de vasculitis y en 2 se descartó al reportarse esclerosis cutánea y morfea como hallazgos en la biopsia.

TABLA 6. PREVALENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA

	No.	%
Síntomas sin VCN	9/31	29%
VCN con Neuropatía sensitiva	7/22	31%
VCN con Neuropatía motora	2/22	9%
VCN con Neuropatía sensitiva y motora	8/22	36%
Síntomas con VCN normal	5/22	22%
Neuropatía periférica	31/116	26%
VCN alterada	17/31	54%

Debido a que en ningún paciente fue excluida la afección de fibra pequeña mediante biopsia, aunque las VCN fueran normales se incluyó como manifestación a la neuropatía si tenían una clínica compatible.

TABLA 7. MANIFESTACIONES RENALES DE PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA

	No.	%
Proteinuria 500mg – 2.9gr	9/19	47%
Proteinuria ≥3gr	5/19	26%
Creatinina > 1.5mg/dL	10/19	52%
Afección renal	19/116	16%
Confirmación por biopsia	13/19	68%

15 pacientes que tenían alguna alteración renal fueron excluidos debido a que tenían causas secundarias siendo las más frecuentes Lupus y nefropatía diabética

TABLA 8. RESULTADOS DE BIOPSIAS RENALES EN PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA.

	No.	%
Sin causa secundaria	13/19	68%
Membranoproliferativa tipo 1	9/19	47%
Membranoproliferativa tipo 2	1/19	5%
Membranosa	2/19	10%
Focal y Segmentaria	1/19	5%
Con causa secundaria	6/19	31%
Nefritis Lúpica	5/19	26%
Nefropatía Diabética	1/19	5%

TABLA 9. CARACTERISTICAS INMUNOLÓGICAS DE PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA

	No. Resultados Positivos/ Pacientes con determinación	(%)
ANAs	39/75	52%
Homogéneo	14/39	35%
Moteado Fino	13/39	33%
Citoplasmático	2/39	5%
Moteado Grueso	4/39	10%
Nucleolar	3/39	7%
Mitocondrial	1/39	2%
Centromérico	1/39	2%
Periférico	1/39	2%
C3	47/67	70%
C4	54/67	80%
FR	54/58	93%
Anti-Ro	11/34	32%
Anti-La	13/33	39%

ANAS= Anticuerpos antinucleares, se consideró positivo un título igual o mayor a 1:320,
FR=Factor Reumatoide

TABLA 10. TRATAMIENTO RECIBIDO POR LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA.

	No.	No %
Interferon + Ribavirina	14/32	43%
Prednisona	8/32	25%
Prednisona + Azatioprina	2/32	6%
Interferon + Ribavirina + Boceprevir	3/32	9%
Entecavir + Prednisona	1/32	3%
Rituximab + Dexametasona + CFM + PF	1/32	3%
Interferon + Ribavirina + Prednisona + Azatioprina + Metotrexate	1/32	3%
Interferon + Ribavirina + Prednisona	1/32	3%
Colchicina + Prednisona	1/32	3%
Algún tratamiento	32/116	27%

No se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunes que recibieron tratamiento inmunosupresor como parte del manejo del mismo.

CFM = Ciclofosfamida PF = Plasmaferesis

TABLA 11. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO Y CRIOGLOBULINEMIA.

Paciente	Sexo	Edad(años)	Criocito	Cutáneas	Daño Renal	Biopsia Renal	Neuropatía periférica	ANAS	C3 y C4	FR	VHC
1	H	45	3%	-	Hematuria microscópica	-	VCN alteración motora	1:640 Nucleolar	C3 Disminuido C4 Disminuido	-	-
2	M	28	1%	-	Hematuria + Proteinuria 300-3gr	Nefritis Lúpica III + V A4 C0	-	1:5120 Periférico	C3 normal C4 disminuido	-	-
3	M	22	1%	Púrpura (vasculitis por biopsia)	Cr>1.5 + hematuria+ proteinuria >3gr	Nefritis Lúpica IV + V A4 C10 + MAT	-	1:5120 Homogéneo	C3 Disminuido C4 Disminuido	-	-
4	M	21	1%	-	Cr>1.5 + hematuria + Proteinuria 300-3gr	-	-	1:40 Moteado Fino	C3 Disminuido C4 Disminuido	-	-
5	M	21	1%	-	Cr>1.5 + Hematuria + proteinuria >3gr	Nefritis Lúpica III + V A6 C1	-	1:2560 Homogéneo	C3 Disminuido C4 Disminuido	-	-
6	M	48	1%	-	-	-	-	-	C3 Disminuido C4 Disminuido	+	-
7	M	41	1%	-	Hematuria microscópica	-	-	1:80 homogéneo	C3 Disminuido C4 Disminuido	+	+
8	M	38	1%	-	-	-	-	1:640 moteado fino	C3 normal y C4 normal	-	-
9	M	20	1%	-	Cr>1.5 + hematuria + Proteinuria 300-3gr	Nefritis Lúpica IV + V	-	1:5120 homogéneo	C3 Disminuido C4 Disminuido	+	-
10	M	21	1%	-	Hematuria microscópica	-	-	1:2560 Moteado Grueso	C3 Disminuido C4 Disminuido	+	+
11	H	18	1%	-	Cr>1.5 + hematuria + Proteinuria 300-3gr	Nefritis Lúpica IV + V A10 C4	-	1:640 Moteado Fino	C3 Disminuido C4 Disminuido	-	-
12	M	20	1%	-	Hematuria + Proteinuria <300mg	-	-	1:5120 Homogéneo	C3 Disminuido C4 Disminuido	-	-
13	H	71	1%	-	Hematuria microscópica	-	VCN alteración sensitiva	1:160 Citoplasmático	C3 Disminuido C4 Disminuido	+	+

