



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

19
11227

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO EN EL
CONTEXTO DE FIEBRE DE ORIGEN OCULTO:
¿DIAGNOSTICO POR EXCLUSION?

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

[Handwritten signature]
GRADO DE POSGRADO
EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

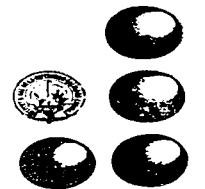
DR. JOSE CARLOS CRISPIN ACUÑA

PROFESOR DEL CURSO: DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
REVISOR DE TESIS DR. JORGE ALCOCER VARELA

[Handwritten signature]

CIUDAD DE MEXICO, 2003.

IMPRESA
FALLA DE [illegible]



INCMNSZ



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO EN EL CONTEXTO DE FIEBRE DE

ORIGEN OCULTO: ¿DIAGNÓSTICO POR EXCLUSIÓN?



INCIMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. JOSÉ CARLOS CRISPIN ACUÑA

PROFESOR DEL CURSO: DR. ALFONSO GULIAS HERRERO.

REVISOR DE TESIS: DR. JORGE ALCOCER VARELA

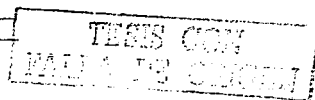
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: José Carlos Crispin Acuña

FECHA: 2-X-03

FIRMA: [Handwritten Signature]

CIUDAD DE MÉXICO, 2003.



DEDICATORIA

A ti, inconspicuo amigo del ego y de la curiosidad, a quien la ansiedad sometió y obligó a
asomarse a esta, antes blanca, hoja de papel.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

- ❖ A las dos grandes y aforadas ausencias que me han impulsado en esta vida: la de mi padre y la de Dios.
- ❖ A mi madre, la incansable.
- ❖ A Enrique Beascochea, padre tras bambalinas.
- ❖ A Leticia, silenciosa.
- ❖ A Débora, almohada, escuela, corona.
- ❖ A mis grandes y queridos maestros Jorge Alcocer, Armando Pérez, Efraín Díaz Jouanen, Donato Alarcón Segovia.
- ❖ A todas esas paredes que tercas se interponen en el camino dando forma al sendero.

FINTE COM
FALLA DE ORIGENI

ÍNDICE

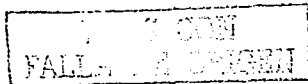
| | |
|--------------------------|----|
| Introducción y objetivos | 5 |
| Pacientes y Métodos | 7 |
| Resultados | 9 |
| Discusión | 16 |
| Conclusiones | 21 |
| Referencias | 22 |
| Figura y Tablas | 24 |

TESIS CON
FALLA DE CUBRIM

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es un padecimiento inflamatorio crónico de causa desconocida. Desde su primera descripción, en 1971, se han detallado las características clínicas y de laboratorio de aproximadamente 300 pacientes en todo el mundo.^{1,2} Clínicamente semeja a su contraparte pediátrica: los pacientes sufren fiebre alta en agujas, artralgias o artritis, exantema máculo-papular evanescente, adenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, serositis y dolor faríngeo. En los exámenes de laboratorio es común encontrar leucocitosis a expensas de neutrófilos, elevación en la velocidad de sedimentación globular e incremento discreto en las enzimas hepáticas. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son típicamente negativos.^{3,4}

La ESA no es común. Se ha estimado que su prevalencia es menor a 1 por 100,000 habitantes; asimismo, se calcula que su incidencia anual es cercana a 10 casos por millón de habitantes.⁵⁻⁷ No se conoce la cifra en población mexicana. El hecho de que sea un padecimiento poco frecuente, aunado a lo ambiguo de sus manifestaciones clínicas y a la ausencia de marcadores serológicos específicos, hace que el diagnóstico sea difícil.

La fiebre alta es probablemente una de las manifestaciones más frecuentes de la ESA. Esa razón, sumada a lo anteriormente descrito, favorece que los enfermos se presenten comúnmente con un cuadro de fiebre de origen oculto (FOO). El paciente con FOO representa en sí un complejo problema diagnóstico ya que la lista de enfermedades asociadas es larga.⁸ Requieren de un extenso estudio que implica una gran cantidad de exámenes de laboratorio y gabinete que son costosos y en ocasiones invasivos.⁹ Cuando el paciente con ESA se presenta como FOO, el cuadro se confunde fácilmente con otras condiciones como linfoma o infecciones crónicas. Por esta razón, en la práctica cotidiana, la ESA se considera un diagnóstico de exclusión al que se llega tras un largo proceso de estudio.



La inherente dificultad que su diagnóstico implica se refleja en el hecho de que se han diseñado siete grupos de criterios de clasificación para su definición.¹⁰⁻¹⁶ En 1996 Masson y colaboradores publicaron un trabajo que comparaba los seis criterios existentes hasta entonces.¹⁷ En dicho estudio, los criterios de Yamaguchi fueron los más sensibles.¹⁵ Sin embargo, éstos requieren de la exclusión de una extensa lista de enfermedades infecciosas, neoplásicas y reumatológicas (Tabla 1). Recientemente, Fautrel y colaboradores propusieron nuevos criterios de clasificación que consideran la ferritina glucosilada como un criterio mayor (Tabla 2). Según su estudio, son los más certeros: su sensibilidad es de 80% y su especificidad del 98.5%.¹⁶

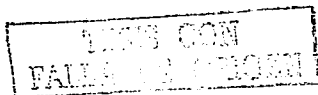
A pesar de lo anterior, en la práctica, el diagnóstico de ESA se establece tras la exclusión de una larga lista de diagnósticos diferenciales. El hecho de que una enfermedad se considere el diagnóstico de exclusión de un síndrome tan complejo como FOO, en el que hasta en el 30% de los casos no se establece un diagnóstico etiológico, hace que el concepto de la enfermedad como entidad particular, aparte de las demás, se contamine conceptualmente. Si la ESA es en realidad un padecimiento definido, éste debiera distinguirse de otros en base a sus características clínicas, de laboratorio y de gabinete. Una enfermedad no puede definirse como la ausencia de otras similares. Esa es a la vez la esencia del presente trabajo y la pregunta que pretende responder: ¿Se puede diagnosticar ESA en un paciente que tenga un cuadro clínico particular? Si es así, ¿qué características debe reunir?, y ¿cuáles son las enfermedades que deben descartarse antes de considerarlo portador de la mentada entidad?

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES Y MÉTODOS

Localización de expedientes. Se realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles. Se localizaron los expedientes de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de ingreso *fiebre* entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre del 2001. No se utilizó para la búsqueda el término *fiebre de origen oculto* por lo ambiguo del término y porque no está codificado como tal en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) que utiliza el archivo del INCMNSZ para clasificar los expedientes. Se obtuvo un listado de 2104 expedientes. Se escogieron al azar 1000 expedientes para su revisión. De manera paralela se solicitaron los expedientes de los pacientes hospitalizados durante el mismo periodo que tuvieran como diagnóstico de egreso *enfermedad de Still del adulto*. Se obtuvieron 32 expedientes. Se revisaron los expedientes con diagnóstico de *fiebre* con el fin de identificar a los pacientes que tuvieran FOO. Ésta se definió según Petersdorf y Beeson, i.e. un padecimiento de al menos 3 semanas de evolución caracterizado por elevaciones térmicas mayores a 38.3°C (temperatura axilar) en al menos 3 determinaciones, sin un diagnóstico establecido tras una semana de hospitalización.¹⁶ Se identificaron 135 expedientes (sin contar a los pacientes con ESA hospitalizados con diagnóstico inicial de fiebre). De los 32 expediente de pacientes con ESA se obtuvieron 26. Veintidós de ellos (81%) cumplían criterios para FOO.

Diagnósticos. Para la clasificación de los pacientes, se tomó en cuenta el diagnóstico al que llegó el equipo médico encargado de cada paciente. El diagnóstico de las enfermedades infecciosas se sustentó con cultivos. El de las neoplasias con evidencia histológica. El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes fue realizado por reumatólogos. ESA se diagnosticó tras excluir otras enfermedades infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, en aquellos pacientes con un cuadro clínico compatible. Los pacientes en quienes no se realizó un diagnóstico etiológico después de un vasto estudio constituyeron el grupo de pacientes sin diagnóstico.



