



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS
ASOCIADAS A CRIOGLOBULINEMIA EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. FRANCISCO JAVIER ANTIGA LÓPEZ**

**TUTORES DE TESIS
DRA. ANA BARRERA VARGAS
DR. RODRIGO ROSADO CANTO**

Ciudad de México
2017





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.



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

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

**Tesis FS Antiga*

Dr. Alfonso Gullas Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dra. Ana Barrera Vargas
Profesora Adscrita al servicio de Inmunología y Reumatología INCMNSZ
Tutora de tesis

Dr. Rodrigo Rosado Canto
Profesor Adscrito al servicio de Medicina interna de INCMNSZ
Tutor de tesis

Dr. Francisco Javier Antiga López
Residente de Cuarto año de Medicina Interna

INDICE

RESUMEN.....	4
MARCO TEORICO.	5
JUSTIFICACIÓN.....	8
OBJETIVOS.	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
ANEXOS.....	18

RESUMEN.

Introducción.

Se ha postulado una relación entre la crioglobulinemia y las manifestaciones de lupus eritematoso generalizado. Sin embargo, no se ha estudiado de forma extensa. El lupus eritematoso generalizado es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, con una presentación clínica y pronóstico variable. La gran mayoría de los pacientes afectados son mujeres en edad fértil y se caracteriza por episodios de latencia y recaída. Se ha postulado una relación entre crioglobulinemia y las manifestaciones clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso generalizado. Existe una amplia variedad de mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar esta relación y cómo la crioglobulinemia podría estar relacionada con la gravedad de la enfermedad. La crioglobulinemia en LEG (lupus eritematoso generalizado) se asocia a mayor prevalencia de vasculitis, factor reumatoide e hipocomplementemia.

Objetivo.

Describir las características asociadas a crioglobulinemia en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

Métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con crioglobulinas positivas entre enero del 2005 y diciembre 2016 en el INCMNSZ. Se consideró como caso a los que tenían crioglobulinas positivas (10 pacientes) y como controles a los que las tenían negativas (26 pacientes). Se describieron características demográficas, clínicas e inmunológicas, al momento de la determinación de crioglobulinas y además 3 meses antes de la determinación de crioglobulinas y 6 meses y 12 meses después.

Resultados.

Diez pacientes tuvieron crioglobulinas positivas (27.7%). Nueve pacientes de los diez casos (90%) tuvieron un criocrito en 1% y solo un paciente (10%) tuvo criocrito de 3%. La media de edad fue de 37.7 (DE 18.3) años para los casos y 41.7 (DE 19.3) para los controles. Entre los pacientes con crioglobulinas positivas, el 30% fueron hombres y 70% mujeres, mientras que entre los controles el 11.5% fueron hombres y el 88.5% mujeres. La mediana de seguimiento desde el diagnóstico hasta la determinación de crioglobulinas fue de 68.3 meses (DE 59.31) para los casos y 37.08 meses (DE 32.97) para los controles.

En relación a características clínicas e inmunológicas, los pacientes con crioglobulinas positivas tuvieron mayor prevalencia de anticoagulante lúpico positivo ($p=0.004$) e historia de vasculitis ($p=0.04$).

Tres meses previos a la determinación de crioglobulinas, los casos tuvieron mayor prevalencia de actividad neurológica ($p=0.036$) y un puntaje de SLICC mayor ($p=0.014$).

Al momento de la determinación de crioglobulinas, los casos tuvieron niveles más bajos de C3 y C4 ($p=0.026$ y $p=0.003$, respectivamente) y albúmina sérica, ($p=0.028$), así como mayor prevalencia de actividad en serosas ($p=0.021$) y edema ($p=0.034$).

En cuanto al seguimiento, a los 6 meses los casos tuvieron un puntaje de SLEDAI mayor ($p=0.009$).

Doce meses después, los casos presentaron menores niveles de C4 ($p=0.001$), mayor prevalencia de actividad renal ($p=0.004$) y SLEDAI mayor ($p=0.034$).

Conclusiones.

La presencia de crioglobulinas en LEG se asocia a mayor prevalencia de anticoagulante lúpico, hipoalbuminemia, hipocomplementemia. Además se asocia de forma significativa a mayor actividad en serosas y vasculitis. A largo plazo (6 y 12 meses) se asocia a mayor prevalencia de actividad renal y mayor grado de actividad.

MARCO TEORICO.

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se precipitan *in vitro* a temperaturas menores a 37° C. El término crioglobulinemia se refiere a la presencia de crioglobulinas en el suero del paciente y se distingue de la enfermedad por crioglobulinemia también llamada vasculitis crioglobulinémica en que esta última se refiere a las manifestaciones clínicas relacionadas a la crioglobulinemia ^{1,2}. La presencia de crioglobulinas en el suero del paciente no siempre está relacionada a la presencias de signos y síntomas ^{1,2}.

La enfermedad por crioglobulinemia fue descrita inicialmente por Melterzer en 1966 junto con la triada clásica de artralgias, purpura y debilidad, la cual tiene una sensibilidad y especificidad de 76% y 89% respectivamente para el diagnóstico de la enfermedad ^{2,3}. Además, tradicionalmente se ha asociado a la vasculitis crioglobulinémica con niveles en suero elevados de factor reumatoide y niveles bajos de la fracción C4 del complemento; sin embargo ya se ha estudiado que ambos parámetros tiene muy baja especificidad (80%) y sensibilidad(62%)para el diagnóstico ³

La crioglobulinas en suero se pueden clasificar de forma tradicional en tres grupos. La crioglobulinemia tipo I, en la cual solo existe un solo tipo de inmunoglobulina, es decir tiene un patrón monoclonal, la crioglobulinemia tipo II en la cual existen inmunoglobulina IgG policlonal con inmunoglobulina IgM monoclonal y la crioglobulinemia tipo III en la cual existen tanto inmunoglobulinas IgG e IgM policlonal. Tanto la crioglobulinemia tipo II y la tipo III se conocen como crioglobulinemia mixta debido a que contienen diferentes tipos de inmunoglobulina con un patrón policlonal ^{1,2,5}.

Como fue mencionado previamente, aunque la crioglobulinemia puede tratarse de un mero hallazgo de laboratorio sin repercusión clínica; puede generar daño provocando signos y síntomas de enfermedad, esto a través de dos vías principales: síndrome de hiperviscosidad, principalmente en el tipo I; y por mecanismos inmunes, principalmente vasculitis en crioglobulinemia mixta (tipos II y III) ¹.

Se han descrito múltiples causas de crioglobulinemia entre las que destacan: infecciosas, principalmente las relacionadas a VHC (virus de hepatitis C), VHB (virus de hepatitis B) y VIH (virus de inmunodeficiencia humana); crioglobulinemia secundaria a enfermedades del tejido conectivo y crioglobulinemia relacionadas a trastornos linfoproliferativos y enfermedades hematológicas ⁵. Cuando no se determina la causa de la crioglobulinemia se le conoce con el término de esencial o primaria ^{5,6}.

