



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN**

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

**COMORBILIDADES Y CAUSAS DE HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RELACIONADA A IGG4**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DAVID NAZAETH FAZ MUÑOZ

ASESORES DE TESIS

DRA. GABRIELA AURORA HERNANDEZ MOLINA

DR. EDUARDO MARTIN NARES

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

CIUDAD DE MEXICO, OCTUBRE DE 2021



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.

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	5
Epidemiología	5
Fisiopatología.....	6
Características clínicas y fenotipos.....	8
Diagnóstico y criterios de clasificación.....	11
Índice de actividad	15
Comorbilidades en enfermedades autoinmunes.....	16
Justificación y planteamiento del problema	19
Hipótesis	19
Objetivos.....	20
Objetivo general	20
Objetivos específicos	20
Metodología	21
Criterios de inclusión.....	22
Criterios de exclusión.....	22
Análisis estadístico	22
Resultados.....	23
Comorbilidades	24
Comorbilidades según fenotipo de ER-IgG4.....	26
Hospitalizaciones y factores asociados	27
Discusión	30
Referencias.....	34

Resumen

Objetivo: La enfermedad relacionada a IgG4 afecta diversos órganos y sistemas. Nuestro objetivo fue determinar las comorbilidades y causas de hospitalización en pacientes con diagnóstico confirmado de ER-IgG4 y evaluar si difieren entre cada uno de los fenotipos de la enfermedad.

Metodología: Estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes de la cohorte de ER-IgG4 del INCMNSZ . Se analizaron de forma estandarizada los siguientes datos del expediente clínico: datos demográficos, manifestaciones de la ER-IgG4, fenotipo clínico, hospitalizaciones en el instituto, comorbilidades e índices de comorbilidades (CCI y RDCI). El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva. Se utilizaron la prueba T-student, U de Mann-Whitney y χ^2 según correspondiera. Se hizo análisis multivariado con regresión logística y se calculó el IC 95%. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo. Se utilizó SPSS versión 20 para el análisis.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes, con una edad promedio de 49.6 años, de los cuales 52.8% eran hombres. Afección mono-orgánica se presentó en 10.1% y multisistémica (>3 órganos) en 71%. La distribución de fenotipos fue: fenotipo pancereato-hepato-biliar (PHB) 24 pacientes, retroperitoneal/aórtico (RA) 9 pacientes, limitado a cabeza y cuello (CyC) 25 pacientes, Mikulicz/sistémico (MS) 24 pacientes y 7 pacientes no pudieron clasificarse. La comorbilidad más común fue DM2 en el 38%, DM3c únicamente fue 9%. Hubo diferencias significativas en la distribución de comorbilidades por fenotipos: DM2 fue más prevalente en fenotipo MS con 58%, obesidad tuvo mayor proporción en los pacientes de fenotipo CyC. Hubo 7 trombosis, 4 de ellas en el fenotipo MS. La frecuencia de neoplasias fue del

33.3% y predominó en el fenotipo PHB. La prevalencia de hospitalización fue del 50.6%, siendo las principales causas recaída o el abordaje de la enfermedad al debut (62.2%), infecciones (35.6%) y complicaciones de tratamiento (11.1%). No encontramos diferencias entre los índices de comorbilidad entre los fenotipos. En el análisis multivariado las siguientes variables se asociaron con haber sido hospitalizado: edad RM 1.03 (IC 95% 1.002-1.006, p=0.03), fenotipo limitado a CyC RM 0.12 (IC 95% 0.03-0.39, p<0.001), afección de glándulas submandibulares RM 0.15 (IC 95% 0.56-0.92, p=0.001), afección de vía biliar RM 3.6 (IC 95% 1.27-10.5, p=0.01) y presentar daño al diagnóstico RM 4.5 (IC 95% 1.08-17.8, p=0.03).

Conclusión: Las comorbilidades son frecuentes en pacientes con ER-IgG4 y pueden diferir entre los fenotipos clínicos. El fenotipo limitado CyC confiere el menor riesgo de hospitalización, mientras la edad, el daño acumulado, la afección glandular y biliar lo incrementan.

Palabras clave: Enfermedad relacionada a IgG4, IgG4, comorbilidades, hospitalizaciones, fenotipos clínicos de IgG4.

Introducción

La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) es un trastorno crónico fibroinflamatorio caracterizado por lesiones tumorales, infiltrado linfoplasmocítico y abundantes células plasmáticas IgG4⁺. Dichos hallazgos pueden presentarse acompañados (no estrictamente) de niveles séricos elevados de IgG4. (1)

Previamente estaba reconocida en padecimientos idiopáticos de un solo órgano como la pancreatitis autoinmune o la enfermedad de Mikulicz.(2) Fue hasta el año 2003 que se reconoció la naturaleza multisistémica de la pancreatitis autoinmune y para 2010 se le comenzó a llamar “enfermedad relacionada a IgG4). (1)

Actualmente debido al amplio espectro de manifestaciones y la diversidad de afección orgánica se ha descrito la existencia de fenotipos de la enfermedad, dichos fenotipos varían en los órganos afectados. Se describen 4 fenotipos: pancreato-hepato-biliar, limitado a cabeza y cuello, Mikulicz con afección sistémica y retroperitoneal-aórtico; en los estudios se deja un 5º grupo para los pacientes que no pueden clasificarse en ningún fenotipo clínico. (3)

Epidemiología

La prevalencia e incidencia en el mundo es prácticamente desconocida. En Japón (4) se realizó un estudio de 2011 donde se hizo un cuestionario dirigido a los hospitales, tomando en cuenta una incidencia de pancreatitis autoinmune tipo 1 calculada en 2007 de 0.82 pacientes por 100,000 habitantes por año, y se logró calcular una incidencia de ER-IgG4 en 0.28-1.08 casos por 100,000 habitantes con 336-1300 nuevos pacientes por año.

Fisiopatología

Aún existe información controversial e incompleta respecto a la totalidad de la fisiopatología de la ER-IgG4, desde su descripción como una entidad independiente con potencial de afección multiorgánica se ha obtenido más evidencia del rol de diferentes poblaciones celulares.

