



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

TÍTULO:

**TOXICIDAD POR GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD RELACIONADA A IGG4**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

ANA MARÍA MORA ROSAS

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:

DR. EDUARDO MARTÍN NARES

CO-TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:

DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ-MOLINA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2023



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.

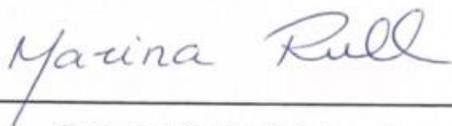
**TOXICIDAD POR GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RELACIONADA A
IGG4**



Dr. José Alberto Ávila Funes

Dirección de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dra. Marina Rull Gabayet

Profesor titular del curso de especialización en reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dr. Eduardo Martín Nares

Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dra. Ana María Mora Rosas

Tesista

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
Glucocorticoides.....	7
Índice de Toxicidad de Glucocorticoides.....	9
Impacto del uso de los glucocorticoides en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.....	9
Impacto del uso de los glucocorticoides en pacientes con Enfermedad relacionada a IgG4.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	12
Objetivo general:.....	12
Objetivos específicos:.....	12
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	34
REFERENCIAS.....	35

RESUMEN

Antecedentes: Los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) a menudo requieren terapia con glucocorticoides a largo plazo. La prevalencia, los tipos y los factores subyacentes de la toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 siguen sin conocerse. Nuestro objetivo fue describir la prevalencia, los tipos y los factores asociados de la toxicidad de los glucocorticoides en nuestra cohorte ER-IgG4.

Objetivos: Conocer la prevalencia y tipos de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 y de acuerdo al fenotipo clínico de la enfermedad.

Justificación: El conocimiento de la prevalencia y tipos de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 permitirá identificar a subgrupos de pacientes más propensos a desarrollarlos y factores asociados con su desarrollo.

Metodología: Incluimos retrospectivamente a pacientes diagnosticados con enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) según los Criterios de diagnóstico integral y/o los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2019 que habían recibido tratamiento con glucocorticoides durante un mínimo de un mes y fueron seguidos durante al menos un año. Los clasificamos en fenotipos clínicos: pancreatobiliar (grupo 1), retroperitoneal/aórtico (grupo 2), cabeza y cuello limitado (grupo 3), Mikulicz/sistémico (grupo 4) e indefinido (grupo 5). A partir de las historias clínicas se recogieron variables demográficas, clínicas y de tratamiento. Nos centramos en la prednisona usada durante el primer año de tratamiento, incluida la dosis diaria media de prednisona, la dosis acumulada de prednisona, la dosis máxima de prednisona y la duración del

tratamiento con prednisona. Para evaluar la toxicidad de los glucocorticoides, empleamos las definiciones propuestas en el Índice de Toxicidad de Glucocorticoides, junto con sus dominios y anexos.

Resultados: Nuestros hallazgos resaltan la alta prevalencia de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 sometidos a terapia con glucocorticoides, incluso dentro de un período de tiempo relativamente breve de un año. La presencia de toxicidad por glucocorticoides se asoció con dosis más altas y un uso más prolongado de prednisona.

Conclusiones: La frecuencia de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 es alta, incluso a corto plazo. La frecuencia y tipos de toxicidad no varían de acuerdo al fenotipo clínico de la enfermedad. A mayor exposición a los glucocorticoides (dosis y tiempo), más riesgo de toxicidad.

Palabras clave: Enfermedad relacionada a IgG4, fenotipos clínicos de IgG4, índice de toxicidad por glucocorticoides.

TOXICIDAD POR GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RELACIONADA A IGG4.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es un trastorno fibroinflamatorio inmunomediado que se caracteriza por infiltrado linfoplasmacítico con un alto porcentaje de células plasmáticas IgG4 positivas, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa y en ocasiones eosinofilia tisular. (1) Se describió por primera vez en 2003, cuando se demostró que enfermedades consideradas como entidades no relacionadas durante décadas, como la pancreatitis autoinmune tipo 1, la colangitis esclerosante, la fibrosis retroperitoneal, la paquimeningitis hipertrófica, la enfermedad de Mikulicz y la tiroiditis de Riedel, ocurrían simultáneamente en una proporción de pacientes, presentaban elevación de IgG4 en suero y compartían hallazgos histológicos comunes. (2) La incidencia global y la prevalencia de la ER-IgG4 sigue estando subestimada. Según estudios japoneses, la incidencia de la pancreatitis autoinmune tipo 1 aumentó de 0.8 a 3.1 casos por cada 100,000 personas entre 2007 y 2016, lo que sugiere un rápido aumento del conocimiento de la ER-IgG4 en menos de una década. (3) Es una enfermedad que afecta principalmente a hombres después de los 60 años, sin embargo, en Latinoamérica la relación hombre/mujer es 1:1 y el promedio de edad al inicio de la sintomatología es de 50 años. (4)

Los glucocorticoides representan el agente de primera línea para inducir la remisión en la mayoría de los pacientes con ER-IgG4 activa. (5) La inducción de la remisión debe apuntar a resolver los síntomas y las anomalías bioquímicas y radiológicas, y la mejoría generalmente debe observarse en días a varias semanas, dependiendo de los órganos involucrados. La dosis inicial de corticosteroides normalmente consiste en 30-60 mg/día (0.6-1 mg/kg) de prednisona o equivalente de esteroides. Aunque no existe un consenso universal sobre la duración del tratamiento y los regímenes de reducción gradual, los expertos sugieren que la dosis inicial de esteroides debe mantenerse durante al menos dos a cuatro semanas y luego reducirse gradualmente en 5 mg cada dos semanas durante un período de tres a seis meses. (6)

Sin embargo, 46-90% de los pacientes presentan recaídas a los 3 años del diagnóstico en los órganos previamente afectados, u en otros, tanto en el período de destete de glucocorticoides (26-40% de los pacientes) como posterior a la suspensión de ellos (46-54% de los pacientes). (6) Estas recaídas son nuevamente tratadas con glucocorticoides, lo que lleva a mayor exposición a estos medicamentos y a sus potenciales efectos adversos.

Glucocorticoides.

