



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

TÍTULO

**"APLICACIÓN DE NUEVOS CRITERIOS EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. OSCAR TORRES MESINAS

ASESOR:

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL



MÉXICO, D. F. FEBRERO 2008



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.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: **3 SUROESTE**

Unidad de adscripción: **HE CMN SXXI**

Autor:

Apellido

Apellido

Paterno: **TORRES**

Materno: **MESINAS**

Nombre: **OSCAR**

Matrícula: 99383924

Especialidad: Medicina Interna

Fecha Grad. 29/FEBRERO/2008

Título de la tesis:

APLICACIÓN DE NUEVOS CRITERIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Still (ES) es una entidad poco frecuente y de etiología desconocida, que se caracteriza por picos febriles, en horario vespertino o nocturno, mayores o iguales a 39° C. Se presenta también un rash evanescente de color rosado-salmón, consistente en máculas eritematosas, generalmente observados en tronco y extremidades proximales, y manifestaciones sistémicas como poliartralgias u oligoartralgias, adenomegalia, hepatoesplenomegalia y serositis. La ES del adulto fue descrita por primera vez por Eric Bywaters, en 1971, y más frecuente entre los 20 y 35 años de edad. Hasta el momento existen diversos criterios mediante los cuales se realiza el diagnóstico de la ES, siendo los criterios de Yamaguchi y de Fautrel los que han obtenido una mayor validez, sin embargo estos criterios se apoyan en la determinación de la ferritina y ferritina glicosilada como marcadores de actividad inflamatoria severa. El Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) propuso en el año 2005 una nueva escala clínica para el diagnóstico de la ES.

OBJETIVO: Aplicar la nueva escala clínica para el diagnóstico de la ES propuesta por el INCMNSZ en los pacientes con ES del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HECMN SXXI) y determinar la concordancia con los criterios de Yamaguchi con los cuales se realizó el diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS: Diseño del estudio: Descriptivo, observacional. Se realizó la detección de los pacientes con ES que acuden a la consulta externa de los servicios de Medicina Interna y Reumatología del HE CMN SXXI y se procedió a la revisión de los expedientes para documentar los datos en base a los cuales se había realizado el diagnóstico. Se procedió a confirmar que todos los pacientes cumplieran con los criterios de Yamaguchi para diagnóstico de ES, y se aplicaron a estos mismos pacientes los criterios incluidos en la escala clínica del INCMNSZ, se determinó la concordancia dividiendo el número de casos diagnosticado mediante los criterios de Yamaguchi entre el número de casos diagnosticado con la escala clínica del INCMNSZ multiplicándose por 100, utilizándose este índice de concordancia como método para el análisis estadístico.

RESULTADOS: En el estudio inicialmente se captaron 15 pacientes, de los cuales se eliminaron 2 debido a que en el transcurso de la investigación se hizo un diagnóstico diferente al de ES, en el estudio se incluyeron 9 mujeres y 4 con un promedio de edad para hombre de 27.4 años y para mujeres de 38.3 años. De los resultados obtenidos se obtuvo un índice de concordancia de 100, entre los criterios de Yamaguchi y la escala clínica propuesta por el INCMNSZ, además que los datos que se encontraron con mayor frecuencia fueron rash y fiebre (100%), leucocitosis o neutrofilia (92%) y poliartritis (84%).

CONCLUSIONES. En relación al número de pacientes estudiados y los datos clínicos más significativos obtenidos en nuestro estudio, consideramos que la utilización de la escala clínica del INCMNSZ para el diagnóstico de la Enfermedad de Still es un método fiable para la detección de esta entidad, y que ayudaría a la realización de un diagnóstico más oportuno y con menos costo para los sistemas de salud, lo que impactaría de manera importante en la calidad de vida de los pacientes que padecen esta entidad.

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ
Dirección de educación e investigación en salud
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI

DOCTOR

HAIKO NELLEN HUMMEL.
Profesor Titular del curso de Medicina Interna
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI

DOCTOR

HAIKO NELLEN HUMEL
Jefe del Servicio de Medicina Interna
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI

Agradecimientos.

A Dios a y a la vida por darme la energía y vitalidad de estar aquí.

A mis padres, por su ejemplo de vida, es un orgullo ser su hijo.

En especial a mis hermanos, este logro es también de ustedes.

A mis sobrinas que han llenado de calidez y amor a nuestra familia.

A mis tios, tias y primos, por que siempre han estado conmigo

To Hanna who is my support and motivation, I bless you every day,

INDICE

| | |
|--------------------------------------|----|
| Resumen..... | 7 |
| Antecedentes..... | 9 |
| Planteamiento del problema..... | 25 |
| Objetivo..... | 25 |
| Justificación..... | 26 |
| Material y métodos | |
| - Definición de las variables..... | 28 |
| - Universo de trabajo..... | 29 |
| - Tipo de estudio | 29 |
| - Criterios de inclusión..... | 29 |
| - Criterios de eliminación..... | 29 |
| Descripción General del estudio..... | 30 |
| Análisis Estadístico..... | 30 |
| Resultados..... | 31 |
| Discusión | 34 |
| Conclusión..... | 35 |
| Bibliografía..... | 36 |
| Indice de tablas. | |
| Tabla 1..... | 19 |
| Tabla 2..... | 20 |
| Tabla 3..... | 20 |
| Tabla 4..... | 32 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Still (ES) es una entidad poco frecuente y de etiología desconocida, que se caracteriza por picos febriles, en horario vespertino o nocturno, mayores o iguales a 39° C. Se presenta también un rash evanescente de color rosado-salmón, consistente en máculas eritematosas, generalmente observados en tronco y extremidades proximales, y manifestaciones sistémicas como poliartralgias u oligoartralgias, adenomegalia, hepatoesplenomegalia y serositis. La ES del adulto fue descrita por primera vez por Eric Bywaters, en 1971, y más frecuente entre los 20 y 35 años de edad. Hasta el momento existen diversos criterios mediante los cuales se realiza el diagnóstico de la ES, siendo los criterios de Yamaguchi y de Fautrel los que han obtenido una mayor validez, sin embargo estos criterios se apoyan en la determinación de la ferritina y ferritina glicosilada como marcadores de actividad inflamatoria severa. El Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) propuso en el año 2005 una nueva escala clínica para el diagnóstico de la ES.