La prevalencia de crioglobulinemia está asociada a infecciones y varía dependiendo la serie pero se ha reportado una prevalencia hasta del 92% de crioglobulinemia secundaria a infección⁷. En otras series sin embargo se reporta un predominio de la crioglobulinemia esencial con una prevalencia del 72%⁶. Las enfermedades del tejido conectivo son otra causa de crioglobulinemia, se ha reportado una prevalencia del 19% de crioglobulinemia asociada a enfermedades del tejido conectivo ⁶. Habitualmente la crioglobulinemia secundaria a enfermedades del tejido conectivo es del tipo III a

diferencia de crioglobulinemia relacionada a causas infecciosas, que típicamente se relaciona al tipo II. Por otro lado, la crioglobulinemia tipo I habitualmente está relacionada a enfermedades hematológicas^{1,2,5,6}.

Se ha descrito el papel de múltiples factores en la aparición de crioglobulinemia. En pacientes con infección por VHC y que además tienen diagnóstico de alguna enfermedad de tipo autoinmune, la prevalencia de crioglobulinemia se ha reportado en 52%, lo que sugiere que tanto la infección como la enfermedad del tejido conectivo tiene un rol en la formación de crioglobulinas y cuando aparecen juntos, ambos factores tienden a formar más crioglobulinas que cuando se presentan de forma aislada.⁸

Esta hipótesis se refuerza, cuando se comparó pacientes con infección por VHC y que tenían diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune con pacientes que solo tenían diagnóstico de alguna enfermedad de tipo autoinmune. En los pacientes con infección y enfermedad del tejido conectivo hubo mayor prevalencia de crioglobulinemia y de sus manifestaciones asociadas (hipocomplementemia, factor reumatoide y vasculitis)⁹.

El lupus eritematoso generalizado es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, con una presentación clínica y pronóstico variable. La gran mayoría de los pacientes afectados son mujeres en edad fértil y se caracteriza por episodios de latencia y recaída¹⁰.

Se ha postulado una relación entre crioglobulinemia y las manifestaciones clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso generalizado. Existe una amplia variedad de mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar esta relación y cómo la crioglobulinemia podría estar relacionada con la gravedad de la enfermedad¹¹⁻²⁰. Sin embargo, esta probable asociación no ha sido estudiada de forma extensa. En 1980 y 1984 se publicaron series de pacientes con LEG y crioglobulinemia con 3 y 12 pacientes, respectivamente. En ambos estudios compararon las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de lupus y crioglobulinemia con las de pacientes con lupus sin crioglobulinemia detectable (13 y 24 pacientes, respectivamente). Únicamente encontraron diferencia en la prevalencia de nefropatía. Sin embargo, hay que tener en cuenta que fueron grupos pequeños de pacientes y las limitaciones de la época en la que fueron realizados los estudios²³⁻²⁴.

En 2001 se estudió 31 pacientes con LEG y crioglobulinemia, comparando sus características clínicas e inmunológicas con 91 pacientes con LEG sin crioglobulinemia²⁴. Dicho estudio es el que ha incluido un mayor número de pacientes, pero únicamente determinó las características al momento de la determinación de crioglobulinemia y no se realizó seguimiento. Se encontró únicamente diferencia significativa en el grupo de crioglobulinemia en cuanto a mayor prevalencia de vasculitis cutánea, factor reumatoide y niveles bajos de la fracción CH50 del complemento. No se encontró diferencias significativa en la prevalencia de nefropatía, lo que discrepa con lo reportado en las series anteriores. Se encontró además que los pacientes con criocito >1% tienen mayor prevalencia de infección por VHC²⁴.

Se ha reportado además casos de pacientes con crioglobulinemia que después de varios años desarrollan lupus eritematoso generalizado, o pacientes con LEG y afección renal, que en la biopsia

renal se catalogan en la microscopia de luz e inmunofluorescencia como nefritis lúpica pero al analizar la muestra en microscopia electrónica se muestran además cambios típicos de la afección renal por crioglobulinemia. Estos reportes de casos apoyan la hipótesis de la posible relación entre crioglobulinemia y la actividad de la enfermedad en LEG ²⁵⁻²⁶ .

Por otro lado, se ha estudiado la relación de crioglobulinemia y diversas enfermedades autoinmunes. En una serie de que reportó cuatro casos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y crioglobulinemia, se encontró que el 75% de los pacientes tenían anticoagulante lúpico positivo y el 100% de los pacientes tuvo anti-beta2-glicoproteína IgG/IgM positivo. En esta serie uno de los pacientes tenía LEG ²⁶. En pacientes con síndrome de Sjögren primario, se ha descrito la presencia de crioglobulinemia y su asociación con mayor prevalencia de vasculitis cutánea e hipocomplementemia, además de una tendencia en estos pacientes a tener mayor prevalencia de manifestaciones extra-glandulares del síndrome ²⁷.

JUSTIFICACIÓN.

El LEG es una causa bien conocida de crioglobulinemia y se ha propuesto una relación entre crioglobulinemia y las manifestaciones clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso generalizado. La primera asociación que se describió fue una probable relación entre crioglobulinemia y nefritis lúpica.

Se ha reportado además en pacientes con crioglobulinemia y LEG, mayor prevalencia de vasculitis cutánea, factor reumatoide y niveles bajos de complemento. Lo que sugiere que la crioglobulinemia podría contribuir a que los pacientes con LEG tengan mayor grado de actividad. Debido a que los pacientes con LEG y crioglobulinemia tienden a tener niveles más bajos de complemento, el efecto de la crioglobulinemia en lupus se podría explicar tanto por daños directos de las crioglobulinas como por daños mediados por activación de complemento.

Los trabajos realizados para estudiar esta asociación son transversales, solo han reportado las características de los pacientes al momento de la determinación de crioglobulinas. No existen hasta el momento estudios que analicen de forma longitudinal esta asociación.

Al describir las características clínicas e inmunológicas asociadas a crioglobulinemia en pacientes con LEG se contribuye al mejor entendimiento de esta asociación y podrían obtenerse datos que apoyen la realización de más estudios para obtener conclusiones más sólidas y finalmente comprobar si la crioglobulinemia es un marcador de actividad y pronóstico de la enfermedad.

OBJETIVOS.

Objetivo principal:

Describir las características demográficas, clínicas e inmunológicas asociadas a crioglobulinemia en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

Objetivos secundarios:

Describir las características basales y tres meses previos a la detección de crioglobulinemia en pacientes con lupus eritematoso generalizado

Describir las características en el seguimiento asociadas a crioglobulinemia en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño: estudio longitudinal, retrospectivo de casos y controles.

Criterios de inclusión casos:

- Pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y cumplan diagnóstico de LEG por los criterios de SLICC o ACR ^{28,29} con al menos una determinación crioglobulinas solicitadas y positivas ($\geq 1\%$) entre enero 2005 y diciembre 2016. En los casos donde el diagnóstico de LEG no quedaba claro, el expediente fue revisado por un reumatólogo experto para definir si tenía LEG.

Criterios de inclusión controles:

- Pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y cumplan diagnóstico de LEG por los criterios de SLICC o ACR ^{28,29} con al menos una determinación crioglobulinas solicitadas y negativas ($\geq 1\%$) entre enero 2005 y diciembre 2016. En los casos donde el diagnóstico de LEG no quedaba claro, el expediente fue revisado por un reumatólogo experto para definir si tenía LEG.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que se descartó el diagnóstico de LEG de forma retrospectivo.
- Pacientes con diagnóstico de LEG pero en los que no se pudo comprobar la determinación de crioglobulinas en el expediente.
- Pacientes con expediente incompleto.