Base de datos. Se vació la información de 161 expedientes en una base de datos diseñada *ad hoc* a partir de 40 variables (Tabla 3). De acuerdo al diagnóstico establecido al final de la hospitalización, se dividió a los pacientes en cinco categorías (Tabla 4): I. Enfermedades Infecciosas; II. Enfermedades Neoplásicas; III. Enfermedades Autoinmunes; IV. Pacientes Sin Diagnóstico; V. Enfermedad de Still del Adulto. Se realizó un análisis considerando a los pacientes según la categoría a la cual pertenecía su diagnóstico. Asimismo, se identificaron las entidades más frecuentes de cada categoría (tuberculosis, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, lupus eritematoso generalizado y enfermedad de Still del adulto) y se realizó un análisis en base a estos subgrupos.

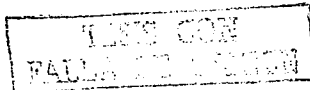
Análisis estadístico. Las diferencias en las características basales entre los grupos de pacientes se evaluaron con análisis de varianza (ANOVA). Se calcularon razones de Momios (RM) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) con análisis de regresión logística múltiple, para estimar el riesgo relativo que tenían los pacientes con ESA de presentar las características clínicas elegidas en comparación con los pacientes con otros diagnósticos. Los puntos de corte para leucocitosis, neutrofilia y para la escala de diagnóstico clínico se calcularon con curvas ROC. Usamos el programa SPSS versión 10.1.0 para el análisis estadístico.

ESTADÍSTICAS CON
ORIGEN

RESULTADOS

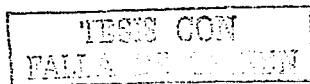
Distribución de pacientes según categoría y entidad. De los 161 pacientes incluidos en el estudio, 30 se clasificaron en la categoría de enfermedades infecciosas (18.6%), 39 en la de neoplasias (24.2%) y 43 en la de autoinmunes (26.7%). Veintitrés de ellos egresaron sin diagnóstico (14.2%) y a 26 se les diagnosticó ESA (16.1%). La categoría de enfermedades infecciosas estuvo constituida por abscesos (absceso intra-abdominal [1], biloma [1], diverticulitis abscedada [1] y pielonefritis xantogranulomatosa [1]), bacteremias (*Enterococcus sp.* [1], *Candida sp.* [1], *Salmonella tify* [2] y *Salmonella sp.* [2]), endocarditis y tuberculosis (ganglionar [5], hepática [2], miliar [3], peritoneal [1], pleuro-pulmonar [1], pulmonar [1]). En la categoría de neoplasias se incluyeron 2 pacientes con neoplasias sólidas (uno con cáncer gástrico y uno con adenocarcinoma renal de células claras), 18 pacientes con enfermedad de Hodgkin, 18 pacientes con linfoma no Hodgkin y un paciente con leucemia aguda. La categoría más numerosa fue la que agrupó a las enfermedades autoinmunes. Ésta se conformó de un paciente con artritis reumatoide, uno con cirrosis biliar primaria, dos con enfermedad mixta del tejido conectivo, dos con espondiloartropatía, uno con enfermedad humana por adyuvantes, dos con fiebre familiar del Mediterráneo, dos con hepatitis autoinmune, uno con policondritis recurrente, cuatro con polimialgia reumática, uno con síndrome de Sjögren primario, uno con sarcoidosis y 25 con lupus eritematoso generalizado. Esta información se resume en la Figura 1 y en la Tabla 4.

Características demográficas y generales. Cuando los pacientes se clasificaron de acuerdo a categoría diagnóstica, las edades promedio \pm desviación estándar (DE) de cada grupo fueron: 42.9 ± 19.1 para el grupo de enfermedades infecciosas, 42.1 ± 18.5 para el de neoplasias, 40.8 ± 17.4 para el de enfermedades autoinmunes, 33.5 ± 15.7 para el grupo de pacientes sin diagnóstico y 28.5 ± 12.8 para los pacientes con ESA. Como se muestra en la Tabla 5, el promedio de edad de los pacientes con ESA fue significativamente menor al de los pacientes con infecciones, neoplasias y



enfermedades autoinmunes ($P < 0.01$). La distribución de género de los pacientes de las categorías infecciones, neoplasias y ESA fue similar, con un ligero predominio de hombres (63%, 54% y 58%, respectivamente). En el grupo de enfermedades autoinmunes predominaron las mujeres (70%). En el de pacientes sin diagnóstico la distribución de géneros fue similar (52% de pacientes de sexo femenino). El tiempo de evolución (meses) de los pacientes antes de su internamiento fue de 5.0 ± 7.9 para los pacientes con infecciones, 10.4 ± 9.5 para aquellos con neoplasias, 17.8 ± 31.9 para los de enfermedades autoinmunes, 10.3 ± 23.3 para los del grupo sin diagnóstico y de 16.6 ± 30.5 para los pacientes con ESA. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 5). En general, los pacientes requirieron de hospitalizaciones prolongadas. El promedio y la mediana de los días que transcurrieron entre el ingreso del paciente y el establecimiento de un diagnóstico se muestran en la Tabla 5. Las medianas de estos lapsos fueron de 10 días para los pacientes con enfermedades infecciosas; 12 para aquellos con enfermedades neoplásicas, 10 para los pacientes con enfermedades autoinmunes y 14.5 para los pacientes sin diagnóstico. La mediana de días de hospitalización para los pacientes con ESA fue de 10.5. El tiempo de seguimiento de los pacientes en el Instituto, una vez dados de alta, se muestra en la Tabla 5. Los periodos de seguimiento fueron variables, siendo desde 16.1 ± 17 meses para los pacientes sin diagnóstico hasta de 49.3 ± 40.8 meses para los pacientes con enfermedades autoinmunes. El tiempo de seguimiento de los pacientes con ESA fue de 39.6 ± 31 meses.

Frecuencia de Manifestaciones clínicas de acuerdo a la categoría diagnóstica. Se cuantificó la frecuencia con la que los pacientes presentaron diferentes manifestaciones clínicas en el periodo comprendido entre el inicio de su enfermedad y la hospitalización. Las manifestaciones articulares (artralgias y artritis) fueron significativamente más comunes en los pacientes con ESA y con enfermedades autoinmunes que en los pacientes de otros grupos ($P < 0.05$). Llama la atención que el 70% de los pacientes del grupo sin diagnóstico reportaron artralgias. Con el fin de investigar si la



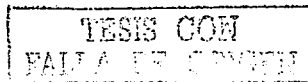
magnitud de la fiebre se asocia a alguna patología en particular, se registró la temperatura más alta de cada paciente durante su hospitalización. Como se observa en la Tabla 6, los promedios de temperaturas fueron altos, siendo todos mayores a 39 grados centígrados, sin importar la enfermedad subyacente. Aunque en apariencia inespecíficos, el dolor faríngeo y el exantema se presentaron significativamente más en pacientes con ESA que en aquellos con otras entidades ($P<0.01$). Asimismo, los pacientes con ESA presentaron con más frecuencia mialgias que aquellos con enfermedades infecciosas, neoplásicas y autoinmunes ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.05$, respectivamente). La pérdida de peso fue un síntoma común, presente en la mayoría de los pacientes, sin importar la enfermedad de base; sin embargo, los pacientes con enfermedades neoplásicas lo presentaron en mayor frecuencia que los portadores de ESA (85% vs. 58%, $P<0.05$). La adenopatía fue un signo que se asoció predominantemente a enfermedades neoplásicas, pero que estuvo presente en aproximadamente la mitad de los pacientes de las demás entidades. La esplenomegalia fue más común en los pacientes con enfermedades neoplásicas y con ESA. Por otro lado, la hepatomegalia se comportó como un hallazgo inespecífico, distribuido por igual en todas las entidades. La pleuritis y la pericarditis se comportaron en forma inesperada en los pacientes con ESA: aun cuando no fueron manifestaciones comunes (19%), su frecuencia fue mayor que en otras entidades, pero lo más llamativo fue que en todos los pacientes se presentaron juntas, esto es, los pacientes con ESA que las presentaron, lo hicieron en forma simultánea. Esta información se resume en la Tabla 6.