OBJETIVO: Aplicar la nueva escala clínica para el diagnóstico de la ES propuesta por el INCMNSZ en los pacientes con ES del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HECMN SXXI) y determinar la concordancia con los criterios de Yamaguchi con los cuales se realizó el diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS: Diseño del estudio: Descriptivo, observacional. Se realizó la detección de los pacientes con ES que acuden a la consulta externa de los servicios de Medicina Interna y Reumatología del HE CMN SXXI y se procedió a la revisión de los expedientes para documentar los datos en base a los cuales se había realizado el diagnóstico. Se procedió a confirmar que todos los pacientes cumplieran con los criterios de Yamaguchi para diagnóstico de ES, y se aplicaron a estos mismos pacientes los criterios incluidos en la escala clínica del INCMNSZ, se determinó la concordancia dividiendo el número de casos diagnosticados mediante los criterios de Yamaguchi entre el número de casos diagnosticados con la escala clínica del INCMNSZ multiplicándose por 100, utilizándose este índice de concordancia como método para el análisis estadístico.

RESULTADOS: En el estudio inicialmente se capturaron 15 pacientes, de los cuales se eliminaron 2 debido a que en el transcurso de la investigación se hizo un diagnóstico diferente al de ES, en el estudio se incluyeron 9 mujeres y 4 con un promedio de edad para hombre de 27.4 años y para mujeres de 38.3 años. De los resultados obtenidos se obtuvo un índice de concordancia de 100, entre los criterios de Yamaguchi y la escala clínica propuesta por el INCMNSZ, además que los datos que se encontraron con mayor frecuencia fueron rash y fiebre (100%), leucocitosis o neutrofilia (92%) y poliartritis (84%).

CONCLUSIONES. En relación al número de pacientes estudiados y los datos clínicos más significativos obtenidos en nuestro estudio, consideramos que la utilización de la escala clínica del INCMNSZ para el diagnóstico de la Enfermedad de Still es un método fiable para la detección de esta entidad, y que ayudaría a la realización de un diagnóstico más oportuno y con menos costo para los sistemas de salud, lo que impactaría de manera importante en la calidad de vida de los pacientes que padecen esta entidad.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad reumática inflamatoria de etiología desconocida que fue descrita por primera vez en el adulto por Eric Bywaters en 1971; este autor describió a 14 pacientes mayores de 16 años con manifestaciones clínicas similares a la forma sistémica de la artritis crónica juvenil que había sido individualizada en 1897 por George W. Still. Desde entonces se le conoce con el término de enfermedad de Still del adulto. Hoy día la ESA y la enfermedad de Still del niño se consideran una misma entidad.¹

Etiología

La patogenia de la enfermedad es desconocida. Las investigaciones realizadas para demostrar una predisposición genética no han dado resultados concluyentes, aunque se describe una mayor frecuencia de antígenos del complejo de histocompatibilidad de clase II: HLA-DR2, DR4, DR7 y Bw35 en estos pacientes.

El comienzo, a menudo agudo de los síntomas, acompañado de una intensa reacción inflamatoria ha llevado a que algunos autores sugieran a la infección como el agente desencadenante. Se ha aislado el virus de la rubéola en la orina, en el tejido linfático y el líquido sinovial de un paciente con artritis crónica juvenil de inicio sistémico. Wouters et al llevaron a cabo un estudio sistemático de 5 pacientes con enfermedad de Still del adulto y demostraron la infección por ECHO virus-7 en un caso y rubéola en dos. En la mayoría de los trabajos la evidencia de la infección se basa en datos serológicos. Otras infecciones que se han implicado son el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el virus de la parotiditis, el virus

parainfluenza, algunas bacterias como *Yersinia enterocolitica* y *Mycoplasma pneumonia*¹.

Elkon et al sugirieron que podría ser una vasculitis mediada por inmunocomplejos, aunque éstos sólo se han aislado en un pequeño número de pacientes. Las biopsias practicadas demuestran un proceso inflamatorio no específico y la presencia de inmuno reactantes en casos aislados.

Se desconoce el papel que representan los cambios hormonales en la etiopatogenia de la enfermedad. Algunos autores sugieren que el embarazo y el puerperio se relacionan con el inicio de la clínica y el incremento de los brotes; otros en cambio, no encuentran relación.

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad en la población caucasiana es de un caso cada 100.000 adultos. Afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes entre 16 y 35 años, aunque se describen casos en mayores de 70. La relación varones/mujeres es aproximadamente de 1:1. Los estudios epidemiológicos realizados en la población japonesa han demostrado una prevalencia ligeramente mayor, que se sitúa entre un 0,73 y un 1,47 por 100.000 habitantes. A diferencia de Europa predomina en el sexo femenino.²

Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas es agudo. Los pacientes presentan de forma característica fiebre en agujas (> 39 °C) en general, con dos picos diarios de

predominio vespertino. La temperatura suele normalizarse entre los picos, aunque persiste elevada en un 21% de los casos.