Rol de las células B, anticuerpos IgG4 y autoantígenos

Debido a la presencia de hipergammaglobulinemia y la correlación de expansión oligoclonal de células IgG4⁺ en pacientes con colangitis autoinmune (5), la inmunidad humoral ha sido de las primeras descritas.

También se confirmó el rol de las células B activadas en un estudio pequeño con 12 pacientes tratados con rituximab (RTX), donde se compararon aquellos pacientes que tuvieron recaída dentro de 1 año posterior a la aplicación de RTX contra los que permanecieron en remisión, encontrando que los pacientes con recaída tuvieron un aumento de los plasmablastos de manera significativa. (6)

Respecto al papel de los anticuerpos IgG4, se ha analizado su rol patogénico en un modelo de transferencia adoptiva, se administró IgG1 e IgG4 purificadas de pacientes con ER-IgG4 a ratones neonatos Balb/c, logrando reproducir lesiones en los páncreas y glándulas salivales de los modelos murinos. Se hizo el mismo procedimiento con suero de individuos sanos, sin lograr replicar las lesiones. Aunque parecería contundente, este estudio tiene como limitante la función aumentada que tiene la IgG4 humana en el ratón, función que no necesariamente es equiparable a la que ocurre en el humano. (7)

La evidencia previa a la descripción de ER-IgG4 apoya predominantemente a una acción antiinflamatoria de la IgG4 debido a su pobre fijación a C1q, capacidad reducida de unión a receptores Fc e intercambio del brazo Fab, por lo que el aumento de los niveles séricos de esta inmunoglobulina podría representar una respuesta defectuosa ante un estímulo inmune primario. (8)

En el terreno de los autoantígenos, existe un estudio de una cohorte de pacientes de China con afección multiorgánica (9), se logró identificar una respuesta contra la proteína nuclear prohibitina en 73% de los pacientes. Estos hallazgos han sido pobremente reproducibles en otras poblaciones (10). Estas diferencias se adjudican a ser estudiadas en cohortes de diferentes orígenes, como en un estudio con pacientes en Japón, se encontró una alta prevalencia de HLA-DRB1*04:05 como alelo de riesgo (11).

Otro autoantígeno se encontró en el estudio con el modelo de transferencia adoptiva, con ELISA una forma truncada de la laminina-511 (12), autoantígeno descrito en una cohorte con 51 pacientes con pancreatitis autoinmune.

Rol de las células T

Las expansiones oligoclonales de plasmablastos IgG4⁺ en pacientes con ER-IgG4 tienen una aumentada hipermutación somática dentro de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulinas. Este hallazgo apoya la teoría donde el estímulo de activación de células B es dependiente de células T. (8)

Se ha logrado correlacionar los niveles de células T helper foliculares circulantes (T_{FH}) en pacientes con ER-IgG4. (13). En especial las T_{FH2}, la expansión de aquellas

PD1⁺ que se correlacionan con el número de órganos afectados y los niveles de IgG4 e IL-4.

Por otra parte tanto la IL-4 como la IL-10, ambas producidas por poblaciones de células T están presentes en los pacientes con ER-IgG4 ya que parecieran favorecer el cambio de clase de IgG4, favoreciendo dicha inmunoglobulina sobre la IgE (14). Mas aún la población de T_{FH} FOXP3-CXCR³⁺ descritas en amígdalas humanas (15).

También una población especial de células T helper CD4⁺ citotóxicas (CD4⁺ CTL) que se ha encontrado expandida de manera principal en pacientes con ER-IgG4, utiliza el receptor de células T (TCR) (16) y es diferente a lo esperado previamente, donde las células Th2 están involucrados principalmente en aquellos pacientes con atopia concomitante. (17)

Las CD4⁺ CTL expresan proteínas que activan a los fibroblastos como el factor de crecimiento transformante β , IFN γ e IL-1 β , sugiriendo que además podrían estar involucradas en el depósito de matriz extracelular. (16).

Características clínicas y fenotipos

Además de la primera identificación de la ER-IgG4 como “pancreatitis esclerosante”, se ha descrito que la ER-IgG4 puede afectar prácticamente en cualquier órgano. Tiene predilección por personas de mediana edad y una tendencia a afectar más a los hombres. (18)

Uno de los primeros reportes amplios de características de los pacientes lo realizó el grupo del Hospital Massachusetts General donde identificaron a 125 pacientes que cumplían el diagnóstico. En esta cohorte el 61% eran hombres y la mayoría eran personas blancas no-hispánicas (caucásicos), la edad media de inclusión fue 55.2 ± 13.9 años. La duración de la enfermedad se situó en 5.2 ± 8.5 años. La media de órganos involucrados fue 2.3 ± 1.3 , con 38% de pacientes con afección de 3 o más e igual proporción de personas con afección monoorgánica. En su visita inicial 107 pacientes tenían enfermedad activa. Los órganos más comúnmente involucrados fueron las glándulas submandibulares (28%), ganglios linfáticos (27.2%), órbitas (22.4%), páncreas (19.2%), fibrosis retroperitoneal (17.6%), parótidas (16.8) y muchos más en decreciente proporción. La elevación de niveles de IgG4 séricos únicamente se encontró en 51% de pacientes con enfermedad activa. (18)

Otro trabajo con un gran número de pacientes descritos incluyó 235 individuos de diferentes centros de atención en Japón. Se incluyeron pacientes con base en 2 criterios: estudio histopatológico compatible con IgG4 o diagnóstico de pancreatitis autoinmune tipo I por lo que los hallazgos están sesgados a este órgano. Este grupo incluyó pacientes mayores con mediana de edad en 67 años (rango 35-86) y con una mayor representación de hombres con una relación H:M 4:1. Los autores encontraron afección pancreática en 60% de los pacientes, sialoadenitis en 34%, nefritis tubulointersticial en 23%, dacrioadenitis en 23% y periaortitis en 20%. Las mujeres tenían de manera más frecuente afección en glándulas salivales y lagrimales, siendo la primera la manifestación más común en este género. En 42%

de los pacientes se encontró enfermedad en 1 sólo órgano y la probabilidad de tener esta presentación era mayor en los pacientes con afección de páncreas y pulmón.