Exámenes de laboratorio en pacientes agrupados según categoría diagnóstica. El promedio de la cifras de hemoglobina se encontró discretamente baja en los pacientes de todos los grupos, sin que existiese una diferencia entre ellos. Los promedios de leucocitos totales y de neutrófilos totales no difirieron entre los pacientes de los cuatro primeros grupos; sin embargo, ambos parámetros se observaron elevados en los pacientes con ESA. Esta diferencia fue estadísticamente significativa

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

($P < 0.001$). El promedio de la cuenta de eosinófilos fue normal en todos los pacientes (no se muestran los datos). Los promedios de las cuentas de linfocitos totales no difirieron entre los diferentes grupos; en todos se observó una clara tendencia hacia la linfopenia. El promedio de las cuentas de plaquetas de los pacientes con ESA fue mayor que en los pacientes con otras enfermedades ($P < 0.05$). En todos los grupos hubo pacientes con elevaciones en las transaminasas (*vide infra*). Esto se reflejó en los promedios de éstas que, sin embargo no difirieron entre los pacientes con enfermedades infecciosas, neoplásicas, autoinmunes y con ESA. El promedio de las determinaciones de albúmina fue menor al límite inferior normal en todos los grupos. No obstante, esta disminución fue más evidente en los pacientes con enfermedades neoplásicas, autoinmunes y con ESA. La DHL tuvo un comportamiento muy variable. Pacientes de todos los grupos mostraron elevaciones séricas de esta enzima. El promedio tendió a ser mayor en los pacientes con enfermedades neoplásicas y ESA. Esta información se resume en la Tabla 7.

Tres cuartas partes de los pacientes con ESA, enfermedades neoplásicas y autoinmunes tuvieron anemia, a diferencia de los pacientes con enfermedades infecciosas y aquellos sin diagnóstico definido en quienes se encontró anemia en la mitad de los casos. Se encontraron leucocitosis (definida como más de 10500 leucocitos/ μ L) y neutrofilia (más de 9500 neutrófilos/ μ L) en el 85% de los pacientes con ESA. La frecuencia de estas anomalías fue más baja (19 a 48% y 12 a 27%, respectivamente) en los otros grupos ($P < 0.001$). La linfopenia fue un hallazgo común e inespecífico, presente en alrededor de la mitad de los pacientes de todos los grupos. En todos los grupos, excepto en el de ESA, hubo pacientes con trombocitopenia (12 a 16%). La trombocitosis fue más común en los pacientes con enfermedades infecciosas, autoinmunes y con ESA (20%, 26% y 27%, respectivamente). La transaminasemia, definida como incremento en el nivel sérico de una o ambas enzimas hepáticas (AST, ALT), fue un hallazgo común, presente en cerca del cuarenta por ciento de los pacientes de todos los grupos. Aunque la hipoalbuminemia fue una alteración reiterada,



fue más común en los pacientes con enfermedades neoplásicas, autoinmunes y con ESA; en este último grupo se encontró en todos los pacientes. Los pacientes con enfermedades infecciosas, autoinmunes y con ESA fueron los que con más frecuencia presentaron hiperglobulinemia. No obstante, esta diferencia no fue significativa. La elevación de DHL fue discretamente más común en los pacientes con ESA. Una vez más, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Estos resultados se presentan en la Tabla 8.

Características demográficas y generales de acuerdo a la entidad específica. Con el fin de comparar grupos más homogéneos, escogimos a los pacientes con los diagnósticos más frecuentes. Así, analizamos por separado a los pacientes con tuberculosis (13), linfoma no Hodgkin (18, LNH), enfermedad de Hodgkin (18, EH), lupus eritematoso generalizado (25, LEG) y ESA (26). Las características generales de estos pacientes se ilustran en la Tabla 9. El promedio de edad de los pacientes con ESA fue significativamente menor al de los pacientes con las otras enfermedades ($P<0.05$). En el grupo de LEG predominaron los pacientes de género femenino ($P<0.01$); en los otros grupos la distribución de sexos fue similar. El tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes con tuberculosis fue significativamente menor al de los demás grupos ($P<0.05$). No hubo diferencias significativas ni en los días de hospitalización, ni en los meses de seguimiento, entre los pacientes de los diferentes grupos de estudio.

Frecuencia de manifestaciones clínicas en pacientes agrupados de acuerdo a entidad específica. Al compararlos con los pacientes con tuberculosis, LNH y EH, los pacientes con enfermedad de Still presentaron con más frecuencia artralgias ($P<0.05$), artritis ($P<0.001$), dolor faríngeo ($P<0.001$) y exantema ($P<0.01$). La magnitud de la fiebre fue menor en los pacientes con EH y tuberculosis que en los del grupo de ESA ($P<0.05$). Los pacientes con ESA tuvieron con mayor frecuencia dolor faríngeo ($P<0.05$), exantema ($P<0.001$) y esplenomegalia ($P<0.05$), que los pacientes con LEG. Estos resultados se muestran en la Tabla 10.

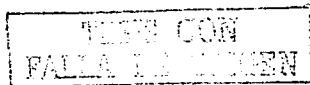
TESTE COM
FALLA IN COMENT

Exámenes de laboratorio en pacientes agrupados según entidad específica. Las principales diferencias se observaron en las cuentas de leucocitos y neutrófilos totales, donde los pacientes con ESA mostraron un incremento estadísticamente significativo en comparación de los pacientes con otras enfermedades ($P < 0.001$). Esta diferencia estuvo presente tanto al analizar los datos en forma de promedio de leucocitos y neutrófilos, como al considerar el porcentaje de pacientes con leucocitosis y neutrofilia en cada grupo (Tablas 11 y 12). La trombocitosis y la hiperglobulinemia fueron más comunes en los pacientes con tuberculosis y con ESA; la magnitud de la primera fue mayor en los pacientes con ESA. La elevación de DHL se observó con mayor frecuencia en los pacientes con LNH y ESA. Estos resultados se presentan en las Tablas 11 y 12.

Análisis univariado de características clínicas y de laboratorio. En la Tabla 13 se muestra el resultado del análisis univariado de las variables clínicas y de laboratorio asociadas con la presencia de la ESA. Las que mostraron una mayor fuerza de asociación con la presencia de ESA fueron neutrofilia (RM 28, IC 95% 9 - 90), exantema (RM 18, IC 95% 6 - 52), artritis (RM 18, IC 95% 5 - 62), leucocitosis (RM 15, IC 95% 5 - 48), dolor faríngeo (RM 10, IC 95% 4 - 26) y artralgias (RM 8, IC 95% 2 - 36).

Análisis multivariado de características clínicas y de laboratorio. En la Tabla 14 se presenta el resultado de dicho análisis. Las variables que no perdieron fuerza de asociación al hacer el análisis multivariado fueron neutrofilia (RM 18, IC 95% 3 - 93), artritis (RM 8, IC 95% 1 - 49), dolor faríngeo (RM 7, IC 95% 1 - 30) y esplenomegalia (RM 5, IC 95% 1 - 26).

Escala para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Still del adulto en pacientes con FOO. A partir de los resultados del análisis multivariado, se construyó una escala con puntaje diferencial para cada una de las manifestaciones más fuertemente asociadas al diagnóstico de ESA (Tabla 15). El valor de los puntos asignados a cada variable se obtuvo de la razón de Momios obtenida en el



análisis multivariado. El puntaje máximo en la escala fue de 45. Se calculó el punto de corte con curvas ROC con miras a obtener una alta especificidad. Este se fijó como ≥ 30 puntos.