El exantema del Still es maculopapular asalmonado y evanescente, acompaña a la aguja febril y presenta fenómeno Koebner positivo. Acontece en un 87% de los casos. En un tercio de los pacientes es pruriginoso y puede confundirse con una alergia medicamentosa. Suele afectar a tronco y extremidades y respeta la cara, las palmas y las plantas. También se le conoce como el exantema del "residente" porque aparece por la tarde cuando éste todavía se encuentra en el hospital. La alopecia difusa se presenta en un 8-24% de los casos. La anatomía patológica de las lesiones ha evidenciado infiltrados perivasculares de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares sin haber demostrado la presencia de inmunoglobulinas y/o complemento.²

La odinofagia fue descrita por primera vez por Bujack et al. Se presenta en un 70-92% de los casos, en la exploración destaca una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos.

Todos los pacientes presentan artralgiás que suelen exacerbarse durante el pico febril (tabla 1). La artritis afecta a un 94% de los casos y sigue un patrón poliarticular, simétrico y migratorio, al inicio. Con posterioridad se hace fija. Predomina en rodillas, muñecas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos incluyendo las interfalángicas distales. Se describe, en algunas series, afección de las articulaciones interapofisarias de C2-C3. Los pacientes suelen referir rigidez matutina. La evolución de la artritis determinará el pronóstico de la enfermedad: episodios de sinovitis recurrente o una artritis crónica persistente con disminución del espacio articular y anquilosis. El líquido articular es de tipo inflamatorio,

mostrando predominio de polimorfonucleares. La biopsia sinovial evidencia una sinovitis crónica con infiltrado de linfocitos, células mononucleares y plasmáticas. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos. Al inicio suele existir un aumento de las partes blandas así como una osteopenia periarticular; la disminución del espacio articular y las erosiones aparecen posteriormente. La evolución hacia la anquilosis se presenta en un tercio de los casos.

Las mialgias suelen ser generalizadas e invalidantes. Se ha descrito la elevación de las enzimas musculares de forma transitoria. El estudio electromiográfico y las biopsias musculares practicadas no han evidenciado patología. Algunos autores han comunicado algún caso de enfermedad de Still del adulto asociado a polimiositis.³

Las adenopatías se han descrito en un 44-60% de los casos. Suelen ser de consistencia blanda y móviles. La región cervical es la más afectada, seguida de la inguinal, submandibular y supraclavicular. La biopsia, en la mayoría de los casos, es inespecífica: células plasmáticas, infiltrados de linfocitos y polimorfonucleares con signos de hiperplasia reactiva. No obstante, se han descrito casos de linfadenitis necrosante o enfermedad de Kikuchi asociada al Still del adulto. La esplenomegalia se presenta en un 39-52% de los pacientes y junto a las linfadenopatías pueden simular la presentación clínica del linfoma, sobre todo en aquellos pacientes con adenopatías intraabdominales y retroperitoneales.

En un 29-42% de los pacientes se detecta una hepatomegalia. Las enzimas hepáticas se elevan en un 70% de los casos y su significado es incierto. Los fármacos que se utilizan en el tratamiento son potencialmente hepatotóxicos pero ha quedado demostrado que la afección hepática está relacionada con la propia

enfermedad. Las biopsias hepáticas realizadas han evidenciado infiltrados periportales de células mononucleares y neutrófilos, necrosis focal, nódulos hialinos y vacuolización citoplasmática.

El dolor abdominal se presenta en un 9-50% de los casos. Suele ser difuso y no muy intenso. En alguna serie se han descrito casos de dolor abdominal persistente con signos de distensión del intestino delgado y niveles hidroaéreos en las radiografías que en algún paciente puede remedar la clínica de un abdomen agudo. También se ha comunicado algún caso de pancreatitis y de peritonitis serofibrinosa aséptica.

La presencia de infiltrados pulmonares se ha descrito en un 9-25% de los pacientes. En ocasiones se acompañan de derrame pleural. Se localizan tanto en lóbulos superiores como en los inferiores y suelen ser fugaces. Coinciden con las exacerbaciones y remiten con el tratamiento de la enfermedad. Las pocas biopsias que se han realizado han revelado una neumonitis intersticial. En alguna publicación se ha descrito algún caso de distrés respiratorio o bien algún paciente que ha evolucionado a enfermedad pulmonar restrictiva crónica³.

La pericarditis se presenta en un 24-30% de los casos. En alguna ocasión se acompaña de derrame pericárdico moderado. Existen casos publicados de taponamiento pericárdico tanto en la forma infantil como en la del adulto. Las biopsias de pericardio realizada evidencian cambios inespecíficos.

La miocarditis se describe con menor frecuencia que en la forma infantil. Puede ser la responsable de arritmias y en algunos casos de fallo cardíaco. Las biopsias practicadas describen la presencia de infiltrados de células mononucleares y fibroblastos.

Un 7% de los pacientes pueden manifestar clínica neurológica de forma transitoria. Se describen paresias o parálisis de los pares III, VII u VIII, neuropatías periféricas sensitivas, clínica de afectación piramidal, convulsiones, meningoencefalitis, mielitis o vasculitis cerebral.

La afección ocular descrita con mayor frecuencia es el síndrome seco, otros autores han descrito casos de iritis, conjuntivitis, cataratas subcapsulares, exudados retinianos, seudotumor orbitario, panoftalmitis y tenosinovitis del oblicuo superior o síndrome de Brown.