Determinación de crioglobulinas:

En el INNSZ la determinación de crioglobulinas se realiza en el laboratorio de reumatología e inmunología. Para detectar crioglobulinas, se extraen 10 a 20 ml de sangre en tubos de recolección. Después de coagular a 37°C durante 30 a 60 minutos, el suero se separa por centrifugación a 37°C. Posterior a la coagulación se coloca la muestra en un tubo graduado (Wintrobe) y se refrigera (4°C) para permitir la precipitación de crioglobulinas. En la crioglobulina tipo I los precipitados se observan a menudo en 24 horas. Sin embargo, normalmente se requieren tres a cinco días para la precipitación completa.

Se obtiene una mayor confianza en el criocrito, lavando el precipitado de tres a seis veces en solución salina fría para reducir la posibilidad de sales precipitadas u otras proteínas. Además, el precipitado se puede volver a disolver en solución salina a 37°C para confirmar la solubilidad en caliente de las crioglobulinas.

Se reporta como resultado positivo aquel crocito mayor a $\geq 1\%$, el resto se reporta como 0% o $< 1\%$, lo cual se considera como no significativo.

Metodología.

Se realizó revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG en el registro del departamento de reumatología y que además aparecían con el registro de determinación de crioglobulinas de laboratorio de reumatología e inmunología.

Se realizó la revisión de todos los expedientes. Se realizó la búsqueda de la historia de actividad y marcadores serológicos (factor reumatoide, anti-Ro y anti-La, anti-beta2-glicoproteína IgG e IgM, anti-cardiolipina IgG/IgM y anticoagulante lúpico) que los pacientes habían tenido en cualquier momento en el transcurso de toda su evolución. Estos datos no necesariamente coincidían con la determinación de crioglobulinas.

Se consideró como tiempo cero el momento de la determinación de crioglobulinas. Se analizaron las características clínicas e inmunológicas que tenían los pacientes al momento de la determinación de crioglobulinas, se determinaron además de forma retrospectiva los índices de SLICC y SLEDAI. Se realizó comparación de casos y controles.

En los pacientes en los que se contó con los datos, se analizaron además las características clínicas e inmunológicas que tenían 3 meses previo a la determinación de crioglobulinas. Se realizó el mismo procedimiento 6 meses y 12 meses posterior a la determinación de crioglobulinas.

Todas las comparaciones se analizaron con prueba de T de Student para variables cuantitativas o χ^2 para las variables cualitativas. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se revisaron un total de 36 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Diez expedientes cumplieron con los criterios de inclusión para caso (27.7%) y veintiséis expedientes cumplieron los criterios para controles (72.3%). Nueve pacientes de los diez casos (90%) tuvieron un criocrito en 1% y solo un paciente (10%) tuvo criocrito de 3%.

En cuanto a las características clínicas e inmunológicas generales (Tabla 1), la media de edad fue de 37.7 (DE 18.3) años para los casos y 41.7 (DE 19.3) para los controles. Entre los pacientes con crioglobulinas positivas, el 30% fueron hombres y 70% mujeres, mientras que entre los controles el 11.5% fueron hombres y el 88.5% mujeres. La mediana de seguimiento desde el diagnóstico hasta la determinación de crioglobulinas fue de 68.3 meses (DE 59.31) para los casos y 37.08 meses (DE 32.97) para los controles.

Dos pacientes (20%) de los casos tenían infección por VHC y mientras solo un paciente (3.8%) de los controles. Un paciente de los controles (3.8%) tenía infección por VIH y ninguno de los casos tenía la infección. Un paciente de los casos (10%) tenía diagnóstico de síndrome de Sjögren (SS) secundario, mientras el 23.1% de los controles tenía el diagnóstico de SS (el diagnóstico de SS se realizó por clínica, anticuerpos y en algunos casos con toma de biopsia). En los pacientes en los que estuvo disponible el factor reumatoide, 60% de los casos lo tuvo positivo mientras que en el 41.2% de los controles fue positivo. De los pacientes que tenían medición de anti-Ro y anti-La, 80% de los casos tuvieron alguno positivo, para los controles 63.2% tuvieron alguno positivo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las características previamente mencionadas. El 30% de los casos tenía diagnóstico de síndrome anti-fosfolípidos secundario, así como el 15.4% de los controles. El 55.6% de los casos tenían serología positiva de síndrome anti-fosfolípidos (anti-cardiolipina IgG/IgM y anti-beta2-glicoproteína IgG/IgM) y en los controles 68% tenían esta característica, sin tener diferencia significativa. En los pacientes en los que se midió anticoagulante lúpico, 66.7% de los casos lo tuvo positivo mientras solo el 12% de los controles lo tuvo positivo con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.004$).

En relación a la historia de actividad (Tabla 2). La historia de vasculitis tuvo mayor prevalencia en los pacientes con crioglobulinemia (60%) que en los controles (19.2%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$). No hubo diferencia en la historia de actividad mucocutánea, renal, articular, hematológica, neurológica, miocarditis o serosas.

Se recolectó además las características clínicas e inmunológicas 3 meses previo a la determinación de crioglobulinas. Se contó con estos datos en 5 pacientes de los controles (50%) y en 19 pacientes de los casos (73%).

En cuanto a las características 3 meses previo a la determinación de crioglobulinas (Tabla 6 y 7). Se encontró mayor prevalencia de actividad neurológica en los casos comparado con controles (40% vs 0%) con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.036$). Se encontró una media de puntaje de

SLICC mayor en los casos que en los controles (1.8 SD 0.83 vs 0.47 DE 1.02) con una diferencia significativa ($p=0.014$)

Al momento de la determinación de crioglobulinas (Tabla 3). Se encontró una niveles mas bajos de complemento tanto de C3 como de C4 con una media de C3 de 45.16 mg/dl (DE 18.34) para los casos y una media de 67.2 mg/dl (DE 34.06) para los controles con una diferencia significativa ($p=0.026$); mientras que para C4 la media en los casos fue 6.27 mg/dl (SD 4.83) y para los controles 14.03 mg/dl (DE 8.08) con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.003$). Se observó además niveles menores de albumina sérica en los casos comparado con los controles, con una media de 2.45 g/dl (DE 0.65) en los casos y una media de 3.24 g/dl (DE 0.95) para los controles, con una diferencia significativa ($p=0.028$).

En cuanto a las características clínicas al momento de la determinación de crioglobulinas (Tabla 4). Se encontró mayor prevalencia de actividad en serosas, el 20% de los casos tuvo actividad en serosas, mientras que ningún paciente de los controles la tuvo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.021$). Se encontró además mayor prevalencia de edema en los casos que en los controles (50% y 15.4% respectivamente) con una diferencia significativa ($p= 0.034$)

En cuanto al tratamiento recibido al momento de la determinación de crioglobulinas. No hubo diferencias significativas en el análisis de estas variables.

A los 6 meses de la determinación de crioglobulinas el 100% de los casos tenía seguimiento y 92.3% de los controles tenía seguimiento.