Desde su descubrimiento en la década de 1940, los corticosteroides se han convertido en uno de los tratamientos más utilizados y efectivos para diversos trastornos inflamatorios y autoinmunes. Se utilizan como terapia de reemplazo en la insuficiencia suprarrenal (en dosis fisiológicas), así como en dosis suprafisiológicas para el tratamiento de diversos trastornos dermatológicos, oftalmológicos, reumatológicos, pulmonares, hematológicos y gastrointestinales. En el campo de la neumología los corticosteroides sistémicos se utilizan para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma grave no controlada, así como para las enfermedades pulmonares inflamatorias del parénquima, como la neumonitis por hipersensibilidad y las vasculitis inmunomediadas. Estos son solo algunos de los muchos usos importantes de este grupo de medicamentos que se utilizan en casi todas las áreas de la medicina. (7)

A pesar de sus efectos beneficiosos, el uso sistémico (oral o parenteral) a largo plazo de estos agentes está asociado con eventos adversos bien conocidos (Tabla 1). La toxicidad asociada con glucocorticoides parece estar relacionada tanto con la dosis promedio como con la duración acumulada. Sin embargo, para la mayoría de los efectos adversos relacionados con glucocorticoides, no se ha establecido una dosis "umbral" o una duración del tratamiento. (7)

Tabla 1. Principales efectos adversos de los glucocorticoides

Efectos adversos	Signos y síntomas
Cambios morfológicos	Cambios cushingoides. Obesidad troncal. Tejido adiposo facial (cara de luna). Tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo).
Hiperglucemia	Incremento de los niveles de glucosa en sangre.
Infección	Bacteriana, hongos y virus.
Cicatrización heridas	Disminución macrófagos y monocitos. Retraso en la cicatrización de heridas
Metabolismo hueso	Disminución de la densidad ósea. Necrosis avascular
Oftálmico	Catarata, glaucoma
Cambios en la piel	Adelgazamiento dérmico, fragilidad de la piel, equimosis y estrías.
Gastrointestinal	Úlcera péptica.
Miopatía	Atrofia de las fibras musculares tipo II.
Cardiovascular	Incremento de la presión sanguínea. Infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular
Psiquiátrico	Efectos leves: agitación, ansiedad, distracción, miedo, hipomanía, indiferencia, insomnio, irritabilidad, letargo, labilidad del estado de ánimo. Reacciones graves: manía, depresión (ideas suicidas), agresividad

Índice de Toxicidad de Glucocorticoides.

A pesar de la alta prevalencia de la toxicidad por glucocorticoides y el conocimiento de su impacto en enfermedades autoinmunes e inflamatorias, no existía una herramienta práctica para calcular o medir el cambio en la toxicidad por glucocorticoides, es decir, si esta toxicidad mejora o empeora en el seguimiento de los pacientes. Uno de los principales objetivos de los nuevos tratamientos para enfermedades inflamatorias es el disminuir la toxicidad por glucocorticoides de manera clínicamente importante. El impacto potencial de un nuevo medicamento para reducir la toxicidad de los glucocorticoides solo podría ser evaluada de manera imprecisa, por ejemplo, contando el número de efectos adversos que se presumían secundarios a los glucocorticoides. (8)

Ante esto, un grupo de especialistas de diversas áreas desarrolló un instrumento para poder medir el cambio en la toxicidad de glucocorticoides de forma cuantitativa entre dos puntos en el tiempo, el Índice de Toxicidad por Glucocorticoides. Este índice fue desarrollado principalmente para ser utilizado en estudios clínicos prospectivos y ya ha sido validado en varios estudios y ensayos clínicos. (8)

Además de su utilidad para medir la toxicidad por glucocorticoides en el tiempo, este índice brindó definiciones de las toxicidades que podían ser más atribuibles a los glucocorticoides que a la enfermedad de base o a comorbilidades.

Impacto del uso de los glucocorticoides en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

La mayoría de los pacientes que padecen enfermedades reumáticas reconocen el efecto positivo que tienen los glucocorticoides sobre su enfermedad, sin embargo, los múltiples efectos adversos potenciales asociados con el uso de glucocorticoides a largo plazo representan un tema importante tanto para los pacientes como para los médicos. En un estudio de 2009, la osteoporosis se clasificó como el efecto adverso más preocupante para los pacientes, seguida de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. Para los reumatólogos, la diabetes ocupaba el primer lugar entre los efectos adversos más preocupantes, seguida de la osteoporosis y la hipertensión. (9)

Impacto del uso de los glucocorticoides en pacientes con Enfermedad relacionada a IgG4.

El tratamiento de inducción a la remisión de primera línea en ER-IgG4 son los glucocorticoides sistémicos.

(5) A pesar de esto, la prevalencia de toxicidad y/o efectos adversos por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 no está completamente descrito.

Lanzillota y colaboradores reportaron las comorbilidades en una cohorte de 131 pacientes italianos con ER-IgG4; ellos encontraron que el 11.5% tenían diabetes al diagnóstico de la enfermedad y el 26.7% a los 2 años de seguimiento. Sin embargo, no reportaron cuantos de estos casos de diabetes eran secundario al uso crónico de glucocorticoides. Este grupo también reportó que los pacientes del fenotipo limitado a cabeza y cuello son los que más dosis acumulada de glucocorticoides tienen durante el seguimiento (mediana de 5000 mg), en comparación con los otros 3 fenotipos clínicos. (6)

Los pacientes diagnosticados con ER-IgG4 suelen presentar múltiples comorbilidades que los vuelven más susceptibles a experimentar efectos adversos debido a la exposición a glucocorticoides. Un estudio realizado por Faz-Muñoz y colaboradores, en su cohorte de pacientes con ER-IgG4, reveló que prácticamente todos los pacientes en el estudio presentaban comorbilidades (95.5% de los casos). Entre las comorbilidades más frecuentes se incluían la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad, la dislipidemia y la osteoporosis. (10) Es importante destacar que la administración de glucocorticoides podría exacerbar estas comorbilidades preexistentes o generar efectos adversos adicionales en los pacientes con ER-IgG4.

A pesar de la limitada información sobre el impacto del tratamiento con glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4, el consenso general es que deben ser utilizados el menor tiempo posible y a la dosis mínima necesaria. Así mismo, en pacientes con dependencia a glucocorticoides se recomienda la adición de inmunosupresores ahorradores de glucocorticoides para limitar los efectos adversos, en un grupo etario que por sí mismo es más probable que tenga comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión y osteoporosis. (11) Un metaanálisis que incluyó a 1169 pacientes con ER-IgG4 encontró que la adición de

inmunosupresores al tratamiento disminuía efectos adversos tales como intolerancia a la glucosa, diagnóstico de novo o agravamiento de diabetes mellitus, infecciones, y daño hepático y renal. (12)

Recientemente, un estudio japonés reportó que un esquema de tratamiento con glucocorticoides cada 48 hrs, en comparación con glucocorticoides diarios, reducía los efectos adversos por glucocorticoides, demostrado por un Índice de Toxicidad por Glucocorticoides menor al final del seguimiento. (13)

Además, existen grupos que sugieren el tratamiento con Rituximab como inducción a la remisión sin utilizar glucocorticoides para limitar los efectos adversos. (14)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con ER-IgG4 requieren en la mayoría de los casos dosis moderadas a altas de glucocorticoides de manera crónica para obtener una remisión sostenida de la enfermedad. El grupo etario mayormente afectado es un grupo propenso a enfermedades metabólicas y comorbilidades que suelen empeorar con el tratamiento con glucocorticoides. La frecuencia de la toxicidad por glucocorticoides y los tipos de efectos adversos en pacientes con ER-IgG4 y en sus distintos fenotipos no se conoce. Finalmente, no se conocen factores asociados al desarrollo de toxicidad por glucocorticoides en esta población.

JUSTIFICACIÓN

El conocimiento de la prevalencia y tipos de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 permitirá identificar a subgrupos de pacientes más propensos a desarrollarlos y factores asociados con su desarrollo.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La prevalencia de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 no diferirá de acuerdo al fenotipo clínico de la ER-IgG4.