Los pacientes con enfermedad de Still del adulto pueden presentar alteraciones en el sedimento urinario. La proteinuria, coincidiendo con los picos febriles, es el hallazgo más frecuente. En alguna ocasión se acompaña de microhematuria.

La coagulación intravascular diseminada y la púrpura trombótica trombocitopénica son complicaciones descritas en los pacientes con ESA y tratamiento con salicilatos. Ha sido comunicado algún caso de aplasia pura de la serie roja.

Laboratorio

Un 80-90% de los pacientes con enfermedad de Still presentan una anemia normocítica y normocroma de trastorno crónico y una leucocitosis marcada con neutrofilia. En alguna ocasión se ha descrito una disminución rápida de las cifras de hemoglobina en pacientes con episodios de fiebre no controlada. La hemólisis sólo se ha demostrado en algún caso. La trombocitosis con cifras de plaquetas superiores a 400.000/ μ l es frecuente y se correlaciona con la actividad de la enfermedad e incluso puede ser el preludeo de una exacerbación. Se han descrito excepcionalmente casos de pancitopenia y agranulocitosis en pacientes de curso

fulminante y ominoso. Los pacientes pueden presentar en raras ocasiones alteraciones de la coagulación que remedan a una coagulación intravascular diseminada. Con frecuencia se relaciona con una hepatopatía o cifras bajas de albúmina en pacientes en tratamiento con aspirina o en otras ocasiones acontece de forma espontánea. Los reactantes de fase aguda están elevados en el 100% de los pacientes. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares suelen ser negativos de forma sistemática o presentar títulos bajos y transitorios. Algunos autores han descrito elevaciones de las inmunoglobulinas en especial de la IgG e IgA. Las enzimas hepáticas se elevan en un 70% de los pacientes. En los pacientes con enfermedad de Still tanto en la forma infantil como en la del adulto es característico encontrar valores de ferritina plasmática por encima de 1.000 µg/l en la fase aguda que suelen retornar a la normalidad coincidiendo con el inicio del tratamiento y la mejoría clínica, elevándose de nuevo en las recurrencias febriles. La ferritina plasmática constituye la principal proteína de almacenamiento del hierro en los tejidos y puede elevarse de forma inespecífica en diversas enfermedades infecciosas o inflamatorias como una proteína de fase aguda. No obstante, los valores tan elevados (valores superiores a 1.000 µg/l) que presentan los pacientes son muy característicos de la enfermedad de Still. Algún autor ha sugerido que el daño hepático o la hiperactividad de los histiocitos podrían estar implicados en dicha alteración⁴.

Radiología

La afección articular no parece correlacionarse con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Los pacientes que evolucionan hacia una artritis crónica destructiva presentan hallazgos radiográficos que suelen manifestarse a partir del sexto mes de iniciada la clínica. Son en la mayoría de casos inespecíficos como: el aumento de partes blandas, la osteopenia periarticular o la disminución del espacio articular. Con la evolución de la enfermedad aparecen erosiones, en la mayoría de los casos de pequeño tamaño pero con gran tendencia a la anquilosis. Bywaters, en su primera descripción, ya observó la limitación y anquilosis de las articulaciones del carpo¹. Con posterioridad, otros autores han descrito de forma característica la afección de las articulaciones carpometacarpianas e intercarpianas respetando de forma relativa la articulación radiocarpiana. Otras articulaciones implicadas son las metacarpofalángicas, las interfalángicas proximales y en alguna ocasión las interfalángicas distales, la cadera, la rodilla, el tobillo, el tarso o las articulaciones interapofisarias de la columna cervical. En alguna serie se han descrito erosiones y esclerosis de las articulaciones sacroilíacas⁵ o calcificaciones periarticulares.

Evolución

Los seguimientos cortos de las series publicadas hacen que el pronóstico de la enfermedad continúe siendo incierto. Aproximadamente un 30-50% de los pacientes presentan un curso crónico, en general como una artritis crónica destructiva. Un 34% de los enfermos siguen un curso monocíclico y un 24% policíclico. Los brotes suelen ser de menor duración e intensidad que el episodio

inicial. Algunos autores han identificado como factores de mal pronóstico la presencia de poliartritis en fases iniciales, la afección de articulaciones rizomiélicas y el requerimiento de glucocorticoides durante más de 2 años y como factores de buen pronóstico la ausencia de exantema. No existen marcadores de laboratorio que nos ayuden a predecir el curso de la enfermedad de Still del adulto si bien, existe alguna publicación que ha asociado la presencia del HLA B 35 con cursos monocíclicos o policíclicos y el HLA DR 6 con la afección rizomiélica, resultados que no se han confirmado posteriormente. La evolución de la enfermedad está determinada por el curso de la artritis. Un 80% de los pacientes se sitúan en clases funcionales I y II. Los pacientes con afección poliarticular o curso crónico pueden evolucionar hacia clases funcionales III o IV. La mitad de los enfermos requieren tratamiento con fármacos de segunda línea a los 10 años del diagnóstico y un tercio continúa con corticoides. La supervivencia a los 5 años es del 90%. La amiloidosis es, junto a la infección, la causa de muerte más frecuente en estos pacientes. Otras causas descritas son la coagulación intravascular diseminada asociada al tratamiento con salicilatos, la púrpura trombótica trombocitopénica, la pericarditis constrictiva y el taponamiento pericárdico.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto resulta en muchas ocasiones arduo puesto que es de exclusión. En el diagnóstico diferencial deberán incluirse las vasculitis, las enfermedades del tejido conectivo, las neoplasias hematológicas y las enfermedades granulomatosas. Numerosos autores han comunicado infecciones que pueden simular la clínica de la enfermedad de Still, aunque en