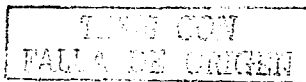
Desempeño de la escala para el diagnóstico clínico de ESA y de los criterios de Yamaguchi y de Fautrel en los pacientes con diferentes enfermedades. Se aplicaron los criterios de Yamaguchi y los de Fautrel a todos los pacientes de la base de datos con el fin de evaluar su desempeño en nuestra serie (Tablas 1 y 2). Desafortunadamente, a ninguno de los pacientes se le había medido el porcentaje de ferritina glucosilada, por lo que este parámetro (criterio mayor para Fautrel) no se consideró. Para este análisis no se tomó en cuenta el grupo de pacientes sin diagnóstico. Asimismo, se eliminaron 12 pacientes en los que faltaba información sobre alguna de las variables requeridas para la aplicación de los criterios o la escala diagnóstica. Así, se aplicaron la escala y los criterios a 127 pacientes. La tabla 16 muestra la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el negativo de los tres instrumentos diagnósticos. Aunque la sensibilidad de la escala diagnóstica fue discretamente menor a la obtenida con los criterios de Yamaguchi y de Fautrel, ésta mostró tener especificidad y valores predictivos comparables.

CON
FALLA DE OXIGEN

DISCUSIÓN

En el presente estudio comparamos las características clínicas y de laboratorio de un grupo de enfermos con ESA con las de pacientes con otras enfermedades (infecciosas, neoplásicas y autoinmunes), diagnósticos diferenciales de ESA en el contexto de FOO. Asimismo, se hicieron comparaciones entre el grupo con ESA y los enfermos con las enfermedades más representativas de cada categoría diagnóstica (tuberculosis, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y LEG). Encontramos que, aunque no existen pruebas clínicas ni de laboratorio que indiquen específicamente la presencia de ESA, es posible identificarla en base a un conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio comunes.

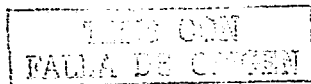
Nuestro grupo de enfermos con ESA estuvo compuesto de pacientes más jóvenes que los de otros grupos. Su edad promedio fue de 28 años. Eran pacientes cuyas enfermedades tenían en promedio 16 meses de evolución, que requirieron de periodos de hospitalización prolongados (mediana de 10.5 días). Para el diagnóstico de ESA no se utilizó ninguno de los criterios publicados, ya que ninguno ha sido validado. Se llegó al diagnóstico en forma convencional, tras la exclusión de todos los diagnósticos diferenciales pertinentes en cada caso y con la opinión de reumatólogos expertos. El 17% de ellos se sometió a laparotomía exploradora. Los pacientes se siguieron por un periodo suficientemente largo, para excluir otras enfermedades (en promedio 39.6 meses). En lo que respecta a manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio, fueron similares a los enfermos con ESA reportados en otras series. Aquejaron fiebre (100%), artralgias y artritis (92 y 88%), dolor faríngeo (65%), exantema evanescente (54%), mialgias (61%), pérdida de peso (58%), adenopatía (54%), hepatomegalia y esplenomegalia (38 y 46%) y pleuro-pericarditis (19%). En los exámenes de laboratorio tuvieron frecuentemente leucocitosis (85%), neutrofilia (85%), anemia (73%), elevación de DHL (76%), e hipoalbuminemia (100%). Otras alteraciones como linfopenia (48%),



hiperglobulinemia (44%), trombocitosis (27%) y alteraciones en la pruebas de función hepática (35%), fueron menos comunes.

El análisis univariado permitió identificar las variables asociadas a ESA (Tabla 13) y medir su fuerza de asociación. Cuando se aplicó el modelo multivariado, las variables que mantuvieron la fuerza de asociación fueron artritis, dolor faríngeo, exantema evanescente, esplenomegalia y neutrofilia (Tabla 14). Con esos datos se construyó la escala diagnóstica que se ilustra en la Tabla 15. Dicha escala mostró tener un buen desempeño en el grupo estudiado, con una sensibilidad de 77%, una especificidad de 98%, y valores predictivos mayores a 90% (Tabla 16).

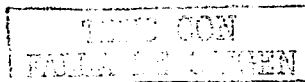
El estudio aporta información importante. En primer lugar, es la primera descripción clínica de un grupo de pacientes mexicanos con ESA: las características de nuestros enfermos no difieren de las de pacientes de otras partes del mundo. Por otro lado, es el primer trabajo que analiza un grupo de pacientes con ESA en el contexto de FOO. En este sentido, el enfoque del estudio se asemeja al escenario clínico en el cual el diagnóstico de ESA es especialmente difícil. Prácticamente todos los diagnósticos diferenciales de ESA están representados en alguno de los grupos control y se muestra que la ESA es distinguible de cada una de ellas. Finalmente, el estudio permitió diseñar la escala para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Still del Adulto. En ella se incluyeron 5 variables: artritis, exantema evanescente, dolor faríngeo, esplenomegalia y neutrofilia. La presencia de cada una de ellas tiene un valor diferente. En base a una curva ROC creada a partir de la aplicación de la escala a los pacientes del estudio, se fijó un punto de corte que permitiera una alta especificidad a costa de disminuir la sensibilidad. Así, cuando un paciente suma 30 o más puntos, las probabilidades de que no tenga ESA son muy pocas. Evidentemente habrá un porcentaje de enfermos con ESA (cerca al 20%) que no reúna los puntos necesarios y en ellos se deberá realizar el diagnóstico tras la exclusión de otras enfermedades. De esta manera, la escala se propone como un instrumento seguro, capaz de identificar aquellos pacientes con ESA en los que se



puede hacer un diagnóstico certero en bases clínicas, sin necesidad de hospitalizaciones largas y costosas, evitando la invasión del paciente.

Se han diseñado siete juegos de criterios que pretenden clasificar a los pacientes con ESA.¹⁰⁻¹⁵ Dichos estudios, sin embargo, tienen grandes limitaciones. En primer lugar, son todos estudios retrospectivos que nunca han sido validados. Por otro lado, sólo en dos de ellos (en el de Yamaguchi *et al* y en el de Fautrel *et al*) se incluyeron grupos de pacientes con otras enfermedades como controles.^{15,16} Los criterios de Yamaguchi *et al* requieren de la exclusión de los diagnósticos diferenciales principales (mononucleosis infecciosa, linfomas, poliarteritis nodosa, artritis reumatoide) antes de poder establecer el diagnóstico de ESA. Eso hace que su utilidad en la práctica sea poca, ya que descartar la presencia de un linfoma requiere de un estudio exhaustivo. Los criterios sólo serán una herramienta útil cuando tengan la capacidad de identificar tempranamente a los pacientes con ESA y evitarles el largo proceso diagnóstico al que se someten precisamente para descartar diagnósticos diferenciales. Los criterios de Fautrel *et al*, por otro lado, se construyeron a partir de un grupo de pacientes a los que se les habían solicitado dos pruebas de laboratorio (ferritina y ferritina glucosilada). Eso provoca que su grupo de pacientes tenga un sesgo muy claro y hace que los resultados obtenidos de ellos sean difícilmente aplicables en otros contextos. Por otro lado, los criterios de Fautrel contemplan la determinación de ferritina glucosilada, examen con el que no se cuenta en la gran mayoría de centros hospitalarios.

El presente estudio carece de esas limitantes ya que está hecho a partir de pacientes hospitalizados con un diagnóstico sindromático que, aunque complejo y heterogéneo, los iguala en el punto de partida. Además, se llevó a cabo justamente en el contexto en el que el diagnóstico de ESA plantea un problema serio, con múltiples diagnósticos diferenciales. Otra ventaja de la escala propuesta es que considera información sencilla y disponible en cualquier contexto y no requiere de exámenes costosos ni invasores. Además, una escala cuyo resultado es un puntaje diferencial con



un punto de corte establecido (y no una respuesta categórica: sí vs. no) es conceptualmente más cercana al razonamiento clínico y permite que la probabilidad que tiene un paciente determinado de tener ESA se pondere.