(19)

En un estudio previo de pacientes mexicanos (20) donde se incluyeron 47 pacientes (53% hombres) con media de edad en 50.8 años, clasificados en base a los criterios de Umehara, su objetivo fue evaluar enfermedad sistémica en pacientes con afección de glándulas salivales. Encontraron 37 sitios anatómicos afectados, los más frecuentes fueron ganglios linfáticos (55.3%), páncreas (51%), glándulas lacrimales (42.5%), submandibulares (38.3%) y parotídeas (38.3%). La mediana de número de órganos afectados fue 4 y sólo 7 pacientes tuvieron afección de un órgano, resaltando la naturaleza sistémica de la enfermedad.

De esta manera queda claro que las manifestaciones de la ER-IgG4 es muy diversa y cambia por género como por afección de algunos órganos específicos.

Fenotipos clínicos

Debido a la variabilidad con la que se presenta la enfermedad hace difícil comparar un individuo contra otro.

Existe un esfuerzo de Wallace y cols. para agrupar a los pacientes en fenotipos más similares entre ellos (3). Diseñaron un estudio con 735 pacientes incluidos de manera internacional (Asia, América y Europa), se dividieron en 2 cohortes. La primera con 493 pacientes, 53% hombres y 57.5% no asiáticos, utilizando un análisis de clases latentes se dividió a los pacientes en 4 fenotipos, con probabilidad

de pertenecer a uno entre 90-93%, por lo que se consideraban mutuamente excluyentes.

Los 4 fenotipos descritos fueron: enfermedad pancreato-hepato-biliar (PHB), fibrosis retroperitoneal/aortitis (RA), enfermedad limitada a cabeza y cuello (limitado CyC) y Mikulicz/sistémico (MS). Además de describir grupos con diferentes patrones de afección orgánica, se encontraban diferencias demográficas y de diagnóstico. El grupo de afección pancreato-hepato-biliar tenía la mayor proporción de hombres, mayor edad al diagnóstico junto con Mikulicz/sistémico, con el menor retraso en el diagnóstico. El grupo de retroperitoneal/aórtico tenía la menor concentración de IgG4 sérica. El grupo limitado a cabeza y cuello tenía la mayor representación de mujeres y de población asiática mientras el grupo sistémico tenía los valores más altos de IgG4 sérica. (3)

Con esta división por fenotipos, se pueden hacer estudios con pacientes que tienen una enfermedad más parecida entre ellos y en teoría tendrían un pronóstico y evolución similares.

Diagnóstico y criterios de clasificación

Debido a que la enfermedad tiene múltiples formas de afección y se ha descrito en prácticamente todos los órganos, actualmente no se tiene un estándar de oro para el diagnóstico de la ER-IgG4. El diagnóstico se describe como un constructo de las manifestaciones típicas, histopatología y serología compatible.

Histopatología

Uno de los datos de los que se auxilia el diagnóstico es la histopatología, por la importancia de dicho rubro existe el consenso de histopatología desde 2012 (21). Se describen 3 hallazgos clave: infiltrado linfoplasmocítico denso, fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa. La flebitis sin obliteración y un infiltrado eosinofílico se consideran hallazgos que aislados no son sensibles ni específicos; la necrosis neutrofílica y los granulomas se consideran hallazgos que excluyen la enfermedad.

Los tejidos también deben someterse a tinción inmunohistoquímica para IgG4, órganos como el tejido retroperitoneal que suele tener un componente de poca inflamación desde 30 células IgG4⁺ se considera altamente sugestivo, otros como los ganglios linfáticos por la presencia usual de infiltrados linfoides, a pesar de conteos mayores a 100 células sólo nos permite considerarlo probable.

Con base en el consenso, se puede considerar un tejido como altamente sugestivo (tiene 2 de los 3 hallazgos clave), probable (tiene 1 hallazgo y además IgG4 sérico elevado o afección de otro órgano por imagen o patología) e insuficiente cuando no cumple ninguna de las descripciones previas.

Criterios de clasificación

Debido a la variabilidad de presentación clínica, se ha intentado desarrollar criterios de clasificación para la inclusión de pacientes a protocolos.

El primer esfuerzo fueron los criterios de diagnóstico comprehensivo para ER-IgG4 (22) (criterios de Umehara), tienen una sensibilidad y especificidad para enfermedad de Mikulicz de 83 y 70%, enfermedad renal de 87 y 85%; para pancreatitis

autoinmune 0% (diagnóstico definitivo) esto último por la poca disponibilidad de biopsia.

Criterios comprensivos para diagnóstico clínico ER-IgG4
1. Clínica compatible con inflamación o masas difusas/localizadas en uno o múltiples órganos
2. IgG4 sérico superior a 135 mg/dl
3. Histopatología compatible: Infiltrado linfoplasmocítico con IgG4+/ IgG+ >40% y >10 cel. IgG4+ /campo de alto poder
Definitivo: 1+2+3 Probable: 1+3 Posible: 1+2

Los criterios de clasificación más recientemente desarrollados son los criterios de clasificación 2019 ACR/EULAR para ER-IgG4 (23), éstos incluyen criterios de entrada y exclusión, en búsqueda de un aumento de la especificidad del diagnóstico, posteriormente incluye criterios de inclusión con puntaje por manifestación, aquellos que cumplan 20 puntos o más se pueden clasificar como ER-IgG4. Los criterios tienen una sensibilidad de 83% y especificidad de 98.9%. Pendiente aún que se validen en población mexicana o latinoamericana.