algunos casos parecen actuar como agente desencadenante. Se han propuesto numerosos criterios de clasificación para su diagnóstico, la mayoría de ellos clínicos. Los más utilizados son los de Yamaguchi et al (Tabla 1) con una sensibilidad del 93%, seguidos de los de Calabro et al, Cush et al, Kahn y Reginato. La crítica que podría realizarse es que estos criterios no incluyen la ferritina, ni tampoco especifican si la infección es un criterio de exclusión. La unificación de criterios es utilizada para poder comparar los resultados de las diferentes series. En el año 2002 Fautrel et al hicieron una nueva propuesta de criterios diagnósticos para la Enfermedad de Still que se consideran mas sensibles que los descritos por Yamaguchi, sin embargo Fautrel toma como uno de sus criterios la medición de la ferritina glicosilada que en términos reales es una prueba de difícil acceso en diferentes centros hospitalarios⁵.

En el año 2005 el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Subirán. realizo un estudio en pacientes con enfermedad de Still en donde se proponen nuevos criterios clínicos para el diagnóstico de esta enfermedad, con una sensibilidad de 76.9% y una especificidad del 98% con un valor predictivo positivo de 90.9% y un valor predictivo negativo de 94.4%.⁶

Tabla 1. Criterios de Yamaguchi

| Criterios mayores | Criterios menores |
|--|---|
| Fiebre de 39° ó más de 7 o más días de duración | Odinofagia |
| Artralgias de dos semanas o más de duración | Linfadenopatía y/o esplenomegalia* |
| Rash típico | Disfunción hepática** |
| Leucocitosis (10.000 mm ³ o más con al menos 80% de granulocitos) | Factor reumatoide y antinucleares negativos |

* La linfadenopatía suele ser de aparición reciente y la esplenomegalia se demuestra por palpación o ecografía abdominal.
 ** La disfunción hepática se define como una elevación de transaminasas no atribuible a otra causa.

Se requieren de 5 criterios incluyendose forzosamente al menos 2 criterios mayores, con una sensibilidad del 43% y especificidad del 93%. El diagnostico se realiza en combinación con la elevación de la ferritina^{3,7}.

Tabla 2. Criterios de Fautrel⁹

| Criterios mayores | Criterios menores |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| Fiebre mayor de 39°C | Rash maculopapular |
| Artralgias | Leucocitosis > 10 000/mm ³ |
| Eritema transitorio | |
| Faringitis | |
| Polimorfonucleare > 80% | |
| Ferritina glicosilada < 20% | |

4 o mas criterios mayores
o
3 criterios mayores + 2 menores

Tabla 3. Escala clínica propuesta por INCMNSZ para diagnóstico de ESA¹⁰.

| Crterios | Descripción | Puntos |
|------------------|--|--------|
| Artritis | Presencia de sinovitis | 10 |
| Faringitis | Presente en el inicio de la enfermedad | 7 |
| Rash Evanescente | Macular o maculo popular color rosa salmon no pruriginoso en relación con la fiebre. | 5 |
| Esplenomegalia | Detectada clínicamente o por estudios de imagen (mayor de 11 cm) | 5 |
| Neutrofilia | Conteo total de neutrofilos mayor de 9500 cels/ml | 18 |
| Total | | 45 |

Si un paciente con FOD tiene mas de 30 puntos el diagnóstico de ESA puede ser establecido con una alta especificidad aproximada de 98%.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Still del adulto no está bien establecido, en general se utilizan los salicilatos o glucocorticoides. La opción de uno u otro dependerá de la gravedad de la enfermedad. Un 20-25% de los pacientes responden al tratamiento con salicilatos a dosis de 3-4 g/día por vía oral, por lo que debe ser el primer escalón terapéutico. Con frecuencia es necesario asociar otro antiinflamatorio no esteroide; el más utilizado es la indometacina a dosis de 100-150 mg/día por vía oral. La hepatotoxicidad y la coagulación intravascular diseminada pueden ser complicaciones graves de este tratamiento, aunque en aquellos pacientes con alteración de la biología hepática previa al tratamiento, ésta no excluye la utilización de antiinflamatorios no esteroides como primera alternativa terapéutica. En aquellos casos con afección sistémica grave y posibilidad de fallo multiorgánico se utilizan los glucocorticoides, prednisona de 0,5 a 1 mg/kg/día por vía oral. Este tratamiento representa un 50-70% de los casos según las series publicadas. La mitad de los pacientes presenta un nuevo brote al retirar los glucocorticoides que suele ser de menor intensidad y responde al tratamiento realizado de forma previa. Las formas crónicas requieren prednisona a dosis de 5-20 mg/día por vía oral para el control de la artritis. Las sales de oro, la D-penicilamina, la salazopirina y la hidroxicloroquina son fármacos de segunda línea utilizados en las formas crónicas¹¹.

Actualmente se han introducido otros tratamientos como los inmunodepresores para el control de las manifestaciones sistémicas y complicaciones de la

enfermedad de Still o como fármacos ahorradores de glucocorticoides. Entre ellos cabe destacar el uso del metotrexato, la ciclosporina A, la ciclofosfamida o la azatioprina. El metotrexato a dosis de 5-20 mg/semanales ha sido utilizado eficazmente tanto en el tratamiento de las manifestaciones articulares como extraarticulares y parece ser la alternativa más atractiva para aquellos pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con glucocorticoides o en los que requieren dosis altas. La ciclosporina A se ha utilizado en las formas sistémicas de la artritis crónica juvenil y en alguna serie pequeña de pacientes con enfermedad de Still del adulto. La dosis no está bien establecida y se suelen utilizar las mismas que en otros reumatismos, de 2 a 5 mg/kg/día. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, que ha sido ensayado en niños con artritis crónica juvenil, ha demostrado un débil beneficio. No se conoce si alguno de estos fármacos es capaz de reducir el riesgo de aparición de nuevos brotes, o evita la evolución de la artritis hacia la anquilosis; se requieren ensayos controlados a largo plazo para valorarlos.