En cuanto a características a los 6 meses (Tabla 8 y 9). Solo se encontró diferencias en el SLEDAI; los los casos tenían un promedio de SLEDAI mas alto en comparación con los controles (10.8 DE 5.21 vs 5.21 DE 5.14) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.009$).

El 80% de los casos tuvo seguimiento a los 12 meses mientras el 80.7% de los controles tuvo seguimiento a los 12 meses. Se obtuvieron características clínicas e inmunológicas para su análisis.

En relación a las características inmunológicas a los 12 meses (Tabla 10). Se encontró mayor disminución de C4 en los casos en relación con los controles (7.94 mg/dl DE 3.36 vs 15.9 mg/dl DE 7.46) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$).

En relación a las características clínicas de a los 12 meses de la determinación de crioglobulinas (Tabla 11). Se observo mayor prevalencia de pacientes con actividad renal en los casos en comparación con los controles (25% vs 14.3%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.004$). Se encontró además que los casos tenían un promedio de SLEDAI mas alto en comparación con los controles (8.63 SD 6.86 vs 4.14 DE 3.8) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.034$).

Se describió además el desenlace que tuvieron los pacientes que presentaron actividad renal según las definiciones de las guías KDIGO para nefritis lúpica en cuanto respuesta completa, respuesta parcial y sin respuesta ²⁹. No se realizó análisis estadístico de los desenlaces ya que en mas del 20% de los controles no se tenían datos completos a los 6 y 12 meses para definir respuesta completa, parcial y sin respuesta. Al momento de la determinación de crioglobulinas, 5 pacientes de

los casos (50%) tenían actividad renal, mientras 14 pacientes (53.84%) de los controles tenían actividad renal. A los 6 meses el 100% de los casos tenían datos suficientes para definir la respuesta, mientras solo el 78.5% de los controles tenía datos suficientes para definir la respuesta. De los casos a los 6 meses el 100% de los pacientes estaban sin respuesta (persistían con actividad renal), mientras que en los controles, el 40% estaba sin respuesta, el 40% tenía respuesta parcial y 20% tenía respuesta completa. A los 12 meses el 100% de los casos tenían datos completos para definir la respuesta sin embargo solo 64.2% de los controles (9 pacientes) tenían los datos completos para definir la respuesta. El 40% de los casos permanecía sin respuesta, 40% con respuesta parcial y 20% tenían respuesta completa. En los controles, el 33.3% estaba sin respuesta, 11.2% con respuesta parcial y 55.5% con respuesta completa. (Tabla 12).

Cuatro pacientes de los 10 casos contaban con una biopsia renal realizada en algún momento de su evolución. Tres de estas biopsias se realizaron al momento de la determinación de crioglobulinas. El reporte histopatológico en dos de estas biopsias fue de nefritis lúpica clase IV + V, en una biopsia el reporte histopatológico fue nefritis lúpica clase IV + V con microangiopatía trombótica asociada. En un paciente el reporte histopatológico de la biopsia renal fue de nefritis lúpica proliferativa focal, segmentaria, activa y crónica clase III con nefritis lúpica clase V asociada.

Hubo dos defunciones en los 10 casos. En ninguno los dos pacientes la defunción ocurrió en los primeros doce meses. En un paciente la defunción ocurrió 17 meses posterior a la determinación de crioglobulinas y en el otro paciente la defunción ocurrió 8 años posterior a la determinación de crioglobulinas. La causa de muerte en un paciente fue choque séptico secundario a una neumonía asociada a ventilador, el paciente además había desarrollado cirrosis hepática con las complicaciones asociadas. En otro paciente la causa de muerte fue una hemorragia cerebral intraparenquimatosa asociada a trombocitopenia grave.

En los controles, hubo también 2 defunciones. Una de las defunciones ocurrió en el mismo mes de la determinación de crioglobulinas y fue secundaria a una hemorragia cerebral intraparenquimatosa asociada a trombocitopenia grave. La otra defunción ocurrió 11 meses después de la determinación de crioglobulinas y fue secundaria a choque séptico por sepsis abdominal secundaria a perforación intestinal por vasculitis intestinal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Se trata del primer trabajo que estudia las características clínicas e inmunológicas de la crioglobulinemia en pacientes con LEG en población latinoamericana, además es el primero en estudiar a la población de forma longitudinal, ya que las otras series solo estudiaron las características de los pacientes al momento de la determinación de las crioglobulinas ²²⁻²⁴.

En el trabajo se encontró mayor prevalencia de algunas características clínicas e inmunológicas no reportada en series anteriores ²²⁻²⁴. Se encontró mayor prevalencia de anticoagulante lúpico en los pacientes con crioglobulinas positivas, esta característica no había sido reportada en otras series, sin embargo ya se había reportado la alta prevalencia de anticoagulante lúpico en pacientes con síndrome antifosfolípidos y crioglobulinemia²⁶. La mayor prevalencia de anticoagulante lúpico pudiera explicarse por daños directos por las crioglobulinas en la membrana celular, permitiendo mayor exposición a los fosfolípidos con la formación de anticuerpos³¹. Si bien no se ha estudiado el papel de la crioglobulinemia en la formación de anticuerpos anti-fosfolípidos, en particular anticoagulante lúpico, hay algunos estudios que apoyarían esta posible relación. Se ha reportado casos de pacientes con anticoagulante lúpico negativo, que después se positivizó al documentar infección por VHC y recibir tratamiento para la misma ³². Se ha reportado además que pacientes con anticuerpos anti fosfolípidos positivos e infección por VHC, después de recibir tratamiento antiviral, negativizaron dichos anticuerpos. ³³. Si bien en ninguno de estos pacientes se realizó medición de crioglobulinas, se debe recordar la alta prevalencia de las mismas en infección por VHC, por lo que pudiera sugerir un mecanismo fisiopatológico. Adicionalmente, la prevalencia de anticoagulante lúpico en pacientes con infección con VHC y sin ella es muy similar (50 vs 57%) lo que podría sugerir que la infección viral por sí sola no es suficiente para aumentar la formación de anticoagulante lúpico y que hay otros factores involucrados, uno en particular podría ser la crioglobulinemia³⁴.

En nuestro estudio se reportó una mayor prevalencia en la historia de vasculitis en pacientes con crioglobulinemia, lo cual concuerda con reportes anteriores y es una manifestación típicamente asociada a crioglobulinemia. Sin embargo, no hubo diferencia en cuanto a prevalencia de factor reumatoide positivo, lo cual típicamente está asociado también a crioglobulinemia, esto podría estar en relación a que no se contó con la medición en la totalidad de los pacientes.