Criterios de clasificación 2019 ACR/EULAR para ER-IgG4	
Criterio de entrada Afección clínica o radiológica característica de un órgano típico o evidencia patológica de etiología incierta.	Sí o no
Criterio de exclusión Clínico, serológico, radiológico, patológico u otro diagnóstico	Sí o no
Criterios de inclusión	
Histopatología	0 – 13 puntos
Inmuntinción (#cel IgG4+ y el IgG4/IgG) No se puede incluir biopsias de piel, mucosa gastrointestinal o ganglios linfáticos	0 – 16 puntos
IgG4 sérico	0 – 11 puntos
Afección glandular	0 – 14 puntos
Tórax	0 – 10 puntos
Páncreas y vía biliar	0 – 19 puntos
Riñón	0 – 10 puntos
Retroperitoneo	0 – 8 puntos
Total (sumatoria de un rubro de cada dominio)	Total ≥ 20 puntos se clasifica ER-IgG4

Índice de actividad

Actualmente existe una herramienta para valorar la actividad de la enfermedad entre visita y visita, el ER-IgG4 responder index (ER-IgG4 RI), utilizando valoraciones generadas por el clínico. La herramienta original se describió en 2011 (24). Se utilizó como modelo el Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis. Incluía un puntaje del 1-4 por cada órgano afectado, una sección de estipulación de órganos con daño y niveles séricos de IgG4 para determinar la actividad.

Debido a descripciones sobre la poca correlación de los niveles de IgG4 séricos, así como la limitación que tenía la herramienta para valorar un paciente que se quedaba en el mismo estado clínico entre consultas, se hizo una revalidación en 2018 (25). Esta revisión consideró un puntaje de 0-3, donde 0= no afectado o resuelto, 1 = mejora pero persiste, 2 = nuevo o recurrente, 3 = peor o nuevo (a pesar de tratamiento). Manifestaciones que se consideran urgentes se duplica el puntaje. Los niveles de IgG4 salen del puntaje. Daño únicamente se asienta en la hoja de captura, no se incluye en el puntaje total.

La herramienta revalidada tiene un alto nivel de confiabilidad interobservador comparada con la valoración del médico (PhGA). Mientras eran igualmente precisos con su coeficiente de variación. Correlación entre las pruebas con r de Spearman de 0.9 $p < 0.0001$, con respuesta al cambio sin diferencia estadística entre las pruebas. (25)

ER-IgG4 responder index				
Órgano afectado	Punta je	Sintomático (sí o no)	Urgente (sí o no)	Daño (sí o no)
Meninges				
Hipófisis				
Orbita				
Lacrimales				
Parótidas				
Submandibulares				
Sublinguales				
Mastoiditis/oído medio				
Cavidad nasal				
Sinusitis				
Otras ORL				
Tiroides				
Pulmón				
Ganglios				
Aorta/Vaso grande				
Corazón/Pericardio				
Fibrosis retroperitoneal				
Fibrosis mediastinal				
Mesenteritis esclerosante				
Páncreas				
Hígado				
Vía biliar				
Riñón				
Piel				
Constitucional				
Otros				
TOTAL				

Comorbilidades en enfermedades autoinmunes

Al ver la afección multiorgánica que tiene la ER-IgG4 y considerando los diferentes fenotipos de manifestación se esperaría que sean diferentes las comorbilidades asociadas a la enfermedad.

En lo que existe de evidencia al momento, trabajos como el de la cohorte de 235 pacientes en Japón (19) registraron las comorbilidades de los pacientes que incluyeron encontrando una gran prevalencia de diabetes mellitus (DM) (39%) junto con otras comorbilidades como rinosinusitis alérgica (12%), asma (11%), tiroiditis crónica (3%) y algunas otras enfermedades autoinmunes. Algo a considerar es que dentro de los criterios de este estudio consideraban la pancreatitis autoinmune tipo I, por lo que esa alta presencia de DM puede representar un sesgo de selección.

De lo reportado sobre comorbilidades en otras enfermedades autoinmunes, en lupus eritematoso generalizado existe un trabajo de 2011 (26) donde utilizaron el índice de comorbilidades de Charlson (CCI) y encontraron una correlación con mortalidad en la cohorte de lupus de Montreal, donde por cada punto más de CCI se obtuvo un HR de 1.57 (IC 95% 1.18-2.09).

En artritis reumatoide existe evidencia (27) de correlación del CCI con un mayor tiempo con actividad de la enfermedad, mayor deterioro en la funcionalidad y en la calidad de vida.

De las comorbilidades estudiadas en ER-IgG4 está el cáncer, aunque la evidencia ha sido controversial y escasa, en un análisis de una cohorte prospectiva en China con 587 pacientes, (28) se encontraron 17 casos de malignidad, donde 10 de los casos fueron posterior al diagnóstico de ER-IgG4, con una tasa estandarizada de incidencia de 2.78 (IC 95% 1.33-5.12). En el análisis multivariado, la pancreatitis autoinmune arrojó un OR de 6.23 (IC 95% 1.559-24.907) mientras la eosinofilia fue protectora OR 0.094 (IC 95% 0.010-0.883). Durante la mediana de seguimiento de 61.4 meses, todos los pacientes han sobrevivido.

La evidencia sobre comorbilidades dividida por fenotipos podría encontrar correlación con el pronóstico y la sobrevida de los pacientes con ER-IgG4 de manera más precisa. Hallazgos sobre riesgo de malignidad también podrían esclarecerse con un análisis por grupos al considerar el aparente riesgo que representa la pancreatitis autoinmune.

Justificación y planteamiento del problema

La naturaleza multiorgánica de la ER-IgG4 podría ir de la mano con la presencia de diversas comorbilidades, en algunas ocasiones relacionadas al tratamiento establecido.

No existe actualmente información respecto a la frecuencia de comorbilidades y causas de hospitalización

El conocimiento de estos aspectos podría ayudar a mejorar el abordaje y la atención integral; entender el curso clínico e identificar a los pacientes en riesgo de hospitalización y de mayor morbilidad.

Hipótesis

La presencia de comorbilidades y las causas de hospitalización serán diferentes de acuerdo con el fenotipo clínico de la enfermedad.