Enfermedad de Still del adulto y embarazo

La experiencia publicada sobre enfermedad de Still durante el embarazo se limita a pacientes aisladas, por lo que no es posible extraer grandes conclusiones. No obstante, la evolución de la enfermedad no parece ser dependiente de la gestación. Han sido publicados casos de enfermedad de Still que se han iniciado durante el embarazo, tras el parto o incluso después de un aborto. La frecuencia de los brotes no parece estar aumentada durante el embarazo. Respecto al tratamiento, la actitud generalizada es sustituir la aspirina por glucocorticoides

durante la gestación por ser una medicación más segura para el feto y la madre. En cuanto a la influencia que ejerce la enfermedad de Still en el embarazo, en la mayoría de los casos publicados la duración de la gestación se encontraba en los límites normales. No se han comunicado casos de retardo intrauterino pero sí se ha descrito algún aborto, partos prematuros y muerte del feto en una paciente con enfermedad de Still activa no controlada¹.

Enfermedad de Still del adulto y trasplante

El trasplante de progenitores de células hematopoyéticas es un tratamiento novedoso que se está ensayando en la actualidad en diversas enfermedades reumáticas. Se ha publicado un caso de trasplante de progenitores en un paciente con una forma crónica de ESA que se mantenía activa a pesar del tratamiento con corticoides, metotrexato y ciclosporina. La remisión parcial persistió durante un año. Debemos esperar a próximas publicaciones para extraer conclusiones¹.

Enfermedad de Still del adulto y amiloidosis

La amiloidosis es una complicación infrecuente en la evolución de la ESA. Su incidencia es desconocida. El tiempo de evolución de la enfermedad en los casos descritos varía entre 4 y 35 años. Se presenta como un síndrome nefrótico y parece ser que se relaciona con aquellos casos con evolución más agresiva. En la mayoría de los casos publicados el tratamiento se basa en dosis altas de glucocorticoides y colchicina que en algunos casos ha evitado la evolución hacia insuficiencia renal¹.

Enfermedad de Still del adulto y coxitis

La afección de la articulación coxofemoral se ha descrito con mayor frecuencia en las series europeas que en las japonesas. La destrucción de esta articulación es una complicación grave e irreversible que en la mayoría de los casos requiere la colocación de una prótesis total.

Enfermedad de Still del adulto de inicio fulminante

Los pacientes con ESA pueden presentar manifestaciones sistémicas graves que requieren un tratamiento precoz y agresivo. Algunos autores han ensayado tratamientos con bolos de 1 g de glucocorticoides por vía intravenosa en pacientes con una coagulación intravascular diseminada, neumonitis con insuficiencia respiratoria, convulsiones o un síndrome hemofagocítico agudo asociado a pancitopenia que no han respondido a las dosis convencionales de glucocorticoides¹¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Preguntas de la investigación:

¿Cuál es la concordancia entre la nueva escala clínica para los pacientes con Enfermedad de Still en pacientes del HE CMN Siglo XXI?

¿Cuáles son las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Still del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI?

OBJETIVO.

Aplicar los nuevos criterios clínicos en los pacientes con Enfermedad Still del Adulto del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Objetivo secundario:

Determinar la concordancia entre los nuevos criterios en relación con los que se utilizaron para diagnosticar la enfermedad de Still.

Identificar los principales datos clínicos y de laboratorio de los pacientes con Enfermedad de Still diagnosticados en el Hospital de Especialidades CMN SXXI,

JUSTIFICACION

La enfermedad de Still representa un reto clínico para su diagnóstico por la amplia variedad de manifestaciones y por lo insidioso de su presentación.

La enfermedad de Still del adulto es un proceso infrecuente y de etiología desconocida que se presenta habitualmente en individuos jóvenes, formando parte de las posibles causas de fiebre de origen desconocido

Debido al amplio rango de manifestaciones se debe diagnosticar mediante exclusión de

otras enfermedades infecciosas, neoplásicas y reumatológicas para lo cual se han utilizado criterios clínicos y analíticos.

Los criterios más aceptados universalmente son los propuestos por Yamaguchi et al en 1992, sin embargo existen otros criterios diagnósticos que han sido menos utilizados para diagnosticar esta entidad.

En 1996 se realizó un estudio comparativo entre 6 diferentes escalas diagnósticas para Enfermedad de Still, siendo los criterios de Yamaguchi los más sensibles.

Sin embargo en el año 2002 Fautrel et al hicieron una nueva propuesta de criterios diagnósticos para la Enfermedad de Still que se consideran más sensibles que los descritos por Yamaguchi, sin embargo Fautrel toma como uno de sus criterios la medición de la ferritina glicosilada.

En el año 2005 el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición realizo un estudio en pacientes con enfermedad de Still en donde se proponen nuevos criterios clínicos para el diagnóstico de esta enfermedad, con una sensibilidad de 76.9% y una especificidad del 98% con un valor predictivo positivo de 90.9% y un valor predictivo negativo de 94.4%, que supera lo estimado por los criterios de Yamaguchi¹⁰.