Es importante resaltar que al momento de la determinación de crioglobulinas hubo mayor prevalencia de actividad en serosas, lo cual tampoco había sido reportado. Adicionalmente, los pacientes con crioglobulinemia permanecieron con un SLEDAI más alto a los 6 y 12 meses. Además los pacientes con crioglobulinemia tuvieron mayor prevalencia de hipocomplementemia, si bien esto último no se ha reportado de forma consistente en estudios clínicos, si se ha demostrado en *in vitro*¹⁰. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos descritos que apoyan la asociación entre crioglobulinemia y una mayor actividad de LEG, se han estudiado las diferentes composiciones del criocrito en pacientes con LEG encontrando IgG, IgM e IgA, anti-DNA, anti-RNA, anti-RNP y factor reumatoide, sin que esto necesariamente correlacione con los niveles séricos de las mismas ¹²⁻¹⁵. Además, se ha descrito

la presencia de anticuerpos IgG anti-DNA y anti-poly A en el criocrito, los cuales correlacionan con actividad en LEG¹⁹ y se ha estudiado la presencia de complejos inmunes insolubles en pacientes con LEG; estos complejos insolubles estaban compuestos principalmente de inmunoglobulina G y la fracción C1q del complemento. La presencia de dichos complejos inmunes se asoció con niveles mas bajos de la fracción C3 del complemento, comparados con los pacientes en los que estaban ausentes estos complejos no solubles. Además, es importante mencionar que la presencia títulos altos de complejos inmunes circulantes que contienen C1q se han asociado con mayor prevalencia de actividad renal y títulos mas altos de anti-DNA¹⁰⁻¹¹, esto podría explicar otra características que reportó el nuestro estudio, como fue la mayor prevalencia de actividad renal a los 12 meses en pacientes con crioglobulinemia.

En apoyo a la hipótesis de mayor actividad renal, ya se ha documentado una mayor prevalencia de crioglobulinemia en pacientes con LEG y actividad renal comparado con pacientes con LEG sin actividad renal y controles sanos (45%, 43% y 2% respectivamente). Además hay una mayor prevalencia de crioglobulinemia en pacientes con LEG y actividad renal que en aquellos pacientes con alguna glomerulonefritis por diagnósticos diferentes a LEG y sin evidencia de involucro extrarrenal (43 vs 11%); lo que sugiere la formación de crioglobulinas propias de paciente con LEG, las cuales podrían estar relacionados con daño renal y que no están presentes con tanta frecuencia en otras glomerulonefritis¹⁷. Esta hipótesis se reafirma en un estudio que comparó la composición del criocrito en pacientes con artritis reumatoide y lo comparó con pacientes que tenían LEG. En pacientes con LEG el 95% de las muestras de criocitos contenía anticuerpos anti-DNA, en contraste con los pacientes con artritis reumatoide en los que los anti-DNA en el criocrito solo se midieron en el 57% de los casos. Al evaluar la presencia de factor reumatoide en el criocrito, este estuvo presente solo en el 17% de los pacientes con LEG, pero se encontró en 65% de los pacientes con artritis reumatoide. Lo anterior sugiere que la composición del criocrito en las enfermedad autoinmunes, está relacionado con los anticuerpos propios de cada enfermedad, lo que podría vincularse con las manifestaciones clínicas y la actividad de la enfermedad²¹.

Finalmente, hay que mencionar que ya se ha estudiado *in vitro* la capacidad de las crioglobulinas de pacientes con LEG para activar complemento tanto por la vía clásica como por la vía alterna, en comparación personas sanas con crioglobulinemia. Estas crioglobulinas de pacientes sanos, solo activan el complemento en un reducido numero de casos. La capacidad de las crioglobulinas de pacientes con LEG para activar el complemento *in vitro*, sugiere que estos complejos inmunes activan también el complemento *in vivo* y, por lo tanto, podrían contribuir al daño tisular en esta enfermedad. Esta habilidad probablemente está asociada a la formación de crioglobulinas propias del LEG y que son distintas a la crioglobulinas formadas en personas sanas o en pacientes con crioglobulinemia por alguna otra etiología¹⁸, lo que podría explicar también por qué los pacientes tienden a estar persistentemente mas activos.

Por último, mencionaremos que una las debilidades del estudio es que se trató un estudio retrospectivo, en el que se tuvieron todos los datos de los pacientes al momento de la determinación

de crioglobulinas pero se tuvieron datos incompletos 3 meses previos y 6 meses y 12 meses posterior a la determinación de crioglobulinemia. Adicionalmente otro posibilidad de sesgo es que en la mayoría de los pacientes la determinación de crioglobulinas se realizó tanto en los casos como en controles en el contexto de abordaje diagnóstico en paciente de primer ingreso y en pacientes que ya tenían diagnóstico de LEG pero que empeoraron en su estado clínico, lo que podría llegar a conclusiones erróneas. Finalmente hay que mencionar el estudio contó con número muy pequeño de pacientes lo que dificulta la posibilidad de obtener asociaciones fuertes.

Conclusiones

Se trata del primer estudio que describe de forma longitudinal las características tanto clínicas como inmunológicas de pacientes con crioglobulinemia asociadas a LEG, además de ser el primero que las estudia en población mexicana. Se encontró que la crioglobulinemia en pacientes con LEG se asocia a mayor prevalencia de anticoagulante lúpico, hipoalbuminemia, hipocomplementemia, actividad en serosas y vasculitis; además, a largo plazo se asocia a mayor prevalencia de actividad renal y mayor grado de actividad. Al tratarse de un estudio retrospectivo, estos hallazgos deberían justificar la realización de estudios prospectivos con un mayor número de pacientes, que esclarezcan mejor el papel de las crioglobulinas como marcador de actividad en LEG.

ANEXOS.

Tabla 1. Características clínicas e inmunológicas generales

Variable	Casos N 10 (%)	Controles N 26 (%)	Significancia ^{^^}
Edad*	37.7 ± 18.3	41.7 ± 19.3	0.57
Hombre	3/10 (30)	3/26 (11.5)	0.317
Mujer	7/10 (70)	23/26 (88.5)	0.317
Seguimiento del diagnóstico a la última consulta**	143.3 ± 29.4	98.3 ± 83.15	0.225
Seguimiento del diagnóstico a la determinación de crioglobulinas**	68.3 ± 59.31	37.08 ± 32.97	0.52
Infección por VHC ⁺	2/10 (20)	1/26 (3.8)	0.181
Infección por VIH ⁺⁺	0/10 (0)	1/26 (3.8)	1.000
Síndrome Sjögren Secundario	1/10 (10)	6/26 (23.1)	0.645
Síndrome anti-fosfolípidos secundario	3/10 (30)	4/26 (15.4)	0.37
Serología positiva para SAF [^]	5/9 (55.6)	17/25 (68)	0.687
Anticoagulante lúpico positivo	6/9 (66.7)	3/25 (12)	0.004
Factor reumatoide positivo	3/5 (60)	7/17 (41.2)	0.624
Anti-Ro/ Anti-La positivo	4/5 (80)	12/19 (63.2)	0.631

*Promedio en años con desviación estándar ** Promedio en meses con desviación estándar + Virus de hepatitis C ++ Virus de inmunodeficiencia humana ^ anticuerpos para síndrome anti fosfolípidos anti-cardiolipina IgG/IgM y anti-beta2-microglobulina IgG/IgM ^^ Comparación por T de student y Chi cuadrada.

Tabla 2. Historia de actividad de LEG.