TABLA 12. GENOTIPO DE VHC EN PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA

	No.	%
1 a	14/61	22%
1 b	22/61	36%
1c	1/61	1%
2 b	7/61	11%
3 a	2 /61	3%
2 a	4 /61	6%
2 c	3/61	4%
2 no especificado	6/61	9%
1 no especificado	2/61	3%

TABLA 13. CIRROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA Y VHC.

	No.	%
Child A	33/49	67%
Child B	13/49	26%
Child C	3/49	6%
Cirrosis	49/116	55%

TABLA 14. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE CRIOCITO (1%, 1.5-5% Y >5%) Y LAS CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

	Criocito 1% (N=52) %	Criocito 1.5-5% (N=54) %	Criocito >5% (N=10) %	Valor de p
Inmunológicos				
ANAs	19/34(55%)	19/36(52%)	1/5(20%)	0.322
C3	23/33(69%)	18/27(66%)	6/7 (85%)	0.616
C4	26/33(78%)	21/27(77%)	7/7 (100%)	0.388
FR	23/26(88%)	26/27(96%)	5/5(100%)	0.434
Anti SSA	6/17(35%)	5/16(31%)	0/1	0.758
Anti SSB	7/16(43%)	6/16(37%)	0/1	0.670
Manifestaciones clínica				
Cutáneas	6(11%)	20(37%)	6(60%)	0.001
Confirmación por Biopsia	3(5%)	6(11%)	2(20%)	0.167
Renales	7(13%)	9(16%)	3(30%)	0.431
Confirmación por Biopsia	3(5%)	8(14%)	2(20%)	0.220
Neuropatía periférica	9(17%)	18(33%)	4(40%)	0.108
VCN alterada	5(9%)	10(18%)	2(20%)	0.381
Linfadenopatías	1(1%)	4(7%)	0	0.297
Artralgias	5(9%)	14(25%)	1(10%)	0.069
Fiebre	1(1%)	2(3%)	1(10%)	0.435
Hiperviscosidad	1(1%)	1(1%)	1(10%)	0.303
Alguna Manifestación	24(46%)	42(77%)	8(80%)	0.002

TABLA 15. RELACIÓN ENTRE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y LAS CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA.

	Autoinmune (N=28) %	No Autoinmune (N=88) %	Valor de p	OR	95% IC
Criocito					
1%	18(64%)	34 (38%)	0.017	2.8	(1.18-6.92)
1.5%-5%	10(35%)	44(50%)	0.187	0.55	(0.23-1.33)
>5%	0	10(11%)	0.115	N/A	
Etiología					
VHC	11(39%)	78(88%)	<0.001	0.08	(0.03-.226)
VHB	0	5(5%)	0.334	N/A	
Linfoma	2(7%)	2(2%)	0.245	3.30	(0.44-24.64)
Inmunológicos					
ANAs	19/24(79%)	20/51 (39%)	0.001	5.89	(1.89-18.31)
C3	17/27(62%)	30/40(75%)	0.291	0.56	(0.19-1.63)
C4	20/27(74%)	34/40(85%)	0.267	0.50	(0.14-1.71)
FR	16/18(88%)	38/40(95%)	0.581	0.42	(0.05-3.25)
Anti SSA	9/19(47%)	2/15(13%)	0.064	5.85	(1.02-33.3)
Anti SSB	9/19(47%)	4/14(28%)	0.275	2.25	(0.51-9.78)
Manifestaciones clínica					
Cutáneas	7(25%)	25(28%)	0.725	0.84	(0.31-2.22)
Confirmación por Biopsia	5(17%)	5(5%)	0.060	3.60	(0.96-13.54)
Renales	2(7%)	17(19%)	0.155	3.21	(0.06-1.48)
Confirmación por Biopsia	2(7%)	11(12%)	0.731	0.53	(0.11-2.59)
Neuropatía periférica	6(21%)	25(28%)	0.467	0.68	(0.24-1.89)
VCN alterada	5(17%)	12(13%)	0.553	1.37	(0.43-4.31)
Linfadenopatías	4(14%)	1(1%)	0.012	14.5	(1.54-135.85)
Artralgias	0	20(22%)	0.003	N/A	
Fiebre	1(3%)	3(3%)	1.000	1.04	(0.10-10.51)
Hiperviscosidad	0	3(3%)	1.00	N/A	
Alguna Manifestación	11(39%)	63(71%)	0.002	0.25	(0.10-0.62)
Tratamiento	2(7%)	30(34%)	0.005	0.14	(0.33-0.66)

TABLA 16. RELACIÓN ENTRE EL VHC Y LAS CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA.