Objetivos

Objetivo general

- Conocer las comorbilidades y causas de hospitalización en el grupo de pacientes con ER-IgG4

Objetivos específicos

- Conocer la prevalencia de comorbilidades en la cohorte de pacientes con ER-IgG4
- Describir si estas comorbilidades se presentaron previo o posterior al diagnóstico de ER-IgG4
- Describir las comorbilidades, evaluar el índice de comorbilidades de Charlson y el índice de comorbilidades en enfermedades reumáticas en una cohorte de pacientes con ER-IgG4
- Describir las causas de hospitalización en estos pacientes: diagnósticas, tratamiento, complicaciones de tratamiento y otras.
- Comparar la prevalencia de comorbilidades y las causas de hospitalización según el fenotipo clínico de la enfermedad.

Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo.

Se incluirán pacientes de la cohorte de ER-IgG4 del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán.

Debido a la poca prevalencia de la enfermedad se hará una inclusión a conveniencia.

Se realizará la revisión del expediente clínico de forma estandarizada y se registraran las variables de relevancia:

- Datos demográficos
- Manifestaciones clínicas atribuibles a ER-IgG4, tiempo de evolución y niveles de IgG4 sérico
- Fenotipo clínico de IgG4
- Hospitalizaciones: causa, duración y cantidad
- ER-IgG4 RI y valoración de actividad, tratamiento médico y/o quirúrgico
- Comorbilidades: DM2, HAS, Dislipidemia, enfermedades autoinmunes, neoplasias, atopia, enfermedad pulmonar, etc.
- Índice de comorbilidades de Charlson y el índice de comorbilidades en enfermedades reumáticas

Se tiene aprobación del Comité de Ética Institucional.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 de acuerdo con el Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (criterios de Umehara) y/o pacientes que cumplan criterios ACR/EULAR 2019.

Criterios de exclusión

Aquellos pacientes que no se cuente con expediente clínico completo

Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva de acuerdo con la distribución de las variables. Se usará prueba T-student, U de Mann-Whitney y χ^2 según corresponda a cada variable. Se realizó análisis univariado con prueba de Kruskal-Wallis para las comparaciones con más de 2 grupos. Análisis de correlación con prueba de Spearman Para el análisis multivariado se realizará regresión logística y se reportarán RM con IC al 95%. Se considerará como valor significativo una $p < 0.05$. Se realizará el análisis con el programa SPSS 20.

Resultados

Se incluyeron 89 pacientes con ER-IgG4 expediente clínico completo. Se muestran las características basales en la tabla 1.

De los pacientes, la mitad era hombres con una edad promedio de 49.6 años. La mayor parte tuvo afección sistémica en 3 o más órganos y la minoría afección mono-orgánica.

Tabla 1. Características basales	
Variable	Mediana (RIQ) o n (%)
Hombres	47 (52.8%)
Edad	49.6 ± 16
Tiempo de evolución IgG4	30 (18-62) meses
Afección de un órgano	9 (10.1%)
Afección de dos órganos	16 (18%)
Afección de tres o más órganos	64 (71.9%)
Daño ER-IgG4 en última visita	48 (53.9%)
IgG4 sérica máxima	303 (104-731) mg/dl
IgG4-RD RI en última valoración	1 (0-3)
Criterios diagnósticos ER-IgG4 Umehara	89 (100%)
Criterios de clasificación ER-IgG4 ARC/EULAR	70 (78.7%)

Comorbilidades

De acuerdo con la clasificación por fenotipo, se encontraron 24 pacientes en el fenotipo PHB (27%), 9 pacientes en RA (10.1%), 25 pacientes en fenotipo limitado CyC (28.1%), 24 pacientes en el grupo MS (27%) y los últimos 7 pacientes en el fenotipo indeterminado (7.9%).

Respecto a las comorbilidades, la más prevalente fue la diabetes mellitus y dentro de estos, únicamente 8 pacientes estaban descritos como diabetes mellitus secundaria a insuficiencia pancreática (DM3c). Menos de una quinta parte de los pacientes tenía diagnóstico de otra enfermedad autoinmune: 2 pacientes con artritis reumatoide, 2 con esclerosis sistémica limitada y 2 con vitíligo. También se encontró 1 paciente con granulomatosis con poliangéitís, 1 con espondiloartritis, 1 con poliangéitís microscópica, entre otros diagnósticos.

De los pacientes con un diagnóstico de malignidad, no hubo predominio por algún tipo. De estos, 2 pacientes tuvieron carcinoma renal y representados con solo un paciente hubo cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de colón, linfoma de Hodgkin, cáncer de mama y melanoma. Tres de los pacientes se diagnosticaron concomitantemente a la ER-IgG4, 5 tenían la malignidad como antecedente y 1 la desarrollo posteriormente.

El índice de Charlson fue de 3 puntos y el ajustado sin considerar comorbilidades asociadas a la ER-IgG4 de 2 puntos. Al hacer análisis de correlación entre CCI y RDCI se obtuvo un $\rho=0.68$ con $p<0.001$.

Tabla 2. Comorbilidades

Comorbilidad	n (%) o mediana (RIQ)
Diabetes mellitus 2	34 (38.2%)
DM3c	8 (9%)
Hipertensión arterial sistémica	24 (27%)
Obesidad	11 (12.4%)
Osteoporosis	12 (13.5%)
Tabaquismo	23 (25.8%)
Otra enfermedad autoinmune	16 (18%)
Atopia	17 (19.1%)
Trombosis	7 (7.9%)
Neoplasia maligna	9 (10.1%)
Infarto agudo al miocardio	2 (2.2%)
Insuficiencia cardíaca	2 (2.2%)
Índice de Charlson	3 (1-4) puntos
Índice de Charlson sin considerar ER-IgG4	2 (1-4) puntos
Índice de comorbilidades en enfermedades reumatológicas	1 (0-2) puntos

Comorbilidades según fenotipo de ER-IgG4

Al comparar los diferentes fenotipos de la enfermedad de acuerdo con las variables estudiadas, observamos que el fenotipo PHB y MS tuvieron una mayor representación de hombres y el fenotipo limitado a cabeza y cuello una menor prevalencia. También hubo mayor prevalencia de diabetes tipo 2 en PHB y MS y de manera interesante, ambos grupos tuvieron la misma cantidad de DM3c. Observamos una diferencia significativa en la prevalencia de trombosis, siendo el fenotipo MS el que tuvo mayor cantidad, mientras que hubo un mayor número de casos de malignidad en el grupo PHB.