Variable	Casos N 10 (%)	Controles N 26 (%)	Significancia*
Mucocutánea	9/10 (90)	24/26 (92.3)	1.000
Renal	6/10 (60)	15/26 (57.7)	1.000
Hematológica	3/10 (30)	8/26 (30.8)	1.000
Miocarditis	1/10 (10)	0/26 (0)	0.278
Neurológica	2/10 (20)	7/26 (26.9)	1.000
Serosas	5/10 (50)	5/26 (19.2)	0.165
Articular	7/10 (70)	23/26 (72.2)	0.199
Vasculitis	6/10 (60)	5/26 (19.2)	0.04

*Comparación por Chi cuadrada.

Tabla 3. Características inmunológicas y laboratoriales al momento de la determinación de crioglobulinas.

Variable	Caso N 10 (%)	Control N 26 (%)	Significancia #
Anti-DNA elevado	10/10 (100)	16/21 (76.2)	0.147
Anti-DNA *	1266.4 ± 3340.12.	605.06 ± 1902.12	0.486
C3 **	45.16 ± 18.34	67.2 ± 34.06	0.026
C4 **	6.27 ± 4.83	14.03 ± 8.08	0.003
Complemento disminuido	9/9 (100)	18/24 (75)	0.156
Linfopenia ⁺	5/10 (50)	14/26 (53.8)	1.000
Trombocitopenia ⁺⁺	4/10 (40)	5/36 (19.2)	0.226
Creatinina **	2.29 ± 2.95	1.17 ± 0.94	0.091
TFG [^]	74.93 ± 47.87	81.87 ± 38.12	0.652
Proteínas totales &	6.46 ± 1.21	7.19 ± 1.71	0.251
Albumina sérica&	2.45 ± 0.65	3.24 ± 0.95	0.028
Globulinas séricas&	4.01 ± 0.87	3.9 ± 1.51	0.835
Triglicéridos **	309 ± 123.19	221 ± 181.38	0.261
Proteinuria en orina de 24/h ***	3.54 ± 3.09	2.23 ± 2.93	0.436
Proteinuria <500 mg/24h ⁺⁺⁺	0/4 (0)	5/17 (29.4)	0.532
Proteinuria 0.5-3.5 g/24h ⁺⁺⁺	2/4 (50)	5/17 (29.4)	0.574
Proteinuria >3.5 g/24h ⁺⁺⁺	2/4 (50)	5/17 (29.4)	0.574

*Promedio y desviación estándar en UI/ml, ** Promedio y desviación estándar en mg/dl, + Definida como <1000 linfocitos, ++ definida como <100,000 plaquetas, ^ Promedio y desviación estándar de tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI, & promedio y desviación estándar en g/dl, # Calculada por T de student y Chi cuadrada, *** Promedio y desviación estándar en g/L, +++ 2 pacientes de los controles tuvieron proteínas de 0 en la recolección de orina de 24 h.

Tabla 4. Características clínicas al momento de la determinación de crioglobulinas.

Variable	Casos N 10 (%)	Controles N 26 (%)	Significancia *
Actividad mucocutánea	3/10 (30)	9/17 (34.6)	1.000
Actividad hematológica	3/10 (30)	5/26 (19.2)	0.658
Actividad neurológica	2/10 (20)	4/26 (15.4)	1.000
Miocarditis	0/10	1/26 (3.8)	1.000
Actividad serosas	2/10 (20)	0/26 (0)	0.021
Actividad articular	2/10 (20)	9/26 (34.6)	0.688
Miopatía	0/10 (0)	1/26 (3.8)	1.000
Vasculitis	3/10 (30)	4/26 (15.4)	0.370
SLICC**	1.5 ± 1.9	0.88 ± 1.3	0.280
SLEDAI**	13.4 ± 7.41	10.73 ± 8.24	0.378
Actividad renal	5/10 (50)	14/26 (53.8)	1.000
Biopsia renal	3/10 (30)	6/26 (23.1)	0.686
Síndrome Nefrótico	1/10 (10)	5/26 (19.2)	0.655
Síndrome Nefrítico	0/10 (0)	0/26 (0)	-
Rápidamente progresiva	2/10 (20)	2/26 (7.7)	0.305
Hematuria-Proteinuria	2/10 (20)	8/26 (30.8)	0.689
Edema	5/10 (50)	4/26 (15.4)	0.034
Diálisis	1/10 (10)	0/26 (0)	0.278

* Calculada por Chi cuadrada y T de student, ** Promedio y desviación estándar.

Tabla 5. Tratamiento recibido al momento de la determinación de crioglobulinas.

Variable	Casos N 10 (%)	Controles N 26 (%)	Significancia *
Tratamiento	8/10 (80)	26/26 (100)	0.071
Prednisona	8/10 (80)	21/26 (80.8)	1.000
Azatioprina	6/10 (60)	7/26 (26.9)	0.119
Mofetil micofenolato	2/10 (20)	2/26 (7.7)	0.305
Antimalárico	6/10 (60)	18/26 (69.2)	0.700
Ciclofosfamida	1/10 (10)	3/26 (11.5)	1.000
Plasmaferesis	1/10 (10)	1/26 (3.8)	0.484

*Calculada por Chi cuadrada.

Tabla 6. Características inmunológicas y laboratoriales a los 3 meses antes de la determinación de crioglobulinas.

Variable	Caso N 5 (%)	Control N 19 (%)	Significancia #
Anti-DNA elevado	3/3 (100)	12/15 (80%)	1.000
Anti-DNA *	80.1 ± 40.7	82.6 ± 131.03	0.975
C3 **	38.03 ± 28.30	78.5 ± 33.67	0.75
C4 **	9.3 ± 8.56	14.75 ± 5.92	0.21
Complemento disminuido	3/3 (100)	10/13 (76.9)	1.000
Linfopenia ⁺	1/5 (20)	7/19 (36.8)	0.631
Trombocitopenia **	1/5 (20)	1/19 (5.3)	0.380
Creatinina **	0.65 ± 0.22	0.84 ± 0.55	0.46
TFG ^	108.61 ± 24.81	97.22 ± 35.19	0.506
Proteínas totales &	6.52 ± 1.93	7.19 ± 2.2	0.58
Albumina sérica&	2.77 ± 0.86	3.5 ± 0.62	0.063
Globulinas séricas&	3.82 ± 1.15	4.13 ± 1.5	0.701
Triglicéridos **	220 ± 137.21	153.9 ± 53.32	0.202
Proteinuria en orina de 24/h ***	4.4 ± NA&&	1.21 ± 2.05	0.186
Proteinuria <500 mg/24h***	0/3 (0)	4/8 (50)	0.236
Proteinuria 0.5-3.5 g/24h***	0/3 (0)	1/8 (12.5)	1.000
Proteinuria >3.5 g/24h***	1/3 (33.3)	2/8 (25)	1.00

*Promedio y desviación estándar en UI/ml, ** Promedio y desviación estándar en mg/dl, + Definida como <1000 linfocitos, ++ definida como <100,000 plaquetas, ^ Promedio y desviación estándar de tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI, & promedio y desviación estándar en g/dl, # Calculada por T de student y Chi cuadrada, *** NA Promedio y desviación estándar en g/L, +++ un paciente de los controles y dos pacientes de los casos tuvieron proteínas de 0 en la recolección de orina de 24 h, && No se pudo calcular desviación estándar al tratarse de un solo paciente.

Tabla 7. Características clínicas 3 meses previos a la determinación de crioglobulinas.