Evidentemente, el trabajo carga con las limitantes que la naturaleza retrospectiva y la dependencia en la información de expedientes clínicos le confieren. Sobra mencionar que es necesaria su validación prospectiva.

Otro aspecto del trabajo que vale la pena mencionar es que arroja información interesante concerniente a los pacientes con FOO. Así, muestra que la magnitud de la fiebre no es un parámetro que indique la presencia o ausencia de alguna enfermedad específica. Asimismo, la linfopenia es un hallazgo inespecífico presente en pacientes con enfermedades infecciosas, neoplásicas, autoinmunes, e incluso en pacientes con ESA. Otros hallazgos inespecíficos distribuidos en todos los grupos son la pérdida de peso y la elevación de DHL; la magnitud de esta última, sin embargo, es mayor en pacientes con ESA y LNH.

Es importante hacer algunos señalamientos acerca del análisis del grupo de pacientes sin diagnóstico. Se constituyó por un grupo de enfermos heterogéneo, cuya edad promedio fue de 33.5 años. El promedio de la duración de sus síntomas era menor a un año. La gran parte de las molestias que aquejaron los enfermos de este grupo fueron inespecíficas. Destaca que aunque una gran proporción de ellos tuvo artralgias (70%), sólo se encontró inflamación articular en un 30%. Esto resalta la importancia de la exploración de articulaciones y resalta el hecho de que artritis es un dato mucho más sólido y objetivo que artralgias. Los pacientes de este grupo tuvieron manifestaciones objetivas como pérdida de peso, adenopatía y hepatoesplenomegalia en un porcentaje variable. Es posible que una proporción de ellos cursara con infecciones virales que más tarde se autolimitarían. Esto es una mera suposición ya que es el grupo con el periodo de seguimiento más corto. Los hallazgos del estudio en lo que se refiere al grupo de pacientes sin

ESTE CON
FALLA DE ORIGEN

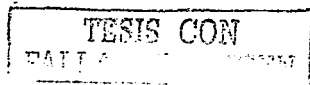
diagnóstico son congruentes con otros estudios recientemente publicados que sugieren una conducta expectante y vigilante más que invasora en aquellos pacientes con FOO en los que no se encuentre un diagnóstico después del protocolo de estudio.¹⁹

La principal interrogante que deja el presente estudio es la validez de la escala propuesta. Esto tendrá que contestarse con un estudio prospectivo en el que se aplique a pacientes que se hospitalicen con FOO. Asimismo, tendrá que superar la prueba del tiempo y la experiencia. La principal lección que deja es que la ESA es una entidad que, si bien es poco común y en apariencia clínicamente ambigua, es posible diagnosticar en la mayoría de los pacientes en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

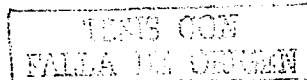
CONCLUSIONES

- La enfermedad de Still del adulto es una entidad clínica definida, distinguible de otras causas de fiebre de origen oculto.
- Sus manifestaciones más características son: fiebre, artritis, exantema evanescente, dolor faríngeo y neutrofilia.
- El diagnóstico de enfermedad de Still del adulto se puede establecer en bases clínicas sin excluir la presencia de otras enfermedades.
- El trabajo propone la escala para el diagnóstico clínico como un instrumento sencillo que permite identificar con alta especificidad a pacientes con ESA.



REFERENCIAS

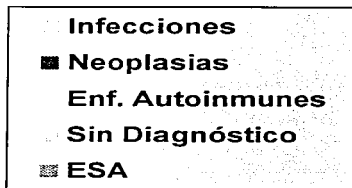
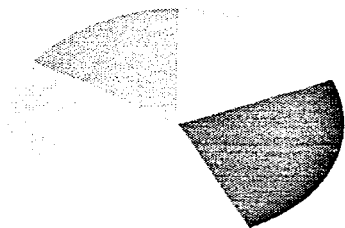
1. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-133.
2. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's Disease: Review of 228 Cases from the Literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139-1146.
3. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's Disease: Manifestations, Disease Course, and Outcome in 62 Patients. *Medicine* 1991;70:118-136.
4. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, et al. Adult Still's disease: A multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17:1058-1063.
5. van de Putte LBA, Wouters JMGW. Adult onset Still's disease. *Balliere's Clin Rheumatol* 1991;5:263-275.
6. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, Prost A. Epidemiology of adult Still's disease: Estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 587-590.
7. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: Findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997; 7: 221-225.
8. De Klein EMHA, Vandenbroucke JP, Van der Meer JWM, and The Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin. I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997;76:392-400.
9. De Klein EMHA, Van Lier HJJ, Van der Meer JWM, and The Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin. II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 1997;76:401-414.
10. Calabro JJ, Londino AV. Adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1986;13:827-828.
11. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult onset Still's disease: Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30:186-194.



12. Goldman JA, Beard MR, Casey HL. Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults: cause of polyarthritis and fever. *South Med J* 1980;73:555-563.
13. Kahn MF, Delaire M. Maladie de Still de l'adulte. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Les maladies systémiques*. Paris, Flammarion, 1991; 231-238.
14. Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987;17:39-57.
15. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-430.
16. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a New Set of Classification Criteria for Adult-Onset Still's Disease. *Medicine* 2002;81:194-200.
17. Masson C, Le Loët X, Lioté F, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:495-497.
18. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin. Report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30.
19. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:545-551.

TESIS CON
FALLA DE COMPROBACION

Figura 1. Distribución de Pacientes Según Categoría Diagnóstica



TESIS CON
FALLA DE LENGUAJE

Tabla 1. Criterios Preliminares de Clasificación de la Enfermedad de Still del Adulto, según Yamaguchi *et al* (ref. 11).¹

| | |
|--|--|
| Criterio mayor | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, por más de una semana. • Artralgias durante más de dos semanas. • Exantema típico* • Leucocitosis ($\geq 10,000/\mu\text{L}$), con $\geq 80\%$ de granulocitos |
| Criterio menor | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor faríngeo • Adenopatía y/o esplenomegalia[†] • Alteraciones hepáticas[‡] • Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos[§] |
| Exclusiones | <p>I. Infecciones (especialmente sepsis y mononucleosis infecciosa)</p> <p>II. Neoplasias (especialmente linfoma)</p> <p>III. Enfermedades Reumáticas (especialmente poliarteritis nodosa y artritis reumatoide con manifestaciones extra articulares)</p> |
| <p>Para la clasificación, el paciente debe reunir 5 o más criterios, que incluyan 2 o más criterios mayores.⁵</p> <p>Cualquier enfermedad enlistada bajo <i>Exclusiones</i> debe excluirse.</p> | |

* Erupción rosa-asalmonada macular o máculo-papular no pruriginosa que aparece durante los episodios febriles.

[†] Aparición reciente de adenopatía significativa; esplenomegalia confirmada con palpación o ultrasonido.

[‡] Elevación anormal de transaminasas y/o deshidrogenasa láctica, atribuible a daño hepático relacionado con la enfermedad y no con toxicidad o alergia a fármacos u otras causas.

[§] El factor reumatoide debe ser negativo en suero con la prueba de rutina utilizada para la detección de factor reumatoide IgM; los anticuerpos antinucleares deben ser negativos por inmunofluorescencia.

¹ Los criterios deben aplicarse en ausencia de explicaciones clínicas alternativas.