	PHB n=24	RA n=9	Cabeza y cuello n=25	MS n=24	Indeterminado n=7	p
Hombres, n (%)	17 (70.8)	6 (66.7)	4 (16)	15 (62.5)	5 (71.4)	<0.001
Edad, mediana (RIQ) años	51.6 ± 14	39.1 ± 16.8	50.9 ± 19.5	52.2 ± 10.8	42.8 ± 19.2	0.17
Comorbilidades, n (%)	23 (95.8)	9 (100)	22 (88)	24 (100)	7 (100)	0.27
DM2, n (%)	9 (37.5)	2 (22.2)	9 (36)	14 (58.3)	0	0.04
DM3c, n (%)	4 (16.7)	0	0	4 (16.7)	0	0.11
Hipertensión, n (%)	2 (12.5)	3 (33.3)	8 (32)	8 (33.3)	2 (28.6)	0.42
Obesidad n (%)	0	1 (11.1)	6 (24)	2 (8.3)	2 (28.6)	0.03
Dislipidemia, n (%)	3 (12.5)	1 (11.1)	6 (24)	5 (20.8)	0	0.53
Osteoporosis, n (%)	2 (8.3)	1 (11.1)	7 (28)	2 (8.3)	0	0.22
Tabaquismo, n (%)	7 (29.2)	3 (33.3)	4 (16)	8 (33.3)	1 (14.3)	0.59
Enfermedad autoinmune, n (%)	1 (4.2)	2 (22.2)	5 (20)	7 (29.2)	1 (14.3)	0.17
Atopia, n (%)	3 (12.5)	0	5 (20)	9 (37.5)	0	0.06
Trombosis, n (%)	1 (4.2)	0	0	4 (16.7)	2 (28.6)	0.03
Malignidad, n (%)	8 (33.3)	2 (22.2)	3 (12)	1 (4.2)	0	0.05

Hospitalizaciones y factores asociados

La prevalencia de hospitalización al menos una vez en la cohorte fue del 50.6%. Las causas de hospitalización fueron recaída o el abordaje de la enfermedad al debut (62.2%), infecciones (35.6%) y complicaciones de tratamiento (11.1%); muy pocos pacientes requirieron de terapia intensiva en su primera hospitalización.

Al analizar las hospitalizaciones y desenlaces de acuerdo con el fenotipo, el PHB tuvo la mayor prevalencia de hospitalizados, y el grupo cabeza y cuello la menor. El grupo indeterminado tuvo la estancia más prolongada en su primer internamiento.

Tabla 4. Diferencias en desenlaces y hospitalización por fenotipo						
	PHB n=24	RA n=9	Cabeza y cuello n=25	MS n=24	Indeterminado n=7	p
Hospitalización, n (%)	17 (70.8)	5 (55.6)	5 (20)	12 (50)	6 (85.7)	0.001
Recaída o diagnóstico, n (%)	11 (64.7)	3 (60)	1 (20)	8 (66.7)	5 (83.3)	0.27
Infección, n (%)	4 (23.5)	2 (40)	3 (60)	4 (33.3)	3 (50)	0.55
Días de hospitalización, mediana (RIQ)	4 (0-8.5)	4 (0-17)	0	3 (0-14)	13 (7.5-19.5)	0.001
Daño en última visita, n (%)	15 (62.5)	4 (44.4)	12 (48)	14 (58.3)	3 (42.9)	0.75
CCI, mediana (RIQ)	3 (1-4)	2 (1-5)	2 (0-4)	3 (2-4)	1 (0-2)	0.56
RDCI, mediana (RIQ)	1 (1-2)	2 (0-4)	1 (0-2)	1 (1-2.5)	0 (0-2)	0.79
Seguimiento, mediana (RIQ), meses	30.5 (18-64)	34 (26-40)	24 (12-53)	35.5 (19-99)	29 (12.5-36)	0.76

Posteriormente comparamos el grupo con (n=45) vs sin (n=44) hospitalizaciones. Entre los pacientes que habían sido hospitalizados hubo una mayor proporción de hombres (64%), mayor prevalencia de fenotipo PHB como anteriormente describimos y una tendencia a una mayor prevalencia de afección monoorgánica con 15.5% vs 4.5% (p=0.08). En la tabla 4 encontramos las diferencias con base en afección de órganos específicos.

Tabla 5. Afección orgánica específica			
Variable	No hospitalizados (N=44)	Hospitalizados (N=45)	p
Glándulas lagrimales	23 (52.3%)	14 (31.1%)	0.05
Parótidas	20 (45.5%)	10 (22.2%)	0.02
Submandibulares	25 (56.8%)	13 (28.9%)	0.01
Pulmón	5 (11.4%)	8 (17.8%)	0.55
Ganglios	21 (47.7%)	26 (57.8%)	0.39
Aorta	1 (2.3%)	3 (6.7%)	0.61
Fibrosis retroperitoneal	3 (6.8%)	4 (8.9%)	1
Páncreas	16 (36.4%)	24 (53.3%)	0.13
Vía biliar	10 (22.7%)	23 (51.1%)	0.008

Al analizar los índices de comorbilidad, la mediana de puntaje en CCI total fue de 3 (2-5) vs 2 (0-4) (p=0.003) en hospitalizados vs no hospitalizados; de igual forma, la mediana de RDCI fue 1 (1-3) vs 1 (0-2) (p=0.016). Sin embargo, al quitar el puntaje de comorbilidades relacionadas a la misma ER-IgG4 (diabetes, enfermedad renal o pulmonar) se perdió la diferencia, siendo las medianas 2(1-5) vs 2 (0-3) (p=0.06).

Ninguna comorbilidad individual representó una diferencia estadística entre los 2 grupos, únicamente la trombosis con 6 eventos vs 1 (hospitalizados vs no hospitalizados) tuvo una tendencia a la significancia con $p=0.053$.

Posteriormente se hizo el análisis multivariado con regresión logística binaria considerando las variables estadísticamente significativas al comparar los pacientes con y sin hospitalización, los resultados se muestran en la tabla 6. Como se puede observar las más asociadas fueron daño al diagnóstico y afección de vía biliar.