Hipótesis alternativa: La prevalencia de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 diferirá de acuerdo al fenotipo clínico de la ER-IgG4.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Conocer la prevalencia y tipos de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 y de acuerdo al fenotipo clínico de la enfermedad.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4.
- Describir los tipos de toxicidad de acuerdo con órgano y/o sistema.
- Comparar la prevalencia y tipos de toxicidad de acuerdo con fenotipos clínicos.
- Determinar factores asociados con el desarrollo de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo.

Se incluirán pacientes de la cohorte de ER-IgG4 del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán. La muestra será a conveniencia y se incluirán a todos los pacientes con ER-IgG4 en seguimiento en el Instituto.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico clínico de ER-IgG4.
- Cumplir con los criterios de Umehara (definitiva, probable o posible) y/o los criterios de clasificación ACR/EULAR 2019 para ER-IgG4 (definitiva, probable o atípica). (5)

- Se incluirán pacientes con un seguimiento de al menos de 1 año.
- Tratamiento con glucocorticoides por lo menos 1 mes.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de otra enfermedad autoinmune sistémica.
- Pacientes con uso de esteroides de forma crónica por otra patología.
- Expediente incompleto.

Los pacientes serán clasificados en los siguientes fenotipos clínicos descritos por Wallace y cols: (23)

- **Grupo1 (pancreato-hepato-biliar):** afección de páncreas, vía biliar, vesícula biliar y/o hígado.
- **Grupo 2 (retroperitoneal/aórtico):** fibrosis retroperitoneal y aortitis (torácica y/o abdominal), además pacientes con afección limitada a mesenterio (mesenteritis esclerosante) o mediastino (mediastinitis esclerosante).
- **Grupo 3 (limitado a cabeza y cuello):** compromiso limitado a estructuras en cabeza y cuello, pudiendo llegar a tener afectado algún órgano torácico o abdominal (usualmente solo uno). Ejemplos de este fenotipo: afección de glándulas lagrimales o salivales mayores sin afección torácica o abdominal, inflamación orbitaria/pseudotumor orbitario (miositis, grasa extra/intracorneal, perineuritis), paquimeningitis, tiroiditis de Riedel, fibrosis cervical/pseudotumor de cuello, hipofisitis, senos paranasales, fibrosis angiocéntrica eosinofílica, linfadenopatías limitadas a región cervical.
- **Grupo 4 (Mikulicz con afección sistémica):** síndrome de Mikulicz clásico (afección de dos o más pares de glándulas: lagrimales, parótidas, submandibulares, sublinguales) con afección extraglandular sistémica, principalmente en páncreas, ganglios, riñón, pulmón, vía biliar.
- **Grupo 5 (indeterminado):** cuando no pueda clasificarse en ninguno de los 4 fenotipos anteriores, por ejemplo: linfadenopatías únicas o generalizadas, sin afección a otro órgano, compromiso

limitado a pericardio, compromiso limitado a próstata, compromiso limitado a mama, compromiso limitado a pulmón.

También se clasificará a los pacientes en fenotipo proliferativo y fibrótico, de acuerdo a los descritos por Zhang: (15)

- **Proliferativo:** incluye pacientes con compromiso de órganos glandulares y epiteliales como glándulas lagrimales, páncreas, riñón, vía biliar, etc. La mayoría de los pacientes de los fenotipos pancreato-hepato-biliar y Mikulicz con afección sistémica pueden ser clasificados dentro de este fenotipo.
- **Fibrótico:** incluye pacientes con compromiso de regiones anatómicas, más que de órganos individuales, por ejemplo: retroperitoneo (fibrosis retroperitoneal), mesenterio (mesenteritis esclerosante), mediastino (mediastinitis esclerosante), fascias del cuello (fibrosis cervical); además, en este fenotipo se incluye afección de órganos que característicamente presentan mucha fibrosis como meninges (paquimeningitis), tiroides (tiroiditis de Riedel) y los pseudotumores orbitarios. La mayoría de los pacientes de los fenotipos retroperitoneal/aórtico y limitado a cabeza y cuello pueden ser clasificados dentro de este fenotipo.

Definición de toxicidad por glucocorticoides: se definió como efecto adverso o toxicidad por glucocorticoides como al menos una manifestación clínica o hallazgos en estudios de laboratorio o imagen secundarios al uso de glucocorticoides. La atribución será de acuerdo a los que esté constatado en el expediente clínico y a consideración de los investigadores; y en caso de duda en su atribución, se resolverá por consenso. Se registrarán las toxicidades contenidas en el Índice de Toxicidad por Glucocorticoides, sus dominios y sus apéndices, incluyendo: (8)

Metabólicas y endocrinológicos.

Aumento de peso.

Sobrepeso.

Obesidad.

Intolerancia a la glucosa.

Diabetes inducido por glucocorticoides.

Cambios en el tratamiento de diabetes.

Nefropatía diabética.

Neuropatía diabética.

Retinopatía diabética.

Insuficiencia adrenal sintomática.

Dislipidemia.

Incremento en dosis de estatinas.

Síndrome de Cushing.

Hipertensión arterial.

Emergencia hipertensiva.

Urgencia hipertensiva.

PRES (síndrome de encefalopatía posterior reversible).

Retraso en el inicio de la pubertad.

Amenorrea primaria o secundaria.

Retraso en el crecimiento.

Metabolismo óseo.

Osteonecrosis.

Osteopenia.

<p>Osteoporosis.</p> <p>Empeoramiento de la densidad mineral ósea.</p> <p>Fractura por insuficiencia.</p>
Músculos y tendones.
<p>Miopatía por glucocorticoides.</p> <p>Ruptura tendinosa.</p>
Oftalmológicos.
<p>Hipertensión intra-ocular/Glaucoma.</p> <p>Cataratas.</p> <p>Retinopatía serosa central.</p>
Infecciones.
<p>Candidiasis oral o vaginal.</p> <p>Herpes zoster.</p> <p>Reactivación de tuberculosis.</p> <p>Infecciones grado 3 (requerimiento de tratamiento intravenoso u hospitalización).</p> <p>Infecciones grado 4 (infección con consecuencias que amenazan la vida: choque séptico, hipotensión, acidosis, etc).</p> <p>Infecciones grado 5 (muerte por infección).</p>
Gastrointestinales.
<p>Gastritis.</p> <p>Enfermedad ulcerosa péptica.</p> <p>Perforación gastrointestinal.</p>
Piel.
<p>Lesiones acneiformes.</p>

<p>Fragilidad capilar (equimosis espontáneas).</p> <p>Estrías.</p> <p>Erosiones o úlceras cutáneas.</p> <p>Hirsutismo.</p> <p>Cicatrización retardada.</p> <p>Tejido adiposo facial (cara de luna llena).</p> <p>Tejido adiposo dorsocervical (giba de búfalo).</p>
Neuropsiquiátrico.
<p>Insomnio.</p> <p>Manía.</p> <p>Deterioro cognitivo.</p> <p>Depresión.</p> <p>Psicosis.</p>

No obstante, el índice no se calificará como tal, ya que es una herramienta para su uso en estudios con diseño prospectivo.