TIENE CON
FALLA DE CEMENTO

Tabla 2. Criterios de Clasificación para la Enfermedad de Still del Adulto, según Fautrel et al (ref.12).¹

| Criterio mayor | Criterio menor |
|--|---------------------------------------|
| • Fiebre en agujas $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | • Exantema máculo-papular |
| • Artralgias | • Leucocitos $\geq 10000/\mu\text{L}$ |
| • Eritema evanescente | |
| • Dolor faríngeo | |
| • Neutrófilos $\geq 80\%$ | |
| • Ferritina glucosilada $\leq 20\%$ | |

¹La enfermedad se define como 4 o más criterios mayores o 3 mayores + 2 menores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Variables Incluidas en la Base de Datos.

| Variable | Tipo | Codificación |
|---------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Número de registro | Categórica ordinal | |
| Iniciales | Categórica nominal | |
| Género | Categórica nominal | 0...femenino 1...masculino |
| Edad | Numérica discreta | Años cumplidos |
| Artralgias | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Artritis | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Fiebre | Numérica continua | Maxima temperatura registrada |
| Dolor faringeo | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Exantema típico | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Mialgias | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Pérdida de peso | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Adenopatía | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Esplenomegalía | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Hepatomegalia | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Pleuritis | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Pericarditis | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Neumonitis | Categórica nominal | 0...ausencia 1...presencia |
| Hemoglobina | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Leucocitos totales | Numérica continua | Valor al ingreso |

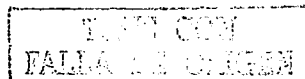


Tabla 3 (continuación). Variables Incluidas en la Base de Datos.

| | | |
|--|--------------------|--|
| Neutrófilos totales | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Linfocitos totales | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Eosinófilos totales | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Plaquetas | Numérica continua | Valor al ingreso |
| ALT | Numérica continua | Valor al ingreso |
| AST | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Albumina | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Globulinas | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Deshidrogenasa láctica | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Anticuerpos antinucleares | Categórica nominal | 0...negativos 1...positivos |
| Factor reumatoide | Categórica nominal | 0...negativo 1...positivo |
| Anti-DNA | Categórica nominal | 0...negativo 1...positivo |
| Velocidad de sedimentación globular | Categórica nominal | 0...normal 1...alta |
| Fracción C3 | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Fracción C4 | Numérica continua | Valor al ingreso |
| Tiempo de evolución | Numérica discreta | En meses, al ingreso |
| Días al diagnóstico | Numérica discreta | Lapso entre el ingreso y el diagnóstico |
| Diagnóstico | Categórica nominal | |
| Segundo diagnóstico | Categórica nominal | En caso de que el primero cambiara |
| Seguimiento | Numérica discreta | En meses, del establecimiento del diagnóstico hasta la fecha del estudio o la pérdida del paciente |
| Laparotomía exploradora | Categórica nominal | 0...no realizada 1...realizada |

1988 CON
FALLA DE IMPRESA

Tabla 4. Categorías diagnósticas y entidades específicas.

| Categoría | Entidad | Número |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Infecciones | Absceso | 4 |
| | Bacteremia | 6 |
| | Bruceosis | 4 |
| | Endocarditis | 3 |
| | Tuberculosis | 13 |
| | Subtotal | 30 |
| Neoplasias | Sólidas | 2 |
| | Enfermedad de Hodgkin | 18 |
| | Linfoma no Hodgkin | 18 |
| | Leucemia aguda | 1 |
| | Subtotal | 39 |
| Enfermedades autoinmunes | Artritis reumatoide | 1 |
| | Cirrosis biliar primaria | 1 |
| | Enfermedad mixta del tejido conectivo | 2 |
| | Espondiloartropatía | 2 |
| | Enfermedad por adyuvantes | 1 |
| | Fiebre familiar del Mediterráneo | 2 |
| | Hepatitis autoinmune | 2 |
| | Policondritis recurrente | 1 |
| | Polimialgia reumática | 4 |
| | Síndrome de Sjögren | 1 |
| | Lupus eritematoso generalizado | 25 |
| Sarcoidosis | 1 | |
| | Subtotal | 43 |
| Sin diagnóstico | | 23 |
| Enfermedad de Still del adulto | | 26 |
| Total | | 161 |

**161 CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 5. Características Demográficas y Generales.

| | Infecciones | Neoplasias | Enfermedades Autoinmunes | Sin diagnóstico | ESA | |
|----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|-----------|
| Edad | 42.9±19.1 [‡] | 42.1±18.5 [‡] | 40.8±17.4 [‡] | 33.5±15.7 | 28.5±12.8 | |
| Género (F/M) | 11/19 | 18/21 | 30/13 [‡] | 12/11 | 11/15 | |
| Meses de evolución | 5.0±7.9 | 10.4±9.5 | 17.8±31.9 | 10.3±23.3 | 16.6±30.5 | |
| Días al Dx | promedio ± DE | 16.8±17.3 | 22.5±37.0 | 16.5±32.7 | 18.4±11.7 | 23.7±42.0 |
| | mediana | 10 | 12 | 10 | 14.5 | 10.5 |
| Meses de seguimiento | 44.0±32.0 | 41.9±30.5 | 49.3±40.8 | 16.1±17.1 [‡] | 39.6±30.6 | |

[‡] P<0.05 al compararlo con enfermedad de Still del adulto (ESA).

[‡] P<0.01 al compararlo con ESA.

[†] P<0.001 al compararlo con ESA.

TRONCO CON
FALLA DE CARGEN

Tabla 6. Frecuencia de Manifestaciones clínicas de acuerdo a la categoría diagnóstica.

| | Infecciones | Neoplasias | Enfermedades Autoinmunes | Sin diagnóstico | ESA |
|---------------------|-------------|------------|--------------------------|-----------------|-----------|
| Artralgias (%) | 43† | 38† | 84 | 70† | 92 |
| Artritis (%) | 10† | 15† | 58‡ | 30† | 88 |
| Fiebre (°C) | 39.1±0.63† | 39.3±0.82 | 39.2±0.70 | 39.3±0.57 | 39.4±0.71 |
| Dolor faringeo (%) | 7† | 15† | 21† | 17† | 65 |
| Exantema (%) | 3† | 5† | 7† | 9† | 54 |
| Mialgias (%) | 24† | 26‡ | 37† | 43 | 61 |
| Pérdida de peso (%) | 53 | 85† | 72 | 56 | 58 |
| Adenopatía (%) | 34 | 90† | 44 | 39 | 54 |
| Esplenomegalia (%) | 23 | 49 | 14‡ | 30 | 46 |
| Hepatomegalia (%) | 33 | 46 | 33 | 35 | 38 |
| Pleuritis (%) | 0† | 0‡ | 21 | 4 | 19 |
| Pericarditis (%) | 0† | 0‡ | 2† | 4 | 19 |
| Neumonitis (%) | 0 | 5 | 7 | 0 | 11 |

La fiebre se expresa como la media ± DE de la máxima temperatura registrada durante la hospitalización. El resto de los resultados como porcentaje de pacientes con la manifestación mencionada.

† P<0.05 al compararlo con enfermedad de Still del adulto (ESA).

‡ P<0.01 al compararlo con ESA.

† P<0.001 al compararlo con ESA.



Tabla 7. Exámenes de Laboratorio en Pacientes Clasificados por Categoría.

| | Infecciones | Neoplasias | Enfermedades Autoinmunes | Sin diagnóstico | ESA |
|--|-------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Hemoglobina (g/dL) | 12.4±2.5 | 10.8±2.8 | 11.4±2 | 12.5±2.7 | 11.5±1.7 |
| Leucocitos (x 10³/μL) | 8.8±4.7† | 7.8±5.0† | 7.2±4.9† | 11.0±5.6† | 16.5±5.6 |
| Neutrófilos (x 10³/μL) | 5.8±4.4† | 5.3±4.4† | 5.2±3.9† | 7.9±5.2† | 14.2±5.5 |
| Linfocitos (x 10³/μL) | 1.6±0.9 | 1.3±1.2 | 1.4±1 | 2±1.7 | 1.3±0.7 |
| Plaquetas (x 10³/μL) | 318±158† | 277±174† | 315±145† | 318±180† | 424±167 |
| ALT (U/L) | 55±56 | 49±53 | 67±120 | 65±78 | 44±37 |
| AST (U/L) | 50±45 | 64±71 | 83±152 | 56±55 | 51±39 |
| Albumina (g/dL) | 3.3±0.7† | 2.8±0.6 | 2.8±0.8 | 3.2±0.8† | 2.6±0.5 |
| Globulinas (g/dL) | 4±0.9 | 3.6±1† | 4.0±0.8† | 3.9±0.9† | 4.6±1 |
| DHL (U/L) | 264±310 | 362±307 | 282±221 | 291±273 | 360±263 |
| C3 (mg/dL) | 95.3±40 | 119±21 | 81.1±45† | 114±40 | 137±54 |
| C4 (mg/dL) | 26.7±9 | 23±8 | 22±16 | 27±9 | 24±11 |

† P<0.05 al compararlo con enfermedad de Still del adulto (ESA).