Consideramos es de suma importancia determinar cuales han sido las principales manifestaciones de la enfermedad de Still en nuestros pacientes y aplicar los nuevos criterios clínicos postulados recientemente por el servicio de reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, tratando de determinar porcentualmente la concordancia con los datos clínicos de nuestros pacientes en comparación con los de criterios de Yamaguchi con los cuales se realizo el diagnostico en nuestros pacientes. Debido a que en nuestro hospital no contamos con la determinación de la ferritina glicosilada no es factible tomar en cuenta este parámetro y por consiguiente los criterios de Fautrel no pueden se incluidos en este estudio.

Definición de las variables:**Variables dependientes:**

Criterios de Yamaguchi

Fiebre: Elevación de la temperatura corporal por arriba de 39 grados centígrados por 7 días o más.

Artralgias. Dolor articular con sinovitis en 2 o más articulaciones

Rash: Eritema maculo papular que aparece generalmente con la fiebre y desaparece de manera espontánea

Leucocitosis. Elevación de la cifra de leucocitos por arriba de 10 000 cels por mililitro con al menos 80% de polimorfonucleares

Odinofagia: Dolor al deglutir causado por inflamación de la faringe

Linfadenopatía: Crecimiento de ganglios linfáticos mayor a 2 cm

Esplenomegalia: Crecimiento del tamaño del bazo detectado clínicamente o por ecografía

Disfunción hepática: elevación de las transaminasas sin otra causa detectable

Detección de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares: Negativos

Variables independientes:

Escala clínica propuesta por INCMNSZ para diagnóstico de ESA

Artritis. Presencia de sinovitis detectada clínicamente

Rash evanescente: Eritema maculo papular asalmoneado que aparece generalmente con la fiebre y desaparece de manera espontánea

Fiebre: elevación de la temperatura por arriba de 39 grados

Faringitis: Inflamación de la faringe detectada clínicamente

Esplenomegalia: crecimiento del bazo detectada clínicamente o por ecografía mayor de 11 cm.

Neutrofilia: Conteo total de neutrofilos mayor de 9500 cels por mililitro

Variables de confusión:

Edad: Es el tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento, se midió en años y meses de vida.

Sexo: Condición orgánica que distingue al género masculino y femenino

Hipótesis. Estudio descriptivo que no requiere hipótesis

Tipo de estudio: Retrospectivo, descriptivo, observacional

Universo de trabajo y criterio de inclusión.

Todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Still que acuden a la consulta externa de los servicios de Medicina Interna y Reumatología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Criterios de eliminación:

Paciente que durante el estudio se haga un diagnóstico diferente al de Enfermedad de Still

Recolección de la información

Se recolectaran los datos demográficos y clínicos de los expedientes de los pacientes con Enfermedad de Still en seguimiento en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión de los pacientes que acuden a la consulta externa de los servicios de Medicina Interna y Reumatología, y se seleccionaron aquellos que contaban con el diagnóstico de la enfermedad de Still del Adulto, posteriormente se realizó la revisión de los expedientes para corroborar los datos mediante los cuales se basaba el diagnóstico de esta enfermedad. Se corroboraron los datos clínicos y de laboratorio, se aplican la escala clínica diseñada por el INCMNSZ en base a la información de los expedientes y se compara porcentualmente la concordancia entre los datos obtenidos y la escala clínica propuesta por el INCMNSZ.

ANALISIS ESTADISTICO

Se hizo un análisis para determinar el índice de concordancia entre los criterios de Yamaguchi y la nueva escala clínica propuesta por el INCMNSZ dividiendo casos diagnosticados con los criterios de Yamaguchi/casos diagnosticados con los criterios incluidos en la escala del INCMNSZ multiplicándose por 100. Así también se determinó de manera porcentual cada uno de los datos clínicos más importantes en relación al número total de pacientes.

CONSIDERACIONES ETICAS

La realización del presente estudio no confiere en ninguna forma afectación a los pacientes, esta diseñado solamente para obtener información en base a los expedientes clínicos de intervenciones ya previamente aceptadas por los mismos. Se solicito autorización a los directivos del hospital para la obtención de los expedientes del archivo clínico.

RESULTADOS

En el inicio del estudio se captaron 15 pacientes que acudían a la consulta externa de los servicios de Medicina Interna y Reumatología de los cuales se excluyeron 2 debido a que durante el transcurso de la investigación se realizo un diagnostico diferente a la Enfermedad de Still en estos pacientes (Artritis reumatoide y Vasculitis).

De los 13 pacientes que fueron incluidos en este estudio 9 son mujeres y 4 hombres, teniendo un promedio de edad entre hombres de 27.4 años y las mujeres 38.3 años.

Los datos clínicos obtenidos se muestran en la Tabla 4

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Still

| Dato | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Artritis | P | P | P | P | P | P | P | P | P | P | M | M | P |
| Faringitis/odinofagia | + | + | + | Neg | Neg | Neg | + | + | + | Neg | + | Neg | + |
| Rash evanescente | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Esplenomegalia | + | + | + | Neg | + | Neg | + | + | Neg | + | + | Neg | Neg |
| Leucocitosis o neutrofilia | + | + | + | + | Neg | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Fiebre | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Anemia | + | + | + | + | Neg | + | + | + | + | + | Neg | + | + |
| Factor reumatoide | Neg | + | Neg | Neg | + | Neg | Neg | Neg | Neg | Neg | Neg | + | Neg |
| PFH alteradas | + | + | + | Neg | + | Neg | Neg | + | + | + | Neg | Neg | Neg |
| Ferritina | ND | ND | + | ND | + | ND | ND | + | + | ND | Neg | + | ND |
| Perdida de peso | No | + | No | + | + | + | No | + | + | No | No | + | Neg |
| Derrame pleural | Neg | Neg | Neg | Neg | + | Neg | + |
| Diaforesis | + | Neg | Neg | Neg | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| ANA | ND | ND | ND | Neg | Neg | Neg | Neg | ND | Neg | Neg | + | ND | ND |
| | | | | | | | | | | | | | |