Se obtendrán las variables de interés mediante una revisión estandarizada del expediente clínico para obtener los datos demográficos (edad, sexo), clínicos (órganos afectados al diagnóstico y durante el seguimiento, fenotipo clínico, tiempo de evolución de la enfermedad a la última cita), historia de toxicidad por glucocorticoides, tiempo al desarrollo de la toxicidad (meses), tratamiento inmunosupresor, dosis inicial de glucocorticoides, dosis acumulada de glucocorticoides hasta la última visita y daño.

Descripción de las variables:

Definición de toxicidad por glucocorticoides:

- Manifestación clínica o hallazgo en estudios de laboratorio o imagen secundario al uso de glucocorticoides. La atribución será de acuerdo con los que esté constatado en el expediente clínico y a consideración de los investigadores. En caso de duda en su atribución, se resolverá por consenso.

Exposición a glucocorticoides:

- Dosis promedio de prednisona/día
- Dosis acumulada de prednisona
- Dosis máxima de prednisona
- Número de días con prednisona
- Uso de inmunosupresores
- Tiempo al desarrollo de la toxicidad (días).
- Primera toxicidad documentada
- Número de toxicidades acumuladas.

Variables clínicas:

- Tiempo de evolución de la enfermedad a la última cita (meses).
- Órganos afectados al diagnóstico y durante el seguimiento.
- Fenotipo clínico.
- Tipos de toxicidades por glucocorticoides
- Tiempo al desarrollo de la toxicidad (meses).
- Tratamiento inmunosupresor
- Dosis inicial de glucocorticoides.
- Dosis acumulada de glucocorticoides hasta la última visita.

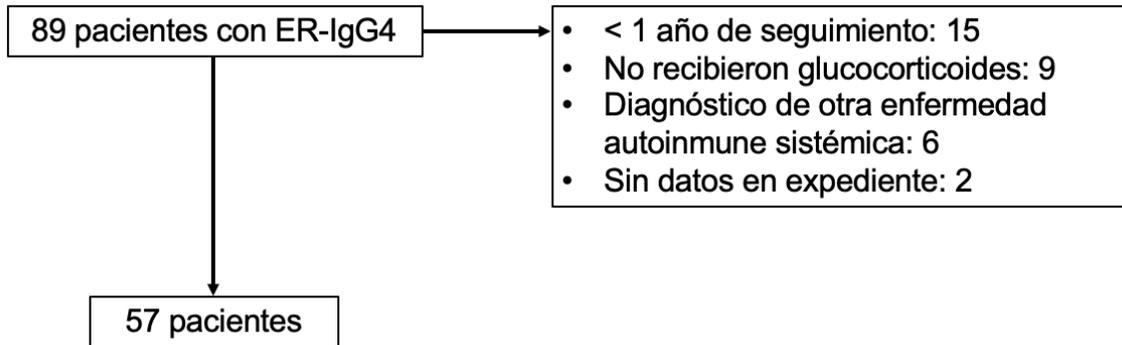
Análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables dicotómicas se expresarán mediante frecuencias absolutas y las continuas como medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y rangos intercuartiles (RIC). Las variables dicotómicas se analizarán mediante prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Las comparaciones entre medias se realizarán mediante prueba t de Student y entre medianas con prueba U de Mann-Whitney. Se utilizó ANOVA de una vía o test de Kruskal-Wallis para comparación de múltiples grupos. Se utilizó el test post-hoc de Bonferroni para corrección de comparaciones entre grupos múltiples. Se analizó correlaciones mediante coeficiente de correlación de Spearman. Se consideró como valor significativo una $p < 0.05$ a dos colas. Se realizó el análisis con SPSS 20.0 y GraphPad Prism 9.

RESULTADOS

La cohorte de pacientes con ER-IgG4 del INCMNSZ consta de 89 pacientes, se realizó la revisión de todos estos expedientes, al final únicamente se analizaron 57 pacientes, el resto no contaba con los criterios de inclusión. Los pacientes excluidos fueron los siguientes: 15 pacientes tenían menos de 1 año de seguimiento, 9 no habían recibido glucocorticoides, 6 tenían el diagnóstico de otra enfermedad autoinmune sistémica y 2 no tenía datos en el expediente. Figura 1

Figura 1.



a. Características de los pacientes

Se incluyeron 57 pacientes con una edad media de 53 ± 15.8 años, de los cuales 34 (59.6%) eran del sexo masculino, la media de edad fue 53 ± 15.8 años, la mediana de seguimiento fue de 34 meses (RIC 22-82). Los pacientes analizados de la cohorte de ER-IgG4 del INCMNSZ que cumplían criterios diagnósticos de Umehara de diagnóstico definitivo fueron 25 (43.9%) pacientes, probable 14 (24.6 %) pacientes y posible 18 (31.6 %) pacientes.

En cuanto a los criterios de clasificación ACR/EULAR 2019 41 (71.9 %) pacientes tenían diagnóstico definitivo, 5 (8.8%) pacientes probable y 11 (19.3 %) pacientes atípica. Se muestran las características basales en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales	
Variable	N = 57
Hombres, n (%)	34 (59.6)
Edad, media \pm DE, años	53 ± 15.8
Seguimiento, mediana (RIC), meses	34 (RIC 22-82)
Criterios diagnósticos de Umehara	
Definitivo, n (%)	25 (43.9)

Probable, n (%)	14 (24.6)	
Posible, n (%)	18 (31.6)	402
Criterios de clasificación ACR/EULAR 2019		403
Definitivo, n (%)	41 (71.9)	404
Probable, n (%)	5 (8.8)	405
Atípica, n (%)	11(19.3)	406

407

b. Fenotipos clínicos

Por fenotipos clínicos con base en los de Wallace y cols; 15 (26.3 %) pacientes fueron del fenotipo pancreato-hepato-biliar, 6 (10.5 %) pacientes del fenotipo retroperitoneal/aórtico, 13 (22.8 %) pacientes del fenotipo limitado a cabeza y cuello, 19 (33.3%) pacientes del fenotipo Mikulicz sistémico y del fenotipo indeterminado 4 (7%) pacientes. De acuerdo a los fenotipos de Zhang y cols 43 (75.4%) pacientes fueron fenotipo proliferativo y 14 (24.6%) pacientes fenotipo fibrótico. Se muestran las características en la tabla 2.

Tabla 2. Fenotipos clínicos	
Fenotipos	n (%)
Wallace y cols.	
Pancreato-hepato-biliar	15 (26.3)
Retroperitoneal/aórtico	6 (10.5)
Limitado a cabeza y cuello	13 (22.8)
Mikulicz sistémico	19 (33.3)
Indeterminado	4 (7)
Zhang y cols.	
Proliferativo	43 (75.4)
Fibrótico	14 (24.6)

c. Uso de glucocorticoides e inmunosupresores.