	VHC positivo (N=89) %	VHC negativo (N=27) %	Valor de <i>p</i>	OR	95% IC
Criocito					
1%	37(41%)	15(55%)	0.201	0.56	(0.23-1.35)
1.5%-5%	45(50%)	9(33%)	0.116	2.04	(0.83-5.03)
>5%	7 (7%)	3(11%)	0.696	0.68	(0.16-2.84)
Etiología					
VHB	3(3%)	2(7%)	0.330	0.43	(0.06-2.75)
Autoinmune	11(12%)	17(62%)	<0.001	0.08	(0.03-0.22)
Linfoma	0	4(14%)	0.002	N/A	
Inmunológicos					
ANAs	24/52(46%)	15/23(65%)	0.128	0.45	(0.16-1.26)
C3	31/44(70%)	16/23(69%)	0.940	1.04	(0.34-3.13)
C4	34/44(77%)	20/23(86%)	0.518	0.51	(0.12-2.07)
FR	42/44(95%)	12/14(85%)	0.243	3.50	(0.44-27.52)
Anti SSA	3/17(17%)	8/17(47%)	0.067	0.24	(0.05-1.15)
Anti SSB	7/16(43%)	6/17(35%)	0.619	1.42	(0.35-5.79)
Manifestaciones clínica					
Cutáneas	22(24%)	10(37%)	0.210	0.55	(0.22-1.39)
Confirmación por Biopsia	4(4%)	6(22%)	0.004	0.16	(0.04-0.63)
Renales	12(13%)	7(25%)	0.143	0.44	(0.155-1.27)
Confirmación por Biopsia	7(7%)	6(22%)	0.074	0.29	(0.09-0.98)
Neuropatía periférica	23(25%)	8(29%)	0.697	0.82	(0.31-2.14)
VCN alterada	12(13%)	5(18%)	0.540	0.68	(0.21-2.15)
Linfadenopatías	1(1%)	4(14%)	0.100	0.06	(0.00-0.61)
Artralgias	19(21%)	1(3%)	0.040	7.05	(0.89-55.4)
Fiebre	3(3%)	1(3%)	1.000	0.90	(0.09-9.09)
Hiperviscosidad	1(1%)	2(7%)	0.135	0.14	(0.01-1.63)
Alguna Manifestación	57(64%)	17(62%)	0.918	1.04	(0.42-2.55)
Tratamiento	25(28%)	7(25%)	0.826	1.11	(0.42-2.96)

BIBLIOGRAFÍA

1. Trejo O. Cryoglobulinemia: Study of Etiologic Factors and Clinical and Immunologic Features in 443 Patients from a Single Center. *Medicine* 80, 252-62, 2001.
2. Ramos-Casals M. The cryoglobulinaemias. *The lancet* 2012; 379 pp 348-360
3. Brouet JC. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775–88.
4. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *Journal of hepatology*. 1998 848-855.
5. Gabrielli A. et al. Active hepatitis C virus infection in the bone marrow and peripheral blood mononuclear cells from patients with mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 1994;97:87–93.
6. Sansonno D, et al. Localization of hepatitis virus C antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995;21:305–12
7. Tedeschi A. Cryoglobulinemia. *Blood Reviews*.2007. 21, 183-200.
8. Rieu V, et al. Characteristic and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinemia. *Rheumatology* 2002;41:290–300.
9. Ferri C, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 321 patients *Seminars Arthritis and rheumatism* 2004;33:355–374.
10. Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, et al. Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Hematol* 2006;81:511–8.
11. D'Amico G, et al. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989;54:1004–14
12. S. de. Vita. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011.150755.
13. Quartuccio. L. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. 2014.; 53:2209-22.
14. Lunel F, et al. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Viral hepatitis*. 1996 24-111.
15. Zeid Kayali. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrosis: A Meta-analysis. *Hepatology* 2002 978-985.

16. Zigneno A. Hepatitis C Virus Genotype Analysis in Patients with Type II Mixed Cryoglobulinemia. *Annals of Internal Medicine*. 1996. Vol 124 pag 31-34.
17. García M. Cryoglobulinemia in Sytemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 30. 2001. pp 366-373.