ANA: Anticuerpos antinucleares (+) Presente (Neg) ausente ND: No determinado P: poliartritis M: Monoartritis

En base a estos resultados se obtiene que todos los pacientes presentaron artritis, 11 con poliartritis (84%) y 2 con monoartritis (16%), 8 pacientes presentaron odinofagia o faringitis que corresponde al 61.5% %. El rash estuvo presente en 13 pacientes (100%). La esplenomegalia se presento en 8 pacientes (61.5%). La leucocitosis mayor a 10 000 o neutrofilia mayor de 9500 estuvo presente en 12 pacientes (92%). La fiebre se presento en los 13 pacientes (100%)

El factor reumatoide se reporto negativo en 10 pacientes (76%). La pruebas de función hepática (elevación de transaminasas) se presento en 7 pacientes (53.8%). Los anticuerpos antinucleares se reportaron negativos en 6 pacientes (43%) en seis mas no se determinaron y un paciente reporto ANA positivos.

La elevación de ferritina se demostró en 6 pacientes (43%), en 6 pacientes no se llevo a determinar y un paciente presento ferritina normal.

De los datos que no están considerados como parte de los criterios diagnósticos llama la atención que la anemia se presento en 11 pacientes (84%) y que la diaforesis se reporto como dato clínico en 10 pacientes (76%).

Al realizar el índice de concordancia se obtuvo un resultado de 100, es decir que al aplicar la escala clínica propuesta por el INCMNSZ a los pacientes con enfermedad de Still hay una concordancia exacta si se compara con los criterios de Yamaguchi, que fueron en los que se basaron para el diagnostico de este padecimiento, sin embargo debe tomarse en cuenta que la nueva escala clínica no precisa de la determinación de estudios de laboratorio lo que favorece su aplicación y ayudara a la rapidez del diagnostico.

DISCUSION

La sintomatología de la ES es muy variada por ser sistémica, lo que no permite determinar el diagnóstico desde el inicio. Debido a que tiene que ser considerado como un diagnóstico de exclusión generalmente el diagnóstico de esta enfermedad confiere un periodo prolongado para la realización de diversas pruebas. Hasta la fecha los criterios más utilizados para su diagnóstico han sido los de Yamaguchi y de Fautrel, que sin embargo se apoyan de la determinación de estudios de laboratorio como la ferritina y la ferritina glicosilada que ciertamente son de alto costo y en muchas ocasiones poco factibles de realizar, por lo que el INCMNSZ diseñó una nueva escala que incluye datos clínicos y de laboratorio que ha nuestra consideración más factibles de aplicar y confieren un menor costo, es así que en nuestra investigación la concordancia entre la escala propuesta por el INCMNSZ y los criterios de Yamaguchi es exacta. Cabe señalar que la escala clínica del INCMNSZ se diseñó en un estudio retrospectivo, observacional y por ser recientemente propuesta no ha sido utilizada en otros estudios para que obtenga mayor validez.

Nuestros datos apoyan la utilización de la escala clínica del INCMNSZ ya que consideramos es más factible su aplicación a diferentes niveles, así también podríamos proponer que se incluyan a esta escala la diaforesis y la anemia como datos que se presentaron en más del 75% de los pacientes. Según nuestros datos la determinación de ferritina no es indispensable para el diagnóstico de la ES.

No consideramos factible que en base a nuestros datos estemos en condiciones de proponer una nueva escala diagnostica ya que el numero de los pacientes no supera a los estudios mediante los cuales se diseñaron los criterios de Yamaguchi, Fautrel y del INCMNSZ.

CONCLUSION

En relación al numero de pacientes estudiados y los datos clínicos mas significativos obtenidos en nuestro estudio, consideramos que la utilización de la escala clínica del INCMNSZ para el diagnostico de la Enfermedad de Still es un método fiable para la detección de esta entidad, y que ayudaría a la realización de un diagnostico mas oportuno y con menos costo para los sistemas de salud, lo que impactaría de manera importante en la calidad de vida de los pacientes que padecen esta entidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Olivé A, Holgado S, Valls M, Enfermedad de Still del adulto, Revisión, *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 32-37
2. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H et al Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1058-63
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):564-72
4. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987; 1: 562
5. Olivé A, Juncà J, Tena X Ferritin and adult Still's disease. *Br J Rheum* 1991; 30: 158.
6. González-Hernández T, Martín Mola E, Fernández Zamorano A, Balsa Criado A, De Miguel Mendieta E Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 412-3
7. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H et al Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 424-30
8. Ortega C, Ceres F, Enfermedad de Still del Adulto y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Papel de la ferritina sérica. *Med Intensiva* 2003;27(9):624-6.
9. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, Rozenberg S, Piette JC, Bourgeois P. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:194–200
10. Crispin J, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela. Adult Onset Still Disease as the Cause of Fever of Unknown Origin. *Medicine* 2005;84:331–337
11. Petros E, Georgy S, Pathogenesis and management of adult onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 36:144-152.
12. Vignes S, Le Moel G, Fautrel B, Wechsler B, disease low throughout the course of adult onset Still's Percentage of glycosylated serum ferritin remains *Ann Rheum Dis* 2000;59:347-350