La dosis promedio de prednisona la media fue de 15.9 ± 6.9 mg, la dosis acumulada de prednisona la mediana fue de 4967.5 mg (RIC 3195-6670), la dosis máxima de prednisona la media fue de 39.3 ± 14.2 mg, el número de días con prednisona la media fue 303.2 ± 103.9 días.

Durante el primer año de tratamiento inmunosupresor, se observa que 29 de ellos (74.7 %) recibieron azatioprina, mientras que 2 pacientes (5.1%) fueron tratados con micofenolato de mofetilo, otros 2 pacientes (5.1%) recibieron Rituximab, 2 más (5.1%) fueron tratados con antimaláricos, y 1 paciente (2.6 %) fue sometido a tratamiento con tacrolimus. Los detalles de las características de estos pacientes se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Uso de glucocorticoides e inmunosupresores	
Variable	N=57
Dosis promedio de PDN/día, media \pm DE, mg	15.9 \pm 6.9
Dosis acumulada PDN, mediana (RIC), mg	4967.5 (RIC 3195-6670)
Dosis máxima PDN, media \pm DE, mg	39.3 \pm 14.2
Número de días con PDN, media \pm DE	303.2 \pm 103.9
Inmunosupresores, n (%)	39 (68.4)
Azatioprina, n (%)	29 (74.7)
Micofenolato de mofetilo, n (%)	5 (12.8)
Rituximab, n (%)	2 (5.1)
Antimaláricos, n (%)	2 (5.1)
Tacrolimus, n (%)	1 (2.6)

d. Toxicidades

Cuarenta y dos (73.7%) pacientes desarrollaron una o más toxicidades atribuibles a los glucocorticoides. La primera toxicidad se documentó a una mediana de 64 (RIC 34.5-132) días. La mediana del número de toxicidades fue de 3 (RIC 1-4). La primera toxicidad notificada fue endocrinológica/metabólica en 34 (59.6%) pacientes, la segunda toxicidad notificada fue la neuropsiquiátrica en 3 (5.3%) pacientes, la tercer toxicidad notificada fue la dermatológica en 2 (3.5 %) pacientes y la cuarta toxicidad notificada fueron la musculoesquelética/ósea, infecciosa y gastrointestinal en 1 (1.8 %) paciente cada una.

En cuanto al número de toxicidades notificadas durante el primer año entre los pacientes con ER-IgG4, mencionar que estas no eran mutuamente excluyente. La endocrinológica/metabólica se notificó en 36 (63.3 %) pacientes, la dermatológica en 8 (14 %) pacientes, la músculo-esquelética/ósea en 7 (12.3 %)

pacientes, neuropsiquiátricos en 7 (12.3 %) pacientes, gastrointestinales en 6 (10.5 %) pacientes y/o infecciones en 3 (5.3 %) pacientes. Se muestran las características en la tabla 4.

Tabla 4. Toxicidades notificadas durante el primer año	
Toxicidad	n (%)
Endocrinológica/metabólica	36 (63.3)
Dermatológica	8 (14)
Músculoesquelética/ósea	7 (12.3)
Neuropsiquiátricas	7 (12.3)
Gastrointestinales	6 (10.5)
Infecciones	3 (5.3)

En la Tabla 5 se muestran las diferentes toxicidades encontradas.

Tabla 5	
Toxicidad	N (%)
Endocrinológico/metabólico	36 (63.3)
Aumento de peso	26 (45.6)
Sobrepeso	15 (25.3)
Obesidad	7 (12.3)
Diabetes	6 (10.5)
Cambio en el tratamiento de diabetes	14 (24.6)
Síndrome de Cushing	3 (5.3)
Hipertensión	8 (14)

Aumento del colesterol LDL	3 (5.3)
Dermatológico	8 (14)
Cara de luna llena	4 (7)
Fragilidad capilar	2 (3.5)
Erupción acneiforme	3 (5.3)
Cicatrización tardía	1 (1.8)
Músculoesquelético/óseo	7 (12.3)
Osteoporosis	3 (5.3)
Osteopenia	3 (5.3)
Miopatía	1 (1.8)
Neurosiquiátrico	7 (12.3)
Insomnio	4 (7)
Depresión	3 (5.3)
Ansiedad	1 (1.8)
Deterioro cognitivo	1 (1.8)
Gastrointestinal	6 (10.5)
Gastritis	6 (10.5)
Reflujo gastroesofágico	4 (7)
Infecciones	3 (5.3)
Herpes zoster	2 (3.6)
Neumonía	1 (1.8)

e. Fenotipos clínicos.

No observamos diferencias en la dosis de prednisona, la dosis acumulada de prednisona, la dosis máxima de prednisona, el número de días en tratamiento con prednisona, el desarrollo de toxicidades, los días hasta la primera toxicidad o el número de toxicidades entre fenotipos clínicos. Se muestran las características en la tabla 5.

Tabla 5					
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	p
	N=15	N=6	N=13	N=19	
Dosis promedio de PDN/día, media \pm DE, mg	14.6 \pm 7.4	16.5 \pm 3	17.5 \pm 7	15.9 \pm 7.6	0.86
Dosis acumulada PDN, mediana (RIC), mg	4500 (2047.5-6561)	5405 (4050-5605)	5817.5 (2650-6980)	4725 (4215-6343)	0.37
Dosis máxima PDN, media \pm DE, mg	34 \pm 16.6	38.7 \pm 11	39.2 \pm 15.1	42.4 \pm 12.7	0.47
Número de días con PDN, media \pm DE	274.8 \pm 103.3	318.8 \pm 76.4	322 \pm 93.7	303.7 \pm 92.8	0.78
Toxicidad, n (%)	9 (60)	3 (50)	11 (84.6)	16 (84.2)	0.17
Día primera toxicidad, mediana (RIC)	59 (45-75)	138 (69.5-177.5)	63 (29.5-89.5)	73 (36.5-185)	0.83
No. toxicidades, mediana (RIC)	3 (1-5)	3 (2-4)	2 (2-3)	4 (1.5-5)	0.36

En cuanto a los tipos y subtipos de toxicidades, encontramos que los pacientes del grupo 3 y 4 presentaron más toxicidades endocrinológicas/metabólicas en general en comparación con los otros grupos, sin embargo posterior a la corrección post-hoc, se perdió la significancia. Se muestran las características en la tabla 6.

Tabla 6					
	Grupo 1 N=15	Grupo 2 N=6	Grupo 3 N=13	Grupo 4 N=19	p
Endocrinológicas/metabólicas, n (%)	6 (40)	3 (50)	10 (76.9)	16 (84.5)	0.03
Dermatológicas, n (%)	1 (6.7)	1 (16.7)	1 (7.7)	4 (21.1)	0.61
Músculoesqueléticas/óseas, n (%)	3 (20)	0	2 (15.4)	2 (10.5)	0.63
Neuropsiquiátricas, n (%)	4 (26.7)	0	1 (7.7)	2 (10.5)	0.30
Gastrointestinales, n (%)	2 (13.3)	0	0	3 (15.8)	0.37
Oftalmológicas, n (%)	0	0	0	0	1.00
Infecciosas, n (%)	1 (6.7)	0	0	1 (5.3)	1.00

De acuerdo a los fenotipos clínicos propuestos por Zhang y cols, tampoco se encontraron diferencias en las variables de exposición a glucocorticoides y toxicidades. Se muestran las características en la tabla 7 y 8.