Variable	Casos N 5 (%)	Controles 19 (%)	Significancia *
Actividad mucocutánea	2/5 (40)	3/19 (15.8)	0.27
Actividad hematológica	0/5 (0)	3/19 (15.8)	1.000
Actividad neurológica	2/5 (40)	0/19 (0)	0.036
Miocarditis	1/5 (20)	0/19 (0)	0.208
Actividad serosas	0/5 (0)	0/19 (0)	-
Actividad articular	1/5 (20)	3/19 (15.8)	1.000
Vasculitis	1/5 (20)	1/19 (5.3)	0.38
SLICC**	1.8 ± 0.83	0.47 ± 1.02	0.014
SLEDAI**	8.2 ± 6.01	5 ± 5.26	0.251
Actividad renal	1/5 (20)	2/19 (10.5)	0.521
Biopsia renal	0/5 (0)	1/19 (5.3)	1.000
Síndrome Nefrótico	1/5 (20)	2/19 (10.5)	0.521
Síndrome Nefrítico	1/5 (20)	0/19 (0)	0.208
Hematuria-Proteinuria	0/5 (0)	2/19 (10.5)	1.000
Edema	1/5 (20)	2/19 (10.5)	0.521

* Calculada por Chi cuadrada y T de student , ** Promedio y desviación estándar.

Tabla 8. Características inmunológicas y laboratoriales 6 meses después de la determinación de crioglobulinas.

Variable	Caso N 10 (%)	Control N 24 (%)	Significancia #
Anti-DNA elevado	6/8 (75)	13/19 (68.4)	1.000
Anti-DNA *	121.16 ± 51.7	51.7/82.94	0.194
C3 **	75.99 ± 30.97	85.78 ± 28.58	0.385
C4 **	13.3 ± 10.5	15.33 ± 6.84	0.524
Complemento disminuido	9/10 (90)	16/24 (66.7)	0.165
Linfopenia ⁺	4/10 (40)	7/24 (29.2)	0.692
Trombocitopenia ⁺⁺	1/10 (10)	1/24 (4.2)	0.508
Creatinina **	1.11 ± 1.17	1.09 ± 0.73	0.953
TFG [^]	95.59 ± 44.49	83.41 ± 39.12	0.433
Proteínas totales &	6.54 ± 1.17	7.01 ± 1.77	0.498
Albumina sérica&	3.0 ± 3.86	3.64 ± 0.87	0.085
Globulinas séricas&	3.58 ± 0.84	6.75 ± 1.16	0.549
Triglicéridos **	215.83 ± 162.92	164.94 ± 87.99	0.335
Proteinuria en orina de 24/h	2.42 ± 2.14	1.95 ± 3.1	0.758
Proteinuria <500 mg/24h ⁺⁺⁺	0/5 (0)	6/15 (40)	0.260
Proteinuria 0.5-3.5 g/24h ⁺⁺⁺	2/5 (40)	4/15 (26.7)	0.613
Proteinuria >3.5 g/24h ⁺⁺⁺	2/5 (40)	4/15 (26.7)	0.613

*Promedio y desviación estándar en UI/ml, ** Promedio y desviación estándar en mg/dl, + Definida como <1000 linfocitos, ++ definida como <100,000 plaquetas, ^ Promedio y desviación estándar de tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI, & promedio y desviación estándar en g/dl, # Calculada por T de student y Chi cuadrada, +++ un paciente de los controles y un paciente de los casos tuvieron proteínas de 0 en la recolección de orina de 24 h.

Tabla 9. Características clínicas 6 meses después a la determinación de crioglobulinas.

Variable	Casos N 10 (%)	Controles N 24 (%)	Significancia *
Actividad mucocutanea	1/10 (10)	2/24 (8.3)	1.000
Actividad hematológica	0/10 (0)	0/24 (0)	-
Actividad neurológica	1/10 (10)	2/24 (8.3)	1.000
Actividad serosas	1/10 (10)	1/24 (4.2)	0.508
Actividad articular	2/10 (20)	1/24 (4.2)	0.201
Vasculitis	1/10 (10)	1/24 (4.2)	0.508
SLICC**	1.6 ± 2.01	0.67 ± 0.96	0.074
SLEDAI**	10.8 ± 5.21	5.21 ± 5.14	0.009
Actividad renal	5/10 (50)	7/24 (29.2)	0.271
Edema	1/10 (10)	5/19 (20.8)	0.416
Diálisis	1/10 (10)	0/24	0.294

* Calculada por Chi cuadrada y T de student , ** Promedio y desviación estándar.

Tabla 10. Características inmunológicas y laboratoriales 12 meses después de la determinación de crioglobulinas.

Variable	Caso N 8 (%)	Control N 21 (%)	Significancia #
Anti-DNA elevado	1/8 (12.5)	13/21 (61.9)	0.371
Anti-DNA *	102.22 ± 163.25	86.67 ± 224.79	0.860
C3 **	67.2 ± 23.12	86.3 ± 34.33	0.185
C4 **	7.94 ± 3.36	15.9 ± 7.46	0.001
Complemento disminuido	0/7 (0)	13/20 (65)	0.137
Linfopenia ⁺	8/8 (100)	8/21 (38.1)	0.002
Trombocitopenia ⁺⁺	3/8 (37.5)	2/21 (9.5)	0.112
Creatinina **	1.21 ± 0.98	1.35 ± 1.84	0.91
TFG [^]	83.7 ± 35.4	87.35 ± 36.82	0.652
Proteínas totales &	7.13 ± 0.69	7.6 ± 1.05	0.358
Albumina sérica&	3.17 ± 0.57	3.79 ± 0.92	0.093
Globulinas séricas&	3.8 ± 1.03	3.66 ± 1.03	0.789
Triglicéridos **	199.6 ± 118.58	175.25 ± 117.58	0.691
Proteinuria en orina de 24/h	2.67 ± 0.96	3.85 ± 1.74	0.260
Proteinuria <500 mg/24h	1/4 (25)	7/10 (70)	0.245
Proteinuria 0.5-3.5 g/24h	2/4 (50)	2/10 (20)	0.520
Proteinuria >3.5 g/24h	1/4 (25)	1/10 (10)	0.505

*Promedio y desviación estándar en UI/ml, ** Promedio y desviación estándar en mg/dl, + Definida como <1000 linfocitos, ++ definida como <100,000 plaquetas, ^ Promedio y desviación estándar de tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI, & promedio y desviación estándar en g/dl, # Calculada por T de student y Chi cuadrada.

Tabla 11. Características clínicas 12 meses después a la determinación de crioglobulinas.

Variable	Casos N 8 (%)	Controles N 21 (%)	Significancia *
Actividad mucocutánea	2/8 (25)	0/21 (0)	0.069
Actividad hematológica	1/8 (12.5)	1/21 (4.8)	0.483
Actividad neurológica	0/8 (0)	0/21 (0)	-
Actividad serosas	0/8 (0)	0/21 (0)	-
Actividad articular	1/8 (12.5)	0/21 (0)	0.276
Vasculitis	1/8 (12.5)	1/21 (4.8)	0.483
SLICC**	1.5 ± 2.44	0.81 ± 1.2	0.315
SLEDAI**	8.63 ± 6.86	4.14 ± 3.8	0.034
Actividad renal	2/8 (25)	3/21(14.3)	0.004
Edema	0/8 (0)	4/21 (19)	0.552
Diálisis	1/8 (12.5)	3/21 (14.3)	1.000

* Calculada por Chi cuadrada y T de student , ** Promedio y desviación estándar.