Tabla 6. Análisis multivariado	
Variable	RM (IC 95%)
Edad	1.03 (1.002-1.006), $p=0.03$
Fenotipo cabeza y cuello	0.12 (0.03-0.39), $p<0.001$
Afección de glándulas submandibulares	0.15 (0.56-0.92), $p=0.001$
Afección de vía biliar	3.6 (1.27-10.5), $p=0.01$
Daño al diagnóstico	4.5 (1.08-17.8), $p=0.03$

La correlación del número de hospitalizaciones con las escalas de comorbilidad fue significativa, aunque débil (CCI $\rho=0.26$ con $p=0.01$ y RDCI $\rho=0.23$ con $p=0.02$), la correlación perdía significancia al quitar las comorbilidades relacionadas con ER-IgG4 (CCI sin ER-IgG4 $\rho=0.14$, $p=0.16$). También encontramos una correlación significativa débil entre el RDCI y el puntaje alcanzado en criterios de inclusión de 2019 ACR/EULAR $\rho=0.21$ ($p=0.04$).

Sólo 2 pacientes fallecieron en el seguimiento de nuestro estudio.

Discusión

El presente estudio tuvo la finalidad de evaluar dos aspectos poco reportados sobre los pacientes con ER-IgG4: la presencia de comorbilidades y las causas de hospitalización. La importancia de identificar las comorbilidades asociadas a las enfermedades autoinmunes ha quedado plasmada en estudios con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso generalizado (27,28). Por otra parte, el conocer las causas de hospitalización, permitirá identificar las características de los pacientes en mayor riesgo de presentarlas.

Recientemente la identificación de los fenotipos de la ER-IgG4 ha permitido caracterizar de manera más precisa las manifestaciones y complicaciones esperadas en los pacientes con este padecimiento. Al comparar cohortes de diferentes etnias se han encontrado algunas diferencias entre ellas. En este contexto, la distribución de los fenotipos es diferente, teniendo la nuestra menor representación de pacientes con fenotipo PHB (27%) o RA (10%) que las cohortes de Wallace (18) o Lanzillota (29). Esta diferencia pudiera impactar en las causas de comorbilidad y de hospitalización de nuestra población.

En cuanto a las comorbilidades en nuestra cohorte observamos que los fenotipos PHB y el MS tienen una mayor prevalencia de diabetes mellitus (DM2 y DM3c). Por otra parte encontramos 7 eventos de trombosis, los cuales predominaron en los pacientes del fenotipo MS. Un estudio previo en pacientes con ER-IgG4 reportó una baja prevalencia de trombosis en estos pacientes (30). Sin embargo, si consideramos que el fenotipo MS se caracteriza por hipocomplementemia, mayores

niveles de IgG4 sérica y mayores puntajes en el IgG4-RD RI (3), se podría determinar que este entorno de mayor inflamación pudiera estar relacionado a este hallazgo. En este contexto, la evidencia de trombosis inducida por inflamación ha sido descrito en otras enfermedades autoinmunes (31). En nuestra cohorte, sólo uno de los pacientes con trombosis tenía el diagnóstico concomitante de síndrome antifosfolípidos.

Sobre la prevalencia de malignidad, la cohorte de Tang et al (28) que incluyó 587 pacientes con ER-IgG4, documentó 17 (2.89%) pacientes con neoplasias. Este trabajo también reportó una tasa de incidencia estandarizada de 2.78 para neoplasias (IC 95% 1.33-5.12); y los factores asociados fueron la presencia de pancreatitis autoinmune (riesgo) y eosinofilia (protector). En nuestro estudio, observamos una mayor prevalencia (10%), y la distribución por fenotipos fue consistente con lo reportado por Tang, siendo el grupo con mayor proporción de malignidad el PHB (8/24, 33%) y los menores cabeza y cuello (3/25, 12%) y MS (1/24, 4.2%). Tang et al también reportó que el fenotipo PHB tenía una RM 6.23 (1.55-24.9) para malignidad.(28)

Por otra parte, la sobreposición de ER-IgG4 con otra enfermedad autoinmune en nuestra cohorte fue mayor que en la literatura. Nosotros encontramos una prevalencia de 18%, mientras en una cohorte multicéntrica japonesa (19) reportaban únicamente 7.6%. Este es un dato para seguir documentando ya que sabemos que dentro de la fisiopatología de la ER-IgG4 se ha detectado presencia de anticuerpos que, aunque sean específicos, no condicionan una enfermedad autoinmune. (32)

Finalmente, la distribución de hospitalizaciones por fenotipo en nuestros pacientes es similar a lo observado por el grupo italiano (29). Este grupo reportó mayor número de visitas a urgencias en el fenotipo PHB 68%, menor en el fenotipo cabeza y cuello en 28%; mientras en nuestro estudio la frecuencia de hospitalización fue de 70.8% y 20%, para estos fenotipos respectivamente. Estos resultados pudieran reflejar que el fenotipo cabeza y cuello quizás es más fácil de atender desde el consultorio, sin necesidad de que el paciente se hospitalice o acuda a emergencias.

Además, en el análisis multivariado vemos que dentro de los factores asociados a hospitalización se encontraron el daño al diagnóstico y la afección de la vía biliar. En nuestro estudio el órgano con mayor prevalencia de daño fue páncreas, presente en un 27% de los pacientes y el resto tuvieron daño a nivel glándular (lagrimal, parótida o submandibular), y sólo 5 daño en la vía biliar. Este es un dato interesante ya que el concepto de daño no ha sido evaluado en la literatura. En nuestro conocimiento sólo un trabajo reciente de Wallace et al (33) incluyó daño dentro de las variables asociadas a la respuesta clínica al rituximab, sin encontrar asociación. Respecto a la afección en vía biliar como factor asociado a hospitalización no encontramos información en otros padecimientos autoinmunes o de otras etiologías, con lo que pudieras comparar nuestros hallazgos.