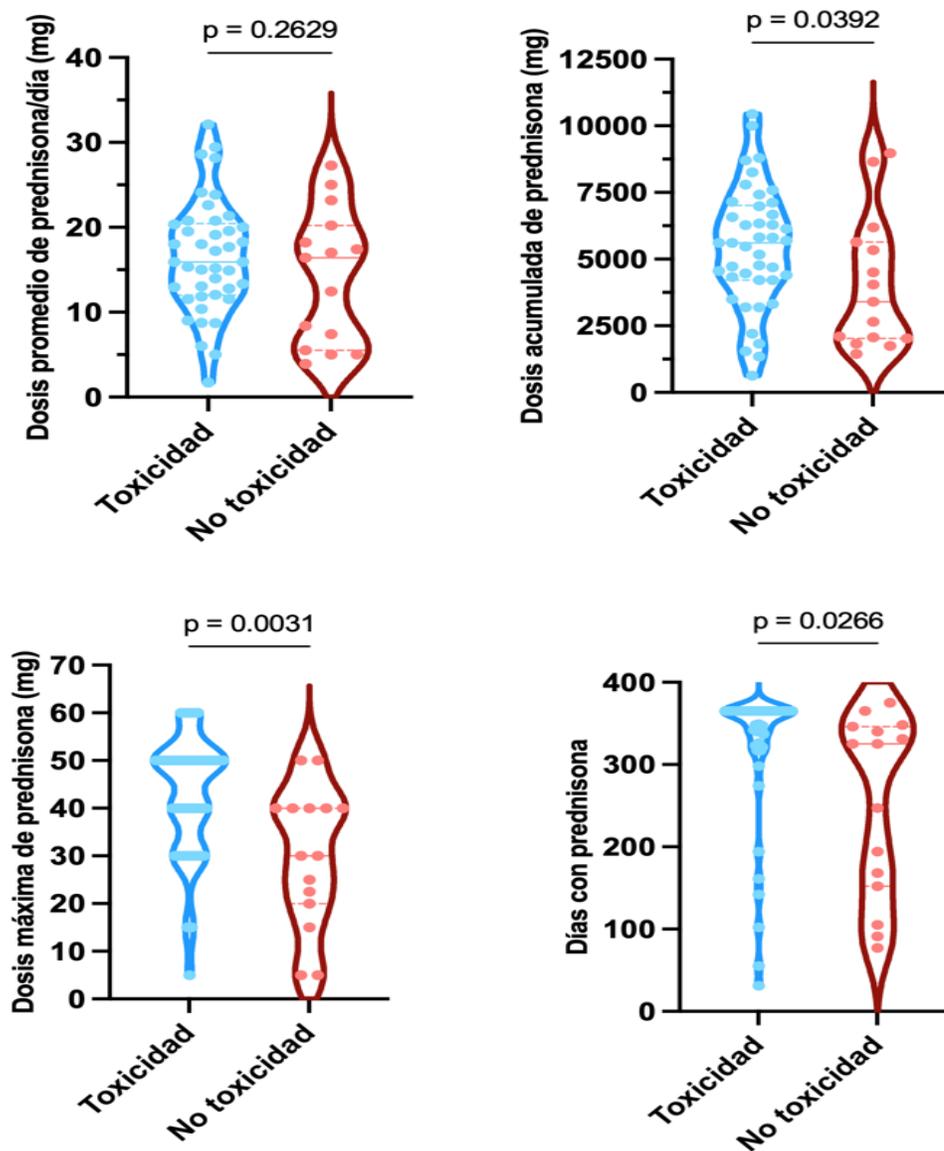
Tabla 7			
	Proliferativo	Fibrótico	p
	N=43	N=14	
Dosis promedio de PDN/día, media ± DE, mg	15.3 ± 7.3	17.7 ± 5.9	0.28
Dosis acumulada PDN, mediana (RIC), mg	6045 (5605-7120)	4745 (3855-6825)	0.44
Dosis máxima PDN, media ± DE, mg	39.3 ± 14.6	39.1 ± 13.4	0.96
Número de días con PDN, media ± DE	297.2 ± 109	321.6 ± 87.5	0.40
Toxicidad, n (%)	32 (74.7)	10 (71.4)	0.82
Día primera toxicidad, mediana (RIC)	70.5 (28-138)	62 (35-130)	0.89
No. toxicidades, mediana (RIC)	2.5 (1-3)	3 (1-4.5)	0.42

Tabla 8			
	Proliferativo	Fibrótico	p
	N=43	N=14	
Endocrinológicas/metabólicas, n (%)	27 (62.8)	9 (64.3)	0.92
Dermatológicas, n (%)	6 (14)	2 (14.3)	0.97
Músculoesqueléticas/óseas, n (%)	3 (5.3)	0	0.49
Neuropsiquiátricas, n (%)	6 (14)	1 (7.1)	0.55
Gastrointestinales, n (%)	6 (14)	0	0.31
Oftalmológicas, n (%)	0	0	1.00
Infecciosas, n (%)	3 (7)	0	0.31

f. Exposición a glucocorticoides.

Los pacientes que experimentaron toxicidades tenían mayor dosis acumulada de prednisona (5.605 gr [RIC 4.215-7.015] vs 3.400 gr [RIC 2.025-5.638], $p=0,03$), dosis máxima de prednisona ($42,5 \pm 12,8$ gr vs $30,2 \pm 14,5$, $p=0,003$) y número de días en tratamiento con prednisona ($321,3 \pm 96,7$ vs. $252,6 \pm 110$, $p=0.02$) que los pacientes sin toxicidades (Figura 2).

Figura 2.



Se encontró una correlación positiva significativa entre el número de toxicidades y la dosis máxima de prednisona ($Rho = 0.337$, $p=0.02$) y con el número de días con prednisona ($Rho = 0.306$, $p=0.04$) (Tabla 9).

Tabla 9		
Correlaciones	Rho	p
Número de toxicidades:		
Dosis promedio de prednisona/día	0.008	0.95
Dosis acumulada de prednisona	0.208	0.18
Dosis máxima de prednisona	0.337	0.02
Número de días con prednisona	0.306	0.04

g. Impacto de los inmunosupresores.

No observamos diferencias en la dosis de prednisona, la dosis acumulada de prednisona, la dosis máxima de prednisona, el número de días en tratamiento con prednisona, el desarrollo de toxicidades o los días hasta la primera toxicidad entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento con inmunosupresores en comparación con lo que sí recibieron. Se observó una tendencia a un mayor número de toxicidades en aquellos pacientes que no recibieron inmunosupresores Tabla 10.