‡ P<0.01 al compararlo con ESA.

§ P<0.001 al compararlo con ESA.

Los valores de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plaquetas, alanino-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), albumina, globulinas, deshidrogenasa láctica (DHL), fracción 3 del complemento (C3), fracción 4 del complemento (C4) y PPD se expresan como promedio ± DE. Los valores normales de DHL son de 109 a 197 U/L. Los valores normales de C3 son de 52.8 a 170.9 mg/dL. Los valores normales de C4 son de 12.1 a 39.5 mg/dL.

INSTITUTO
FALLA DE CURESEN

Tabla 8. Alteraciones Frecuentes en Exámenes de Laboratorio.

| | Infecciones | Neoplasias | Enfermedades Autoinmunes | Sin diagnóstico | ESA |
|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-----|
| Anemia | 53 | 68 | 62 | 48 | 73 |
| Leucopenia | 10 | 24 [†] | 35 [†] | 9 | 0 |
| Leucocitosis | 27 [†] | 22 [†] | 19 [†] | 48 [†] | 85 |
| Neutrofilia | 15 [†] | 12 [†] | 15 [†] | 27 [†] | 85 |
| Linfopenia | 37 | 59 | 50 | 26 | 48 |
| Trombocitopenia | 13 | 16 [†] | 12 | 13 | 0 |
| Trombocitosis | 20 | 8 [†] | 26 | 13 | 27 |
| Transaminasemia | 36 | 38 | 42 | 35 | 35 |
| Hipoalbuminemia | 56 [†] | 84 [†] | 81 [†] | 65 [†] | 100 |
| Hiperglobulinemia | 30 | 18 [†] | 24 | 23 | 44 |
| Elevación de DHL | 41 [†] | 65 | 56 | 48 [†] | 76 |
| Hipocomplementemia | ND | ND | 38 [†] | 20 | 6 |

[†] P<0.05 al compararlo con enfermedad de Still del adulto (ESA).

[‡] P<0.01 al compararlo con ESA.

[¶] P<0.001 al compararlo con ESA.

Los valores se expresan como el porcentaje de pacientes con la anomalía mencionada. *Anemia* se define como hemoglobina menor a 13 g/dL en pacientes de género masculino y menor a 12 g/dL en mujeres; *leucocitosis* como una cuenta de leucocitos mayor a $10.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; *neutrofilia* como una cuenta de neutrófilos mayor a $9.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; *neutropenia* como una cuenta de neutrófilos menor a $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; *linfopenia* como una cuenta de linfocitos menor a $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$; *trombocitopenia* como una cuenta de plaquetas menor a $150 \times 10^3/\mu\text{L}$; *trombocitosis* como una cuenta de plaquetas mayor a $450 \times 10^3/\mu\text{L}$; *transaminasemia* como un valor de AST mayor a 56 U/L o de ALT mayor a 59 U/L; *hipoalbuminemia* como albúmina sérica menor a 3.6 g/dL; *hiperglobulinemia* como globulinas mayores a 4.5 g/L; *elevación de DHL* como un valor de DHL mayor a 197 U/L; *hipocomplementemia* como C3 menor a 52.8 mg/dL o C4 menor a 12.1 mg/dL.



Tabla 9. Características Demográficas y Generales de los Pacientes Según Entidad Específica.

| | Tuberculosis (n=13) | EH (n=18) | LNH (n=18) | LEG (n=25) | ESA (n=26) | |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|-----------|
| Edad | 47.4±14.9 [†] | 44.3±19.0 [‡] | 40.7±18.9 [†] | 41.0±16.9 [‡] | 28.5±12.8 | |
| Género (F/M) | 6 / 7 | 6 / 12 | 12 / 6 | 20 / 5 [‡] | 11 / 15 | |
| Meses de evolución | 2.9±2.1 [†] | 10.7±8.8 | 10.7±11.0 | 23.3±40.2 | 16.6±30.5 | |
| Días al Dx | promedio ± DE | 16.7±9.5 | 14.3±8.4 | 26.7±49.6 | 19.6±42.8 | 23.7±41.9 |
| | mediana | 14 | 11.5 | 13 | 9.5 | 10.5 |
| Meses de seguimiento | 41.6±28.4 | 58.5±32.3 | 31.1±21.5 | 57.6±43.4 | 39.6±30.6 | |

[†] P<0.05 al compararlo con enfermedad de Still del adulto (ESA).

[‡] P<0.01 al compararlo con ESA.

[§] P<0.001 al compararlo con ESA.

Abreviaturas: LNH, Linfoma no Hodgkin; EH, Enfermedad de Hodgkin; LEG, Lupus eritematoso generalizado.

TEXTO CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 10. Frecuencia de Manifestaciones Clínicas de Acuerdo a Entidad Específica.

| | Tuberculosis | EH | LNH | LEG | ESA |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Artralgias (%) | 61 [†] | 33 [†] | 44 [†] | 88 | 92 |
| Artritis (%) | 8 [†] | 0 [†] | 28 [†] | 68 | 88 |
| Fiebre (°C) | 38.9 ± 0.6 [†] | 38.9 ± 0.6 [†] | 39.7 ± 0.9 | 39.3 ± 0.7 | 39.5 ± 0.70 |
| Dolor faríngeo (%) | 8 [†] | 11 [†] | 22 [‡] | 24 [†] | 65 |
| Exantema (%) | 0 [†] | 0 [†] | 11 [†] | 0 [†] | 54 |
| Mialgias (%) | 38 | 39 | 17 [‡] | 36 | 61 |
| Pérdida de peso (%) | 54 | 89 [†] | 78 | 84 [†] | 58 |
| Adenopatía (%) | 50 | 94 [‡] | 94 [‡] | 44 | 54 |
| Esplenomegalia (%) | 15 | 61 | 44 | 12 [†] | 46 |
| Hepatomegalia (%) | 31 | 72 [†] | 28 | 24 | 38 |
| Pleuritis (%) | 0 | 0 [†] | 0 [†] | 28 | 19 |
| Pericarditis (%) | 0 | 0 [†] | 0 [†] | 4 | 19 |
| Neumonitis (%) | 0 | 0 | 11 | 4 | 11 |

La fiebre se expresa como la media ± DE de la máxima temperatura registrada durante la hospitalización. El resto de los resultados como porcentaje de pacientes con la manifestación mencionada.

[†] $P < 0.05$ al compararlo con enfermedad de Still del adulto (ESA).

[‡] $P < 0.01$ al compararlo con ESA.

^{††} $P < 0.001$ al compararlo con ESA.

TRABAJO CON
FALLA DE UNIÓN

Tabla 11. Exámenes de Laboratorio en Pacientes Clasificados por Entidad Específica.

| | Tuberculosis | EH | LNH | LEG | ESA |
|-------------------------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|
| Hemoglobina (g/dL) | 12.4±2.1 | 11.5±2.8 | 10.2±2.7 | 11.4±2.1 | 11.5±1.7 |
| Leucocitos (x 10 ³ /μL) | 9.8±5.3† | 6.7±3.0† | 8.2±5.6† | 6.7±5.5† | 16.6±5.6 |
| Neutrófilos (x 10 ³ /μL) | 7.1±4.8† | 4.5±2.3† | 5.3±4.7† | 4.9±4.5† | 14.2±5.5 |
| Linfocitos (x 10 ³ /μL) | 1.5±0.8 | 1.3±1.0 | 0.9±0.5‡ | 1.3±1.0 | 1.3±0.7 |
| Plaquetas (x 10 ³ /μL) | 357±109 | 273±143§ | 235±125‡ | 295±129§ | 424±167 |
| ALT (U/L) | 34±18 | 37±37 | 64±67 | 42±39 | 44±37 |
| AST (U/L) | 39±27 | 36±40 | 94±86 | 56±43 | 51±39 |
| Albúmina (g/dL) | 3.2±0.6§ | 2.9±0.7 | 2.7±0.4 | 2.8±0.9 | 2.5±0.5 |
| Globulinas (g/dL) | 4.8±0.8 | 3.6±0.9§ | 3.7±1.1† | 3.9±0.9† | 4.6±1 |
| DHL (U/L) | 190±73† | 199±60§ | 563±359 | 267±194 | 360±264 |

† P<0.05 al compararlo con enfermedad de Stiff del adulto (ESA).