Tabla 12. Desenlaces de los pacientes con actividad renal.

	Actividad renal al momento de la determinación de crioglobulinas (%)	A los 6 meses N (%)			A los 12 meses N (%)			Diálisis N (%)
		Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	
Casos	5/10 (50)	0/5 (0)	0/5 (0)	5/5 (100)	1/5 (20)	2/5 (40)	2/5 (40)	1/5 (20)
Controles	14/26 (53.84)	4/11 (36.3)	1/11 (9)	6/11 (54.5)	5/9 (55.5)	1/9 (11.2)	3/9 (33.3)	2/14 (14.2)

*No se calculó significancia estadística ya que en mas del 20% de los controles no se tuvieron datos a 6 y 12 meses para definir respuesta completa, parcial o sin respuesta.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ramos-Casals, M. Stone, J. H., Cid M. C. & Bosch X. (2012). The cryoglobulinaemias. *The Lancet*, 379(9813), 348–360.
2. Ferri C. (2008). Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*, 3(2000), 25.
3. Quartuccio L., Isola, M., Corazza, L., Ramos-Casals, M., Retamozo S., Ragab, G. M. ohamed, De Vita, S. (2014). Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(12), 2209–2213.
4. De Vita S., Soldano, F., Isola, M., Monti, G., Gabrielli, A., Tzioufas, A., Galli, M. (2011). Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(7), 1183–90.
5. Tedeschi A., Baratè, C., Minola, E., & Morra, E. (2007). Cryoglobulinemia. *Blood Reviews*, 21(4), 183–200.
6. Monti, G., Galli, M., Invernizzi, F., Pioltelli, P., Saccardo, F., Monteverde, A., Tirri, G. (1995). Cryoglobulinaemias: A multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *Quarterly Journal of Medicine*, 88(2), 115–126. Retrieved from
7. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D., Cazzato M., Longombardo G., Antonelli A., Zignego A. L. (2004). Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 33(6), 355–374.
8. Ramos-Casals, M. Munoz, S., Medina F., Jara L. J., Rosas J., Calvo-Alen J., Group, H. S. (2009). Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*, 36(7), 1442–1448.
9. Ramos-Casals M., Jara L. J., Medina F., Rosas J., Calvo-Alen J., Mañá J., Font J. (2005). Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): Patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *Journal of Internal Medicine*, 257(6), 549–557.
10. Bertsias G, Loannidis, J. P. A., Boletis J., Bombardieri S., Cervera, R, Dostal C., Kallenberg C. G. M. (2008). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus . Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, 195–205.
11. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at MONASH UNIVERSITY LIBRARY on November 15, 2015. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. (2010), 2015.
12. Christian B. C. L., Hatfield W. B., & S P. H. C. (1963). Of sera, 42(6), 823–829.
13. Barnett E. V., Bluestone R., Cracchiolo 3rd. A., A., Goldberg L. S., Kantor G. L., & McIntosh R. M. (1970). Cryoglobulinemia and disease. *Annals of Internal Medicine*, 73(1), 95–107.
14. Winfield J. B., Winchester R. J., Wernet P., & Kunkel H. G. (1975). Specific concentration of antilymphocyte antibodies in the serum cryoprecipitates of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, 19(3), 399–406.
15. Zvaifler N. J., & Bluestein H. G. (1976). LY MPHCYTOTOXIC ANTIBODY ACTIVITY IN CRYOPRECIPITATES FROM SERUM OF PATIENTS WITH SLE, 5(5), 844–850
16. Co-precipitation, D. A. B. Y. (1978). Cryoimmunoglobulinaemia in patients with primary renal disease and systemic lupus erythematosus, 0, 131–140.
17. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J Med.* 1974;57(5):775.
18. Adu D., & Williams D. G. (1984). Complement activating cryoglobulins in the nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, 55(3), 495–501.
19. Gripenberg M., Teppo A. M., Kurki P., Gripenberg G., & Helve T. (1988). Autoantibody activity of cryoglobulins and sera in systemic lupus erythematosus. Association of IgM class rheumatoid factors with Raynaud's syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 17(4), 249–54.
20. Ramos-Casals, M. Campoamor, M. T., Chamorro, a, Salvador, G., Segura, S., Botero, J. C., ... Font, J. (2004). Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus*, 13(10), 777–83.
21. Erhardt C. C., Mumford P., & Maini, R. N. (1984). Differences in immunochemical characteristics of cryoglobulins in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their complement binding properties. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 43(3), 451–6.
22. Garcia-Bragado F, Vilardell M, Fonollosa V, Gallart MT, Rodrigo MJ, Tornos J. Crioglobulinas en enfermedades sistémicas y reumáticas. Estudio en 70 casos. *Med Clin (Barc)* 1980;74:209-13.
23. Ortega G, Molina M, Bermudo J, Pedro F, Paricio P, Madrid A. Significado de las crioglobulinas en el curso clínico del lupus eritematosos sistémico. *Med Clin (Barc)* 1984;83: 358-60.
24. García-Carrasco M., Ramos-Casals M., Cervera R., Trejo O., Yagüe J., Sisó A., Ingelmo, M. (2001). Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30(5), 366–373.
25. Perek J., Mittelman M., Eisbruch A., & Djaldetti M. (1984). Systemic lupus erythematosus preceded by long-term cryoglobulinaemia, 339–340.
26. Cohen R. A., Bayliss G., Crispin J. C., Kane-Wanger G. F., Van Beek C. A., Kyttaris V. C., Stillman I. E. (2008). T cells and in situ cryoglobulin deposition in the pathogenesis of lupus nephritis. *Clinical Immunology*, 128(1), 1–7.
27. Shachaf S., & Yair M. (2016). The correlation between antiphospholipid syndrome and cryoglobulinemia: case series of 4 patients and review of the literature. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 56(1), 2–7.
28. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677.

29. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
30. Ramos-Casals M., Cervera R., Yagüe J., García-Carrasco M., Trejo O., Jiménez S., Ingelmo M. (1998). Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28(3), 200–5.
31. Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54:39.
32. Kidney Disease Improving Global Outcomes. (2012). KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidnet International Supplements*, 2(2), 1–274.
33. Llamas-velasco M., Alegria V., Santos-briz Á., Cerroni L., Kutzner H. & Requena L. (2016). Occlusive Nonvasculitic Vasculopathy : A Review, 0(0), 1–25.
34. Psilopoulos D. I. & Karameris A. (1996). Development of lupic anticoagulant during combination therapy in a patient with chronic hepatitis C, 965–967
35. Muiioz-rodriguez J., Tgssies D., Font J., Reverter J. C., Cervera R., Shnchez-tapias J. M., Ingelmo M. (1999).
36. Malnick SDH, Abend Y, Evron E, Sthoeger ZM. HCV hepatitis associated with anticardiolipin antibody and a cerebrovascular accident: response to interferon therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:40±42.