Tabla 10			
	Inmunosupresor	No inmunosupresor	P
	N=39	N=18	
Dosis promedio de PDN/día, media ± DE, mg	16.7 ± 6.4	14.1 ± 8	0.18
Dosis acumulada PDN, mediana (RIC), mg	5335 (4132-6314)	4272.5 (2100-7427)	0.41
Dosis máxima PDN, media ± DE, mg	40 ± 13.6	37.5 ± 15.8	0.53
Número de días con PDN, media ± DE	302.6 ± 86.9	304.6 ± 136.6	0.94
Toxicidad, n (%)	29 (74.4)	13 (72.2)	0.23
Día primera toxicidad, mediana (RIC)	69 (34-152.5)	56 (31.5-103.5)	0.48
No. toxicidades, mediana (RIC)	2 (1-4)	3 (3-5)	0.07

DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue investigar la prevalencia y los tipos de toxicidad relacionados con el uso de glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4, considerando además el fenotipo clínico de la enfermedad. Conocer la prevalencia y los tipos de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 podría ayudar a identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar estas toxicidades y factores asociados a su aparición. Uno de los objetivos clave en el desarrollo de nuevas terapias para las enfermedades autoinmunes es reducir los efectos adversos de los glucocorticoides, diferenciando así estas nuevas terapias de los enfoques tradicionales. La tendencia actual en el uso de fármacos se centra en reducir la mortalidad y la morbilidad asociadas a su administración. En el caso de los glucocorticoides, al igual que

con cualquier otro medicamento, es crucial conocer las dosis y los momentos de administración para prevenir o minimizar los efectos secundarios y los eventos adversos.

En este trabajo encontramos que la frecuencia de toxicidad por glucocorticoides fue de 73.7% durante el primer año de exposición. La frecuencia de toxicidad relacionada con los glucocorticoides en enfermedades autoinmunes se ha demostrado en estudios previos con otras enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, una revisión sistemática de la literatura que incluyó 32 artículos, 75% de ellos centrados en enfermedades autoinmunes, asma o enfermedades pulmonares, encontró que los efectos adversos comúnmente reportados a largo plazo incluyen hipertensión (prevalencia >30%), fracturas óseas/osteoporosis (21%-30%), cataratas (1%-3%), trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos (1%-5%), y problemas metabólicos como el aumento de peso, hiperglucemia y diabetes tipo 2. La frecuencia de estos efectos adversos en nuestra población de estudio fue distinta, siendo la hipertensión encontrada solo en el 5.3% de los pacientes y la osteoporosis solamente en el 5.3%. Esta diferencia en la frecuencia de algunas toxicidades se podría deber a diversos factores, como las dosis y tiempo de utilización de los glucocorticoides dependiendo del tipo de enfermedad, o a las definiciones utilizadas para identificar dichas toxicidades. (16)

En enfermedades reumatológicas, algunos estudios han identificado los principales efectos adversos asociados con la administración a largo plazo de glucocorticoides. Por ejemplo, un estudio que analizó la frecuencia de toxicidades por glucocorticoides encontrando que las más frecuentes fueron las infecciones en el 43.8% de los pacientes, seguido de la obesidad y la osteoporosis, ambos en el 24.4% de los pacientes, la diabetes mellitus y efectos adversos gastrointestinales en el 17.1%, entre otras. (17) En contraste con estos resultados, nuestro estudio en pacientes con ER-IgG4 reveló diferencias significativas en los efectos adversos en comparación con la vasculitis asociada a ANCA. Por ejemplo, en nuestra cohorte solamente el 5.3 % de los pacientes desarrollaron infecciones. Esto podría deberse a que el seguimiento en nuestro estudio fue solamente de un año, o a que en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA el tratamiento de

inducción a la remisión conlleva la administración de bolos de metilprednisolona (lo que conlleva a una mayor exposición a glucocorticoides), Rituximab o ciclofosfamida, mientras en los paciente con ER-IgG4 la utilización de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida es infrecuente, y aunque el Rituximab sí es un tratamiento comúnmente utilizado, en nuestra cohorte solo fue utilizado en 2 pacientes. Otra diferencia importante en contraste con los hallazgos en vasculitis asociadas a ANCA es que en nuestra población de ER-IgG4, solamente se encontró osteoporosis en el 5.3% de los pacientes. De igual forma esto podría deberse a que el seguimiento a un año en nuestro estudio podría no ser suficiente para identificar este efecto adverso. En dicho estudio también se reportó que la mediana de la dosis acumulada de prednisona al año fue de 4970 mg, lo cual fue menor a la encontrado en nuestro estudio, que fue de 5606 mg. (17)

En cuanto a pacientes con ER-IgG4, solamente un estudio previo a descrito las diferentes toxicidades por glucocorticoides. Shirskashi y cols, analizó a 166 pacientes con ER-IgG4 de 12 hospitales de Japón. Se encontró que los principales efectos adversos fueron diabetes mellitus inducida por glucocorticoides (27%), dislipidemia (17.8%), osteoporosis (9.9%), hipertensión (6.6%), infecciones (3.9%), cataratas (3.9%), glaucoma (2%), insomnio (1.3%), psicosis (1.3%) y fracturas (0.7%). (19) En nuestro estudio encontramos también que la diabetes inducida por glucocorticoides fue de los efectos adversos más frecuentes, sin embargo, con menor frecuencia. Toxicidades como hipertensión, infecciones e insomnio tuvieron frecuencias similares. Cabe destacar que en el estudio de Shirskashi y cols, la frecuencia de infecciones tuvo un porcentaje similar al de nuestra cohorte. (18)

En nuestro estudio pudimos analizar si existían diferencias en cuanto al fenotipo clínico de la enfermedad. Previamente un estudio en una cohorte italiana había reportado que los pacientes del fenotipo limitado a cabeza y cuello tenían una dosis acumulada mayor a la de otros fenotipos, lo que podría indicar que se trataba de un fenotipo con mayor dificultad para el tratamiento. (19) En nuestra cohorte no encontramos diferencias significativas al respecto. Esto implica que, independientemente de cómo se manifieste inicialmente la enfermedad en un paciente, la exposición a glucocorticoides conlleva riesgos uniformes.

Uno de los hallazgos más relevantes de este estudio es que en aquellos pacientes con mayor dosis acumulada y exposición a glucocorticoides, la prevalencia de toxicidades fue mayor, además de que estas dos variables de exposición a glucocorticoides correlacionaron positivamente con el número de toxicidades. Lo anterior no era inesperado, ya que ha sido ampliamente descrito en otras enfermedades autoinmunes que los efectos adversos por glucocorticoides son dosis y exposición dependientes. (20, 21, 22)

Una de las limitaciones importantes de este estudio es que algunos pacientes no se sometieron a evaluaciones oftalmológicas, dermatológicas y densitometría ósea. Lo anterior podría explicar la baja prevalencia de algunas toxicidades relacionadas con los glucocorticoides. Además, debido a su carácter retrospectivo, no pudimos calcular y analizar el índice de toxicidad de glucocorticoides. Finalmente, algunos fenotipos que son poco frecuentes en población hispana (e.g. retroperitoneal/aórtico) estuvieron poco representados en esta cohorte.

CONCLUSIONES.

La frecuencia de toxicidad por glucocorticoides en pacientes con ER-IgG4 es alta, incluso a corto plazo. Las toxicidades más frecuentes fueron las endocrinológicas/metabólicas. La frecuencia y tipos de toxicidad no varían de acuerdo al fenotipo clínico de la enfermedad. A mayor exposición a los glucocorticoides (dosis y tiempo) existe un mayor riesgo de toxicidad.

REFERENCIAS

1. Mahajan, V. S., Mattoo, H., Deshpande, V., Pillai, S. S., & Stone, J. H. (2014). IgG4-related disease. *Annual review of pathology*, 9, 315–347.
2. Wallwork, R., Perugino, C. A., Fu, X., Harkness, T., Zhang, Y., Choi, H. K., Stone, J. H., & Wallace, Z. S. (2021). The association of smoking with immunoglobulin G4-related disease: a case-control study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(11), 5310–5317.
3. Shirakashi, M., Yoshifuji, H., Kodama, Y., Chiba, T., Yamamoto, M., Takahashi, H., Uchida, K., Okazaki, K., Ito, T., Kawa, S., Yamada, K., Kawano, M., Hirata, S., Tanaka, Y., Moriyama, M., Nakamura, S., Kamisawa, T., Matsui, S., Tsuboi, H., Sumida, T. Mimori, T. (2018). Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Scientific reports*, 8(1), 102-162.
4. Martín-Nares, E., Baenas, D. F., Cuellar Gutiérrez, M. C., Hernández-Molina, G., Ortiz, A. C., Neira, O., Gutiérrez, M. A., Calvo, R., Saad, E. J., Elgueta Pinochet, S., Gallo, J., Herrera Moya, A., Mansilla Aravena, B. A., Crespo Espíndola, M. E., Cairolí, E., Bertoli, A. M., Córdoba, M., Wurmman Kiblisky, P., Basualdo Arancibia, W. J., Badilla Piñeiro, M. N., Paira, S. (2022). Clinical and Serological Features in Latin American IgG4-Related Disease Patients Differ According to Sex, Ethnicity, and Clinical Phenotype. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 28(6), 285–292.
5. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Schleinitz N, Takahashi N, Umehara H, Zen Y, Stone JH; Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):77-87.

6. Lanzillotta, M., Campochiaro, C., Mancuso, G., Ramirez, G. A., Capurso, G., Falconi, M., Dagna, L., & Della-Torre, E. (2020). Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(9), 2435–2442.
7. Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E. D., Leigh, R., Brown, J. P., Cohen, A., & Kim, H. (2013). A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 9(1), 30.
8. Miloslavsky, E. M., Naden, R. P., Bijlsma, J. W., Brogan, P. A., Brown, E. S., Brunetta, P., Buttgereit, F., Choi, H. K., DiCaire, J. F., Gelfand, J. M., Heaney, L. G., Lightstone, L., Lu, N., Murrell, D. F., Petri, M., Rosenbaum, J. T., Saag, K. S., Urowitz, M. B., Winthrop, K. L., & Stone, J. H. (2017). Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(3), 543–546.
9. Rice, J. B., White, A. G., Scarpati, L. M., Wan, G., & Nelson, W. W. (2017). Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clinical therapeutics*, 39(11), 2216–2229.
10. Faz-Munoz, D., Martín-Nares, E., Hernández-Delgado, A., & Hernández-Molina, G. (2023). Comorbidities and causes of hospitalizations in a cohort of IgG4-related disease patients from a single center. *International journal of rheumatic diseases*, 24(18), 89.
11. Khosroshahi, A., Wallace, Z. S., Crowe, J. L., Akamizu, T., Azumi, A., Carruthers, M. N., Chari, S. T., Della-Torre, E., Frulloni, L., Goto, H., Hart, P. A., Kamisawa, T., Kawa, S., Kawano, M., Kim, M. H., Kodama, Y., Kubota, K., Lerch, M. M., Löhr, M., Masaki, Y., ... Second International Symposium on IgG4-Related Disease (2015). International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(7), 1688–1699.

12. Omar, D., Chen, Y., Cong, Y., & Dong, L. (2020). Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(4), 718–726.
13. Fukui, S., Nakai, T., Kawaai, S., Ikeda, Y., Suda, M., Nomura, A., Tamaki, H., Kishimoto, M., Ohde, S., & Okada, M. (2022). Advantages of an alternate-day glucocorticoid treatment strategy for the treatment of IgG4-related disease: A preliminary retrospective cohort study. *Medicine*, 101(39), e30932.
14. Khosroshahi, A., Carruthers, M. N., Deshpande, V., Unizony, S., Bloch, D. B., & Stone, J. H. (2012). Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine*, 91(1), 57–66.
15. Zhang W., Stone J.H. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e55–e66.
16. Rice, J. B., White, A. G., Scarpati, L. M., Wan, G., & Nelson, W. W. (2017). Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clinical therapeutics*, 39(11), 2216–2229.
17. Floyd, L., Morris, A., Joshi, M., & Dhaygude, A. (2021). Glucocorticoid Therapy in ANCA Vasculitis: Using the Glucocorticoid Toxicity Index as an Outcome Measure. *Kidney360*, 2(6), 1002–1010.
18. Shirakashi, M., Yoshifuji, H., Kodama, Y., Chiba, T., Yamamoto, M., Takahashi, H., Uchida, K., Okazaki, K., Ito, T., Kawa, S., Yamada, K., Kawano, M., Hirata, S., Tanaka, Y., Moriyama, M., Nakamura, S., Kamisawa, T., Matsui, S., Tsuboi, H., Sumida, T., ... Mimori, T. (2018). Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Scientific reports*, 8(1), 10262.
19. Lanzillotta, M., Campochiaro, C., Mancuso, G., Ramirez, G. A., Capurso, G., Falconi, M., Dagna, L., & Della-Torre, E. (2020). Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(9), 2435–2442.

20. Pujades-Rodriguez, M., Morgan, A. W., Cubbon, R. M., & Wu, J. (2020). Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS medicine*, 17(12), e1003432.
21. Ugarte-Gil, M. F., Mak, A., Leong, J., Dharmadhikari, B., Kow, N. Y., Reátegui-Sokolova, C., Elera-Fitzcarrald, C., Aranow, C., Arnaud, L., Askanase, A. D., Bae, S. C., Bernatsky, S., Bruce, I. N., Buyon, J., Costedoat-Chalumeau, N., Dooley, M. A., Fortin, P. R., Ginzler, E. M., Gladman, D. D., Hanly, J., ... Alarcon, G. S. (2021). Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: a systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus science & medicine*, 8(1), e000590.
22. So, H., Lam, T. O., Meng, H., Lam, S. H. M., & Tam, L. S. (2023). Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*, ard-2023-224185.
23. Wallace, Z. S., Zhang, Y., Perugino, C. A., Naden, R., Choi, H. K., Stone, J. H., & ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee (2019). Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(3), 406–412