Finalmente, nuestro trabajo tiene como fortaleza el número de pacientes, sin embargo proviene de un solo centro. Su naturaleza retrospectiva también limita algunas de sus conclusiones. No obstante, aporta nueva información sobre los aspectos estudiados.

Por lo que podemos concluir que las comorbilidades son frecuentes en pacientes con ER-IgG4 y que pueden diferir entre los fenotipos clínicos. Los índices de comorbilidad podrían representar una herramienta en el pronóstico de los pacientes. El fenotipo limitado a cabeza y cuello parece tener un menor riesgo de hospitalización, mientras la edad y la afección en específico de la vía biliar lo incrementa.

Referencias

1. Bozzalla Cassione E, Stone JH. IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. mayo de 2017 [citado el 7 de junio de 2021];29(3):223–7. Disponible en: <https://journals.lww.com/00002281-201705000-00002>
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *The Lancet* [Internet]. abril de 2015 [citado el 7 de junio de 2021];385(9976):1460–71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614607200>
3. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* [Internet]. marzo de 2019 [citado el 7 de junio de 2021];78(3):406–12. Disponible en: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2018-214603>
4. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* [Internet]. 2012 [citado el 22 de junio de 2021];2012:1–5. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/358371/>
5. Lin W, Zhang P, Chen H, Chen Y, Yang H, Zheng W, et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. el 10 de febrero de 2017;19(1):25.
6. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2014;134(3):679–87.
7. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, Tomono T, Morita T, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut*. agosto de 2016;65(8):1322–32.
8. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. diciembre de 2020 [citado el 22 de junio de 2021];16(12):702–14. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41584-020-0500-7>
9. Du H, Shi L, Chen P, Yang W, Xun Y, Yang C, et al. Prohibitin Is Involved in Patients with IgG4 Related Disease. *PloS One*. 2015;10(5):e0125331.
10. Liu H, Perugino CA, Ghebremichael M, Wallace ZS, Montesi SB, Stone JH, et al. Disease Severity Linked to Increase in Autoantibody Diversity in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. abril de 2020;72(4):687–93.

11. Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. el 1 de septiembre de 2019 [citado el 23 de junio de 2021];1(1):e14–22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30006-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30006-2)
12. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. el 8 de agosto de 2018;10(453).
13. Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, Yasuoka H, Takeshita M, Kaneko Y, et al. Number of Circulating Follicular Helper 2 T Cells Correlates With IgG4 and Interleukin-4 Levels and Plasmablast Numbers in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. septiembre de 2015;67(9):2476–81.
14. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol Baltim Md 1950*. el 1 de abril de 1998;160(7):3555–61.
15. Cañete PF, Sweet RA, Gonzalez-Figueroa P, Papa I, Ohkura N, Bolton H, et al. Regulatory roles of IL-10-producing human follicular T cells. *J Exp Med*. el 5 de agosto de 2019;216(8):1843–56.
16. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2016;138(3):825–38.
17. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, Stone JH, Pillai S. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy*. marzo de 2014;69(3):399–402.
18. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF IgG4-RELATED DISEASE. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. septiembre de 2015 [citado el 22 de junio de 2021];67(9):2466–75. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39205>
19. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. abril de 2015 [citado el 7 de junio de 2021];94(15):e680. Disponible en: <https://journals.lww.com/00005792-201504030-00013>
20. Martín-Nares E, Ángeles-Ángeles A, Hernandez-Molina G. Major salivary gland enlargement in IgG4-related disease is associated with multiorgan involvement and higher basal disease activity. *Mod Rheumatol* [Internet]. el 2 de enero de 2020 [citado el 21 de junio de 2021];30(1):172–7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2019.1572575>

21. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* [Internet]. septiembre de 2012 [citado el 21 de junio de 2021];25(9):1181–92. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/modpathol201272>
22. Umehara H, Okazaki K. Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-Related Disease. En: Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M, editores. *IgG4-Related Disease* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2014 [citado el 7 de junio de 2021]. p. 35–9. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-54228-5_6
23. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire J, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. enero de 2020 [citado el 7 de junio de 2021];72(1):7–19. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41120>
24. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol* [Internet]. 2012 [citado el 7 de junio de 2021];2012:1–7. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/259408/>
25. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res* [Internet]. noviembre de 2018 [citado el 7 de junio de 2021];70(11):1671–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.23543>
26. Jönsen A, Clarke AE, Joseph L, Belisle P, Bernatsky S, Nived O, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* [Internet]. septiembre de 2011 [citado el 7 de junio de 2021];63(9):1233–7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20506>
27. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, Sugimoto N, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. marzo de 2015 [citado el 7 de junio de 2021];34(3):441–9. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-014-2750-8>
28. Tang H, Yang H, Zhang P, Wu D, Zhang S, Zhao J, et al. Malignancy and IgG4-related disease: the incidence, related factors and prognosis from a prospective cohort study in China. *Sci Rep* [Internet]. diciembre de 2020 [citado el 7 de junio de 2021];10(1):4910. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-61585-z>
29. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, Ramirez GA, Capurso G, Falconi M, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes.

Rheumatology [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 7 de junio de 2021];59(9):2435–42. Disponible en:
<https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/9/2435/5863688>

30. Shakir A, Wheeler Y, Krishnaswamy G. The enigmatic immunoglobulin G4-related disease and its varied cardiovascular manifestations. *Heart* [Internet]. mayo de 2021 [citado el 12 de julio de 2021];107(10):790–8. Disponible en:
<https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2020-318041>
31. Keser G. Inflammation-Induced Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and Management. *Curr Pharm Des* [Internet]. el 1 de abril de 2012 [citado el 16 de julio de 2021];18(11):1478–93. Disponible en:
<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=18&issue=11&spage=1478>
32. Martín-Nares E, Hernandez-Molina G. What is the meaning of ANCA positivity in IgG4-related disease? *Rheumatology* [Internet]. el 6 de febrero de 2021 [citado el 12 de julio de 2021];keab124. Disponible en:
<https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keab124/6129759>
33. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology* [Internet]. junio de 2016 [citado el 27 de julio de 2021];55(6):1000–8. Disponible en:
<https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev438>