‡ P<0.01 al compararlo con ESA.

§ P<0.001 al compararlo con ESA.

Los valores de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plaquetas, alanino-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), albúmina, globulinas y deshidrogenasa láctica (DHL) se expresan como promedio ± DE. Los valores normales de DHL son de 109 a 197 U/L.

1975 CON
FALLA DE CUBIERTA

Tabla 12. Alteraciones Frecuentes en Exámenes de Laboratorio en Pacientes Clasificados Según Entidad Específica.

| | Tuberculosis | EH | LNH | LEG | ESA |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----|
| Anemia | 54 | 59 | 76 | 54 | 73 |
| Leucopenia | 0 | 23 [‡] | 29 [‡] | 44 [†] | 0 |
| Leucocitosis | 31 [†] | 12 [†] | 29 [†] | 16 [†] | 85 |
| Neutrofilia | 23 [†] | 7 [†] | 13 [†] | 9 [†] | 85 |
| Linfopenia | 46 | 57 | 67 | 59 | 48 |
| Trombocitopenia | 0 | 12 | 23 [‡] | 12 | 0 |
| Trombocitosis | 23 | 6 | 6 | 17 | 27 |
| Transaminasemia | 8 | 23 | 53 | 40 | 35 |
| Hipoalbuminemia | 58 [†] | 71 [‡] | 100 | 79 [†] | 100 |
| Hiperglobulinemia | 58 | 12 [†] | 27 | 22 | 44 |
| Elevación de DHL | 33 [†] | 47 | 88 | 56 | 76 |

[‡] P<0.05 al compararlo con enfermedad de Still del adulto (ESA).

[†] P<0.01 al compararlo con ESA.

^{††} P<0.001 al compararlo con ESA.

Los valores se expresan como porcentaje de pacientes con la anomalía mencionada. *Anemia* se define como hemoglobina menor a 13 g/dL; *leucocitosis* como una cuenta de leucocitos mayor a $10.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; *neutrofilia* como una cuenta de neutrófilos mayor a $9.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; *neutropenia* como una cuenta de neutrófilos menor a $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; *linfopenia* como una cuenta de linfocitos menor a $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$; *trombocitopenia* como una cuenta de plaquetas menor a $150 \times 10^3/\mu\text{L}$; *trombocitosis* como una cuenta de plaquetas mayor a $450 \times 10^3/\mu\text{L}$; *transaminasemia* como un valor de AST mayor a 56 U/L o de ALT mayor a 69 U/L; *hipoalbuminemia* como albúmina sérica menor a 3.6 g/dL; *hiperglobulinemia* como globulinas mayores a 4.5 g/L; *elevación de DHL* como un valor de DHL mayor a 197 U/L.

LEER CON
FALLA DE ORIGEN!

Tabla 13. Análisis univariado de características clínicas y de laboratorio en pacientes con ESA y pacientes control.

| | Otras (%) | Still (%) | Razón de Momios (IC 95%) | P |
|-------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|
| Artralgias | 59 | 92 | 8.2 (1.8 – 36.3) | 0.001 |
| Artritis | 30 | 88 | 17.6 (5.0 – 61.8) | <0.001 |
| Dolor Faringeo | 16 | 65 | 10.2 (4.0 – 25.8) | <0.001 |
| Exantema | 6 | 54 | 18.3 (6.4 – 52.5) | <0.001 |
| Mialgias | 32 | 61 | 3.4 (1.4 – 8.1) | 0.004 |
| Esplenomegalia | 29 | 46 | 2.1 (0.9 – 5.0) | 0.083 |
| Leucocitosis | 26 | 85 | 15.4 (4.9 – 47.8) | <0.001 |
| Leucopenia | 22 | 0 | 0.1 (0.02 – 1.1) | 0.032 |
| Neutrofilia | 16 | 85 | 28.0 (8.7 – 90.2) | <0.001 |
| Trombocitopenia | 14 | 0 | 0.2 (0.03 – 1.9) | 0.161 |
| Trombocitosis | 17 | 27 | 1.7 (0.6 – 4.6) | 0.259 |
| Hipoalbuminemia | 74 | 100 | 8.6 (1.1 – 65.9) | 0.015 |
| Hiperglobulinemia | 24 | 44 | 2.5 (1.0 – 6.2) | 0.036 |
| Elevación de DHL | 54 | 76 | 2.7 (1.0 – 7.2) | 0.043 |

Los valores se expresan como porcentaje de pacientes con la anomalía mencionada. *Leucocitosis* se definió como una cuenta de leucocitos mayor a $10.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; leucopenia como una cuenta de leucocitos menor a $4 \times 10^3/\mu\text{L}$; *neutrofilia* como una cuenta de neutrófilos mayor a $9.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; *trombocitopenia* como una cuenta de plaquetas menor a $150 \times 10^3/\mu\text{L}$; *trombocitosis* como una cuenta de plaquetas mayor a $450 \times 10^3/\mu\text{L}$; *hiperglobulinemia* como globulinas mayores a 4.5 g/L; *elevación de DHL* como un valor de DHL mayor a 197 U/L.



Tabla 14. Análisis multivariado de características clínicas y de laboratorio en pacientes con ESA y pacientes control.

| | Razón de Momios | Intervalos de Confianza 95% | P |
|-----------------------|------------------------|------------------------------------|--------------|
| Artritis | 8.6 | 1.53 – 49.14 | 0.014 |
| Dolor Faringeo | 6.9 | 1.59 – 30.23 | 0.010 |
| Exantema | 4.7 | 0.92 – 24.0 | 0.063 |
| Esplenomegalia | 5.4 | 1.09 – 26.73 | 0.039 |
| Neutrofilia | 18.1 | 3.51 – 93.63 | 0.001 |

TESIS CON
FALLA DE CUBRIL

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 15. Escala para el Diagnóstico Clínico de ESA en Pacientes con FOO.

| Criterio | Definición | Puntaje |
|----------------------|---|----------------|
| Artritis | Presencia de sinovitis. | 10 |
| Dolor faríngeo | Durante el cuadro actual | 7 |
| Exantema evanescente | Erupción rosa-asalmonada macular o máculo-papular no pruriginosa que aparece durante los episodios febriles | 5 |
| Esplenomegalia | Detectada clínicamente o por estudios de imagen (>11 cm) | 5 |
| Neutrofilia | Cuenta de neutrófilos mayor a $9.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ | 18 |
| Total | | 45 |

Un paciente con FOO cuyo puntaje es ≥ 30 se clasifica como ESA con una especificidad de 98%.

TRABAJO CON
FALSA DE CARGA

Tabla 16. Desempeño de la Escala para el Diagnóstico Clínico y de los Criterios de Yamaguchi y Fautrel en los Pacientes Estudiados.

| | <i>Yamaguchi et al</i> | <i>Fautrel et al</i> | Escala para el diagnóstico clínico |
|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Sensibilidad | 82.6 % | 69.5 % | 76.9% |
| Especificidad | 91.0 % | 96.6 % | 98.0% |
| VPP | 70.3 % | 84.2 % | 90.9% |
| VPN | 95.2 % | 92.4 % | 94.2% |

Abreviaturas: VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.
 Los criterios de Yamaguchi y Fautrel se pueden consultar en las Tablas 1 y 2, respectivamente.
 Corresponden a las referencias 11 y 12, respectivamente.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN