



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
, UNAM
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TITULO

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE STILL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL”

T E S I S
QUE PRESENTA
LAURA VICTORIA TORRES ARAUJO
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA



ASESOR
DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

Ciudad de México. Marzo de 2018



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.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE STILL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL”

**DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

**DOCTOR
JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**

**DOCTOR
JUAN CARLOS ANDA GARAY
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

AGRADECIMIENTOS

"El agradecimiento es la memoria del corazón"

Lao- Tsé

Es obligado iniciar agradeciendo a Dios, a la vida; por darme todo lo necesario para cumplir mis sueños. Agradezco infinitamente a mi familia por acompañarme siempre. Especialmente doy gracias a mis padres. A mi mamá, por ser mi motor, mi mayor bendición, mi ejemplo de lucha, valentía y fortaleza. A mi padre, por apoyarme sin condición, por creer en mi en todo momento, por ser ejemplo de trabajo constante e inagotable. A mi hermano, a mi tía, a mis abuelos (mis segundos padres); por siempre demostrarme su cariño, por sus abrazos y palabras de aliento en el momento preciso. A mi hermosa familia: gracias por tanto, los amo.

A las hermanas que me dió la vida: Claudia y Edna, porque en los momentos difíciles y de extremo cansancio han estado a mi lado, por demostrarme que en la vida no hay mayor fortuna que tener verdaderos amigos. A mis colegas internistas: Dalia y Atenas, por compartir conmigo tantas horas de trabajo, estudio y risas; porque dejaron de ser compañeras y se transformaron en invaluable amigas.

A mis excelentes maestros internistas de CMN SXXI. Especial agradecimiento a aquellos con los que tuve mayor oportunidad de convivir. Dr. Juan Carlos Anda Garay: maestro y tutor de este trabajo; gracias por su apoyo, tanto en la preparación de esta tesis como en cada actividad de nuestro servicio, sin duda me ha enseñado que siempre se pueden hacer mas y mejores cosas, que la prioridad son los pacientes, que la medicina interna es maravillosa. Dr. Guillermo Flores Padilla: por siempre creer en mi, por la paciencia y todo el conocimiento compartido, por ser ejemplo de preparación constante e impulsarnos incansablemente a sobresalir. Infinitas gracias maestro.

Dra. Jimena Ramírez de Aguilar, por compartir tantas rotaciones a su lado, porque además de medicina me enseñó que la entrega en todas nuestras actividades es parte indispensable, que para ser los mejores debemos dar lo mejor de nosotros.

Finalmente quiero dar gracias a todos los pacientes que tuve oportunidad de atender en estos años; por brindarme el invaluable aprendizaje que da la práctica y cada experiencia vivida.

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	7
EPIDEMIOLOGÍA.....	7
ETIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA.....	8
EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	9
COMPLICACIONES	12
ALTERACIONES DE LABORATORIO	12
ESTUDIOS DE IMAGEN.....	13
DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	13-15
TRATAMIENTO	15
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
5. OBJETIVOS	
OBJETIVO GENERAL Y PARTICULARES.....	17
6. MATERIAL Y MÉTODO	18
TIPO DE ESTUDIO	18
UNIVERSO.....	18
MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
7. VARIABLES	19
8. ESTRATEGIA DE TRABAJO	24
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
10. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	25
11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	25
12. RESULTADOS	26
13. DISCUSIÓN	30
14. CONCLUSIONES.....	31
15. BIBLIOGRAFÍA	32

1. RESUMEN

Título: “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE STILL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL”

Introducción: La enfermedad de Still es una enfermedad rara, ocasionada por un proceso inflamatorio multisistémico caracterizado por: fiebre, poliartritis, artralgiás, rash evanescente y faringitis. Hasta el momento permanecen sin esclarecerse la etiología y la fisiopatogenia de esta enfermedad. La falta de un marcador serológico patognomónico o alguna característica clínica definitoria condicionan retraso en el diagnóstico y aumento en la frecuencia de complicaciones.¹

Material y métodos: Se incluyeron todos los pacientes que fueron diagnosticados con enfermedad de Still, en este centro hospitalario en los servicios de medicina interna y reumatología desde enero de 2011 a diciembre del 2017. Las variables clínicas consideradas fueron: fiebre, artralgiás, artritis, mialgiás, rash, visceromegalias, linfadenopatía, faringitis, pericarditis, pleuritis, derrame pleural. Dentro de las variables de laboratorio se tomaron en cuenta la presencia de leucocitosis, anemia, ferritina elevada, velocidad de sedimentación globular, niveles de proteína C reactiva, alteración de pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables, aquellas que fueron cuantitativas y con distribución normal fueron referidas mediante media y desviación estándar, y si no la tuvieron, fueron referidas mediante mediana y rangos. Las variables cualitativas fueron referidas como frecuencias.

Resultados: se obtuvieron datos de 15 pacientes diagnosticados con enfermedad de Still de enero de 2011 a diciembre de 2017. La edad promedio de la población fue 39 años, 87% fueron mujeres. El 93% contaba con comorbilidades, siendo las más frecuentes la tiroiditis de Hashimoto (20% de la población) seguida de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2. Las características clínicas más frecuentes fueron fiebre en un 100% de la población, seguido de artralgiás y rash en un 93%. Dentro de los hallazgos de laboratorio la presencia de factor reumatoide negativo se encontró en el 100% de la población, la elevación de los niveles de ferritina se encontró en el 93% con una cifra promedio de 7398ng/dl; siendo la menor de las mediciones reportada en 236 ng y la mayor de las cifras por arriba de 30 000 ng/dl.

Conclusiones: concordando con todos los estudios realizados de manera previa las características clínicas mas frecuentes fueron: fiebre, rash (20% con presentación característica) y artralgiás; a diferencia del único estudio realizado en población mexicana se identificó menor prevalencia de esplenomegalia, y no se identificó alguna característica clínica o alteración bioquímica que fueran patognomónicas de esta enfermedad.

DATOS DEL ALUMNO

Dra. Laura Victoria Torres Araujo

Residente de 4to año de la Especialidad de Medicina Interna.

Teléfono: 55 51 01 45 61 Fax: sin Fax

e-mail: lau.torresaraujo@gmail.com

Adscripción: H. E. CMNSXXI. Delegación 3 suroeste, Cd. De México. IMSS.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

No de cuenta: 514226233

DATOS DEL ASESOR

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Especialidad en Medicina Interna

Lugar de trabajo: Hospital Especialidades "Bernardo Sepúlveda" CMN SXXI

Adscripción: Jefe de Servicio Medicina Interna

Delegación 3 Suroeste. Cd. De México. IMSS.

Teléfono: 5535 2223 20 Fax: Sin Fax

e-mail: estumed@hotmail.com

DATOS DE LA TESIS

TÍTULO: "CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE STILL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL"

Número de páginas: 32

Número de registro: R-2017- 3601- 159

2. Introducción:

La enfermedad de Still es una enfermedad rara, condicionada por un proceso inflamatorio multisistémico caracterizado por fiebre, poliartritis, artralgias, rash evanescente y faringitis.

Fue descrito por primera vez en un paciente adulto erróneamente diagnosticado como artritis reumatoide en 1896²; un año previo a la publicación hecha por el Dr. George Still, siendo difícilmente reconocida hasta su descripción por Bywaters en 1971^{1,2,8}.

Hasta el momento permanecen sin esclarecerse la etiología y la fisiopatogenia de esta enfermedad, condicionando un retraso en el diagnóstico con la consecuente mayor prevalencia de complicaciones debido a la falta de alguna característica clínica definitoria o algún marcador serológico patognomónico¹.

En nuestro país se ha realizado un estudio acerca de la enfermedad como causa de fiebre de origen oscuro, siendo un campo amplio para realizar mayor investigación a fin de identificar las características clínicas más frecuentes en nuestra población, marcadores pronósticos y marcadores bioquímicos a fin de realizar un diagnóstico temprano y poder brindar un tratamiento oportuno.

2.1 Epidemiología:

Hoy en día no hay un acuerdo acerca de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad en diversas poblaciones, acorde a una publicación realizada en nuestro país se han descrito aproximadamente 300 casos desde 1971 hasta 2005 a nivel mundial¹³; aparentemente con predominio en el género femenino^{3,4}. En Japón la prevalencia entre hombres y mujeres a partir de los 16 años ha sido estimada entre 0.73/ 100,000 habitantes y 1.47 /100,000 habitantes respectivamente. La incidencia anual en población caucásica parece ser menor, presentando manifestaciones clínicas distintas en la población occidental respecto a la oriental.⁷

En general se estima una prevalencia de 0.16 casos por cada 100,000 personas de manera anual con una distribución etaria bimodal con picos a los 15 y 36 años^{2,3}, aunque puede presentarse a cualquier edad con reportes hasta los 60 años.^{4,9} Se ha mencionado al estrés como un factor de riesgo importante para su presentación en todas las edades.³

No hay evidencia de mayor prevalencia en familias con antecedente de esta enfermedad en alguno de sus integrantes, grupos étnicos o áreas geográficas.¹

2.2 Etiología y Fisiopatogenia:

La etiología de la enfermedad de Still, como en muchas enfermedades reumatológicas es desconocida. En múltiples estudios se ha sugerido un componente genético, ligando a esta enfermedad con antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) DR4, B14, B17, B18, B35, DR2, DR4, DR7^{1,3,4,11,12}. Sin embargo los desencadenantes, marcadores genéticos y fisiopatogenia permanecen sin esclarecerse.

En general se ha identificado una fuerte relación entre citocinas pro inflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-18).¹ Algunas anormalidades en estas citocinas pueden jugar un rol importante en la fisiopatogenia de la enfermedad de Still, ya que se ha visto que pacientes con la enfermedad activa y sin tratamiento tienen mayores concentraciones en sangre periférica y tejidos, incrementando la producción de IL-2, interferón y factor de necrosis tumoral.^{3,4}

Se han observado niveles elevados de IL-18 en la fase aguda de la enfermedad, y se cree que es esta citocina la que inicia la cascada pro inflamatoria involucrando IFN, IL-6, TNF, sobreproducción de IL-1, TNF e IL-6 siendo posibles blancos terapéuticos.^{3,4} Se ha sospechado la existencia de relación entre procesos infecciosos como parvovirus B19, Echovirus, Yersinia, Epstein- Barr, CMV, Coxsackie, Clamidia³ y neoplásicos como cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer renal, ovario, melanoma, cáncer papilar de tiroides, linfoma no Hodgkin debido a su presentación clínica similar y asociación en temporalidad¹.

En conclusión no hay resultados contundentes entre la asociación de un HLA específico y el desarrollo de la enfermedad de Still, lo que puede deberse a una verdadera falta de asociación o a la heterogeneidad de la enfermedad, además no se ha identificado alguna tendencia a presentación familiar.⁴

No se ha relacionado al embarazo como factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad y no parece aumentar el riesgo de recaídas, así mismo el desenlace del producto suele ser normal.⁴

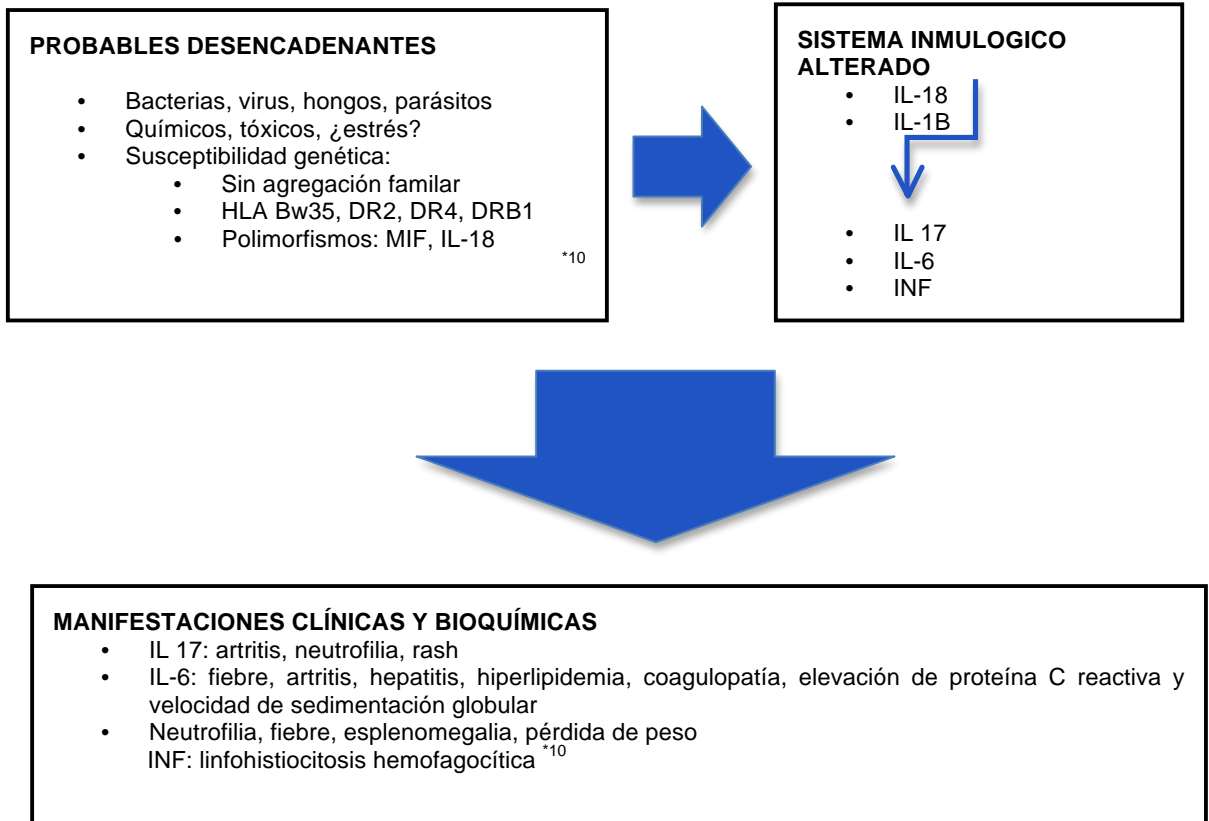


Figura 1. Probable fisiopatogenia de la enfermedad de Still

2.3 Evolución de la enfermedad

Tradicionalmente se han descrito tres patrones de enfermedad de Still: sistémica monocíclica, intermitente/ policíclica, y crónica articular.^{1,3,4,5} Se menciona que el 30% de los pacientes tienden a desarrollar un patrón monocíclico, 30% policíclico y 40% evolucionan hacia la cronicidad.⁶

Se han hecho múltiples intentos para identificar que pacientes son de mayor riesgo, así como quienes cursaran con mayor morbi- mortalidad; sin embargo aun faltan muchos datos sobre la evolución de este padecimiento y que situaciones pueden determinar la respuesta a tratamiento.¹

2.4 Manifestaciones clínicas

La piedra angular en el diagnóstico de la enfermedad de Still es la triada compuesta por fiebre, artritis

y rash.² Sin embargo la enfermedad de Still puede afectar múltiples órganos y se debe tomar en cuenta que puede que al inicio de la enfermedad no se presente toda la constelación de signos y síntomas y, que la evolución hacia un “típico caso de enfermedad de Still” puede llevar de semanas a meses⁴. Se han mencionado entre las manifestaciones clínicas mas frecuentes: fiebre (90.2%), artralgias (80.4%), rash (75.6%), faringitis (53.6%), artritis (51.2%), linfadenopatía (48.7%), hepatoesplenomegalia (41.4%), mialgias (21.9%), fatiga (12%), diarrea y vómito (9.7%), derrame pleural (9.7%), derrame pericárdico (4.8%) y dolor abdominal (2.4%). También se han visto complicaciones relacionadas con la enfermedad como CID y muerte.⁷

Para valorar la actividad de la enfermedad se han utilizado los criterios descritos por Pouchot et al. publicados en 1991⁷, en dicho estudio se utilizó como punto de comparación del estado funcional los criterios del colegio Americano de Reumatología para valorar la actividad en artritis reumatoide.¹¹

A continuación se describirán en detalle las manifestaciones clínicas mas frecuentes acorde a la literatura:

- ✓ **Fiebre:** usualmente es diaria y excede los 39°, puede ser bifásica, con resolución espontánea en horas (usualmente menos de 4), y hasta un 20% persistente entre picos, causa frecuente de fiebre de origen desconocido.^{2,3} La fiebre suele preceder a otras manifestaciones y en la mayoría de los casos, es el síntoma por el que se busca atención médica.^{3,4}
- ✓ **Sistema músculo esquelético:** la presencia de artritis es la afectación mas frecuente, aunque pueden presentarse también mialgias y artralgias. La presencia de artritis suele iniciar de manera localizada, agravándose con el curso de la enfermedad así como adquiriendo una distribución poliarticular. Las articulaciones frecuentemente involucradas son rodillas, carpo y codos; aunque también se han reportado involucro de hombros, articulaciones interfalángicas proximales y distales, metacarpo-falángicas, metatarsos, articulación temporo mandibular y cadera.^{2,3}

La presencia de artralgias y artritis se encuentran en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Still con incidencias reportadas del 64-100% de los casos.^{3,4}

De manera particular las anormalidades a nivel de carpo son típicamente mayores que en el caso de AR, ayudando a diferenciar ambas entidades. Los cambios en la articulación del carpo típicamente se presentan en los 6 meses de haber iniciado la enfermedad, con disminución progresiva del espacio articular pudiéndose presentar anquilosis usualmente 1.5 a 3 años después. El patrón de la artritis suele ser simétrico, con la

mayoría de los pacientes desarrollando poliartrosis y dolor articular asociado a los picos febriles. En los casos en los que se han realizado artrocentesis se ha observado leucocitosis con predominio de neutrófilos en líquido articular.^{3,4}

Aunque el número de pacientes estudiados aun es limitado, los factores que parecen asociarse con un peor pronóstico funcional y el desarrollo de una artritis activa incluyen la **presentación poliarticular, involucro de la articulación de la cadera y el requerimientos de esteroides por mas de dos años.**⁵

La presencia de mialgias es otra manifestación común reportada en el 56 a 84% de los pacientes, la distribución suele ser generalizada, y exacerbarse con la presencia de fiebre. La miopatía inflamatoria es raramente encontrada, aunque algunos reportes de caso han descrito elevación de las enzimas musculares.^{3,4}

- ✓ **Rash:** es el tercer componente “clásico” de esta enfermedad, típicamente evanescente, poco pruriginoso, compuesto por máculas y pápulas, color salmón, involucrando de manera preferencial tronco y extremidades, ocasionalmente afectando palmas y plantas, tiende a presentarse al momento del pico febril.² Se reporta en alrededor del 73% de los pacientes, con histopatología reportada usualmente como inflamación perivascular dérmica con infiltración linfocítica e histiocítica.^{3,4} Se ha descrito la presencia de fenómeno de Koebner.³ La presencia de rash también se ha reportado como predictor de mal pronóstico funcional.¹

Este tipo de rash también se ha observado aunque raramente en otras patologías entre ellas: colitis ulcerativa, vasculitis y leucemia.⁴

- ✓ **Afectación hepática:** la presencia de hepatomegalia así como la elevación de enzimas hepáticas no es infrecuente (50-75% de los pacientes), la presencia de falla hepática aguda y muerte ha sido reportada,^{2,3,4} se ha sugerido que esto también puede favorecerse por el uso de AINEs.^{3,4}
- ✓ **Esplomegalia:** se ha descrito en 30- 65% de los pacientes.²
- ✓ **Linfadenopatía cervical y faringitis** suelen ser comunes (69%), con características de faringitis no supurativa.^{2,4} Suele preceder la presencia de fiebre y otros síntomas y se ha atribuido a la inflamación de la articulación cricoaritenoidea.⁴
- ✓ **Involucro cardiopulmonar:** la presencia de pericarditis (23.8%), pleuritis (26.4%), derrame pleural e

infiltrados pulmonares han sido reportados. Raramente se menciona la presencia de dolor pleurítico y disnea.^{2,3}

2.5 Complicaciones:

Entre ellas se ha reportado el desarrollo de síndrome hemofagocítico², aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia alveolar, hipertensión arterial pulmonar, meningocelalitis aséptica, estatus epiléptico.^{4,7}

2.6 Alteraciones de laboratorio:

Las alteraciones en los exámenes de laboratorio son el reflejo del proceso inflamatorio sistémico y la activación de citocinas. La velocidad de sedimentación globular así como la proteína C reactiva se encuentra elevada virtualmente en todos los pacientes. Entre las alteraciones reportadas en la biometría hemática se incluyen leucocitosis, anemia con patrón asociado a enfermedad crónica, que suele revertir al controlar la enfermedad y trombocitosis. La leucocitosis es a expensas de neutrófilos, probablemente secundaria hiperplasia granulocítica de la médula ósea.³

La elevación de la deshidrogenasa láctica, AST, ALT, GGT y bilirrubinas se ven hasta en ¾ partes de los pacientes, y suelen coincidir con exacerbaciones de la enfermedad. La biopsia hepática suele mostrar inflamación periportal con infiltración monocítica.³

Se ha puesto especial atención en la elevación de la ferritina sérica, con especial atención en la ferritina glucosilada, como marcador de actividad de la enfermedad y criterio diagnóstico.^{3,4} La ferritina es un reactante de fase aguda, íntimamente relacionado con procesos inflamatorios incluyendo mecanismos de estrés oxidativo. La inflamación se asocia con el aumento en la producción de ferritina por el sistema de macrófagos e histiocitos o por liberación de hepatocitos dañados. Múltiples citocinas principalmente IL1B, IL 18, TNF alfa, IL 6 se han asociado con el aumento en la producción de ferritina. Los niveles de ferritina en la enfermedad de Still suelen ser mayores a los encontrados en pacientes con otros padecimientos autoinmunes o procesos inflamatorios. En la mayoría de los estudios el corte de ferritina sugerente de enfermedad de Still es de 1000 ng/ml, 5 veces mayor a los límites normales (40-200 ng/ml). Los niveles severamente aumentados alcanzando niveles hasta 30 000 ng/ ml no son poco frecuentes, reportándose niveles tan elevados como 250 000 ng/ml; se ha visto correlación entre los niveles de ferritina, el cual suele normalizarse al controlar la enfermedad.^{3,4} La validez de la hiperferritinemia como herramienta diagnóstica fue evaluada en un estudio

francés donde se incluyeron 49 pacientes, donde el incremento 5 veces de la basal se relacionó con un 80% de sensibilidad y 41% de especificidad, resultados similares a estudios realizados en población japonesa. La utilidad como marcador diagnóstico se ve limitada por su elevación en otras patologías como enfermedades hepáticas (Gaucher, hemocromatosis), sepsis, VIH, leucemia, linfomas y especialmente síndrome hemofagocítico.³

Un marcador probablemente mas específico que la ferritina es la fracción glucosilada, la cual en pacientes sanos suele corresponder al 50-80%, proceso que provee de protección contra las enzimas proteolíticas. En enfermedades inflamatorias la saturación de los mecanismos de glucosilación hace que esta fracción disminuya a 20-50%, siendo este fenómeno especialmente prevalente en pacientes con enfermedad de Still, donde suele encontrarse alrededor del 20%, lo que hace que se crea que se relaciona con procesos agregados a la glucosilación saturada. La ferritina glucosilada no se puede utilizar como marcador de la actividad de la enfermedad o respuesta a tratamiento ya que suele permanecer disminuida incluso meses posterior a la remisión de la enfermedad.^{3,4}

2.7 Estudios de imagen:

Durante la fase inicial de la enfermedad, los estudios de imagen no son útiles para establecer el diagnóstico, sin embargo alrededor del 41% de los pacientes muestra disminución no erosiva de los espacios articulares intercarpales y carpometacarpales.^{3,4}

Algunas investigaciones han reportado tendencia a la anquilosis interfalángica distal, intertarsal y cervical. Pacientes con patrón crónico articular suelen presentar erosiones óseas, un estudio francés ha reportado involucro en la articulación de la cadera requiriendo de reemplazo total³.

2.8 Diagnóstico:

El diagnóstico de la enfermedad de Still es clínico y en ausencia de un test diagnóstico definitivo se requiere de una exclusión exhaustiva de otros potenciales imitadores como procesos infecciosos, neoplásicos, autoinmunes^{2,3} un estudio retrospectivo realizado en 57 pacientes indica que el tiempo promedio para llegar al diagnóstico es de 4 meses.¹

Múltiples criterios diagnósticos han sido propuestos, los cuales se basan en alteraciones clínicas y de laboratorio, todo esto en base a estudios retrospectivos y no se cuenta con un estándar de oro para

establecer el diagnóstico.² Desde 1996 Masson et al publicaron un estudio comparativo entre los criterios diagnósticos de la enfermedad de Still en el cual se concluye que los mas sensibles son los criterios de Yamaguchi, seguidos por los de Cush (80.6%) y Calabro (80.6%).^{1,2,3,4} Una nueva propuesta fue desarrollada por Frautel (2002) (sensibilidad de 80.6% y especificidad de 98.5%) en la cual se requiere la medición de ferritina glucosilada, la cual no se encuentra disponible de manera cotidiana.^{2,3,4} El estudio realizado por Yamaguchi fue multicéntrico, en población Japonesa, se realizó evaluando a 90 pacientes con enfermedad de Still y 267 controles, se requería de 5 o más criterios para establecer el diagnóstico requiriendo de 2 criterios mayores, rindiendo una sensibilidad de 96.2% y especificidad de 92.1%.²

Cush et al	Yamaguchi et al	Frautel et al
<p>2 puntos por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre diaria > 39°C • Rash evanescente • Leucitos > 12 mil, VSG: > 40mm/h • ANA y FR negativos <p>1 punto por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad > 35 años • Artritis • Faringitis • PFHs alteradas • Serositis • Anquilosis tarsal o cervical <p>Enfermedad de Still probable: 10 puntos durante 12 semanas de observación</p> <p>Definitiva: 10 puntos durante 6 meses de observación</p>	<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre > 39°C intermitente o durante 1 semana o más • Artralgias > 2 semanas • Rash característico • Leucocitos > 10 mil, (> 80% granulocitos) <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • faringitis • linfadenopatía o esplenomegalia • PFHs alteradas • ANA / FR negativo <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infecciones, malignidad, procesos autoinmunes <p>Diagnóstico con 5 criterios, al menos 2 mayores.</p>	<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre en picos > 39°, • Artralgia • Eritema • Faringitis • PMN > 80% • Ferritina glucosilada <20% <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rash maculopapular • Leucitos > 10 mil. <p>Diagnóstico con 4 criterios mayores o 3 mayores + 2 menores</p>

Comparación entre los principales criterios diagnósticos³:

2.9 Diagnóstico diferencial:

Múltiples condiciones son confundidas con la enfermedad de Still incluyendo: artritis reactiva, espondiloartropatías, síndrome hemofagocítico, dermatomiositis, síndrome de Kikuchi, síndrome de Sweet, enfermedades granulomatosas, vasculitis, síndromes de fiebre periódica de manera particular fiebre familiar del mediterráneo y síndrome febril asociado a receptor de TNF.^{3,4}

Se puede excluir la etiología viral si los síntomas permanecen > 3 meses.⁴

2.10 Tratamiento:

El tratamiento de la enfermedad de Still es básicamente empírico, con datos obtenidos de estudios retrospectivos y reportes de casos y controles. Las estrategias de tratamiento han derivado de los ya bien estudiados y utilizados para artritis y reumatoide y enfermedad de Still juvenil.^{2,8}

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son de manera tradicional considerados de primera línea para los síntomas músculo esqueléticos y fiebre, sin embargo la monoterapia con estos fármacos suele ser inefectiva, controlando solo al 12% de los pacientes^{3,4}. Dentro de los AINEs se ha visto mayor efectividad con indometacina y naproxeno comparado con salicilatos.⁴

Se ha reportado hasta en un 80% de los casos la necesidad del uso de esteroides.¹ Acorde al patrón de la enfermedad se requirió del uso de prednisona en 57% de los pacientes con un cuadro autolimitado, 67% con patrón intermitente y en un 77% de los pacientes con curso crónico.³ Otros esteroides que han sido utilizados en series pequeñas son los pulsos con metilprednisolona en casos de refractariedad a prednisona así como dexametasona.³ Se menciona que el uso de esteroides no debe exceder periodos de 6 meses.³ La respuesta a esteroides varía de 76 – 95%.⁴ En estudios recientes, al menos la mitad de los pacientes desarrollaron dependencia a esteroides, y un 75% presentaron efectos secundarios relacionados a tratamiento como síndrome de Cushing, osteoporosis y osteonecrosis aséptica. Por lo antes comentado se ha intentado el uso de fármacos modificadores de la enfermedad para su tratamiento, con un éxito modesto utilizando metotrexato (agente ahorrador de esteroides de primera línea para esta enfermedad), sulfasalazina (la cual debe ser evitada debido a altas tasas de toxicidad 60% vs otros fármacos)⁴, ciclosporina A, leflunomida, azatioprina, hidroxycloquina y tacrolimus con respuestas reportadas en no más del 40% de los casos.^{1,3}

La presencia de poliartritis se ha visto que es especialmente susceptible al tratamiento con metotrexato y ha mostrado resolución completa en varios casos, sin embargo su efectividad en manifestaciones no articulares no está bien definida.^{3,4}

El uso de inmunoglobulina intravenosa también ha sido descrito, con respuesta vista con dosis de 0.4 a 2g/kg/ día por 2-5 días con periodos de remisión de 2-53 meses.³

Los agentes bloqueadores factor de necrosis tumoral han sido empleados en estudios no controlados. El uso de etanercept en conjunto con metotrexato y esteroides fue utilizado de manera exitosa por Asherson y Pascoe en un único paciente en el cual había falla al uso de otros agentes inmunosupresores y plasmaféresis.³

El uso de inhibidores de factor de necrosis tumoral en caso de falla de respuesta a esteroides o metotrexate, por ejemplo: etanercept (25 mg dos veces por semana, aumentado la dosis hasta 3 veces mas a la semana 8 en caso de falta de respuesta) de manera especial en caso de complicaciones como miocarditis, amiloidosis renal o cardiaca; e infliximab (3mg /kg a las semanas 0,2, 6 y cada 8 semanas de manera posterior) también ha sido reportado.^{3,9}

El uso de infliximab en enfermedad de Still ha sido relacionado con efectos secundarios raros ocasionalmente serios, incluyendo reacción a la infusión, erupción cutánea, bronquitis recurrente, neumonía, neumonitis, falla cardiaca, visión borrosa y hepatitis fulminante en un paciente con infección por hepatitis B concomitante.^{3,9}

El uso de adalimumab fue efectivo en el tratamiento de 1 paciente con falla de respuesta a etanercept y ha sido también indicado en un paciente posterior al uso de infliximab para el control de artritis crónica.⁹

El antagonista recombinante de IL-1 anakinra, es hasta el momento el único tratamiento biológico utilizado en un estudio controlado aleatorizado, aún mas importante en estudios contra fármacos modificadores de la enfermedad ha demostrado mejoría en la sintomatología.¹

El anticuerpo monoclonal para IL-6, tocilizumab ha sido propuesto como tratamiento de casos de Still refractarios, otros medicamentos como moléculas diseñadas para bloquear IL-17 (secukinumab), IL-18 la cual se reporta elevada durante exacerbaciones de la enfermedad son medicamentos que aun se encuentran en

fase de investigación

3. Justificación:

La enfermedad de Still es una enfermedad rara, de exclusión, con múltiples diagnósticos diferenciales lo que resulta en un retraso diagnóstico y terapéutico, favoreciendo la exacerbación de la sintomatología e identificación de la misma hasta que son evidentes las complicaciones, lo que condiciona en algunos casos mayor tiempo de estancia hospitalaria. Hasta el momento se cuenta con una publicación en población mexicana donde se estudia a la enfermedad de Still como causa de fiebre de origen desconocido, en el cual se hace énfasis en la dificultad de implementar estudios de laboratorio para establecer el diagnóstico debido a su alto costo; por lo que en este estudio se intenta identificar las características clínicas más frecuentes, así como los criterios diagnósticos más adecuados a nuestra población; por otra parte no se ha hecho algún análisis a fin de valorar si alguna de estas manifestaciones se relaciona con algún patrón de presentación de la enfermedad o respuesta a tratamiento. El identificar la presentación clínica más frecuente podría ser de gran utilidad para la optimización de recursos al estudiar un caso probable de enfermedad de Still, y de manera aún más importante para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento de manera oportuna.

4. Planteamiento del problema

¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Still en un centro de atención de tercer nivel?

5. Objetivos

5.1 Objetivo general:

- Realizar una descripción de las características clínicas más frecuentes en los pacientes diagnosticados con enfermedad de Still en un centro de tercer nivel.

5.2 Objetivos particulares:

- Determinar la asociación entre los datos clínicos (fiebre, linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, rash, faringitis, mialgias, derrame pleural) y el patrón de presentación de la enfermedad .

- Determinar si hay alguna asociación entre las variables clínicas antes mencionadas y la respuesta a tratamiento.

6. Material y Métodos

6.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio transversal, descriptivo.

6.2 Universo

Pacientes que fueron ingresados a hospitalización al servicio de medicina interna y / o reumatología con diagnóstico de enfermedad de Still en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2017.

6.3 Muestra

Pacientes que fueron ingresados a hospitalización al servicio de medicina interna y/ o reumatología con diagnóstico de enfermedad de Still en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2017 y que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieron ningún criterio de exclusión.

6.4 Tamaño de Muestra

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Still hospitalizados y en seguimiento por consulta externa en los servicios de medicina interna y/ o reumatología del HE de CMN Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2016. Se obtuvo una muestra total de 15 pacientes.

6.5 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos pacientes (hombres y mujeres) mayores a 18 años, en seguimiento por los servicios de medicina interna y reumatología que cumplan con los criterios de Yamaguchi para el diagnóstico de enfermedad de Still:

Criterios mayores:

- Fiebre > 39°C intermitente o durante 1 semana o más

- Artralgias > 2 semanas
- Rash característico
- Leucocitos > 10 mil, (> 80% granulocitos)

Criterios menores:

- Faringitis
- Linfadenopatía o esplenomegalia
- Pruebas de función hepática alteradas
- Anticuerpos antinucleares / Factor reumatoide negativo

Diagnóstico con 5 criterios, al menos 2 mayores.

6.6 Criterios de Exclusión

Se excluyeron todos aquellos pacientes que:

- Contaron con diagnóstico de proceso infeccioso, neoplásico o autoinmune agregado.
- No se tuvo acceso al expediente clínico.
- Aquellos pacientes en los que se perdió el seguimiento previo al diagnóstico de la enfermedad.

7. Variables: Se tomaron en consideración las siguientes características y clínicas y paraclínicas:

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN	ESCALA DE
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL	MEDICIÓN
CLÍNICAS				
Género	Cualitativa nominal	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo.	Se tomó del referido en nota de ingreso.	Masculino / Femenino

Patrón de Fiebre	Cualitativa nominal	Periodicidad de los cuadros de fiebre.	Se definió según patrón de fiebre expresado en padecimiento actual de nota de ingreso o subsecuentes.	Continua / Recurrente / Cíclica
Linfadenopatía	Cualitativa nominal	Presencia de crecimiento ganglionares mayores a 1 cm. En cualquier región anatómica, detectados mediante exploración física o estudios de imagen.	Se recabó de datos a la exploración física de nota de ingreso o notas subsecuentes.	Presente / Ausente
Hepatomegalia	Cualitativa nominal	Crecimiento clínico (presencia de matidez a la percusión > a 2 cm por debajo del reborde costal derecho) o imagenológico (evidencia de tejido hepático por USG o TC abdominal por debajo del reborde costal) de la glándula hepática.	Reporte de hepatomegalia por exploración física o estudios de imagen (USG, TC) a lo largo del internamiento.	Presente / Ausente

Esplenomegalia	Cualitativa nominal	Crecimiento del tamaño del bazo, evidenciado por exploración física (palpación del bazo) o imagenológica (USG o TC) con longitud mayor a 13 cm	Reporte de esplenomegalia por exploración física o estudios de imagen (USG o TC) a lo largo del internamiento.	Presente / Ausente
Artralgias	Cualitativa nominal	Presencia de dolor articular.	Se definió según articulaciones afectadas, temporalidad e intensidad (EVA) en nota inicial o de seguimiento en el expediente clínico	Presente / ausente
Artritis	Cualitativa nominal	Inflamación articular, presencia de flogosis	Se definió según articulaciones afectadas, en nota inicial o de seguimiento en el expediente clínico	Presente / Ausente
Mialgias	Cualitativa nominal	Dolor muscular.	Se definió acorde a grupo muscular afectado, temporalidad e intensidad (EVA) en nota inicial o de seguimiento en el expediente clínico	Presente / Ausente
Pericarditis	Cualitativa nominal	Inflamación del saco pericárdico	Se estableció mediante la presencia de dolor torácico típico (pleurítico), frote pericárdico, cambios	Presente / ausente

			<p>electrocárdiográficos compatibles (elevación generalizada del segment ST, depression o elevacion del PR)</p> <p>Derrame pericárdico evidenciado por ECOTT / ECOTE</p>	
Faringitis	Cualitativa nominal	Presencia de inflamación de la faringe	Se caracterizó de acuerdo a odinofagia, hiperemia faringea,	Presente / ausente
Derrame pleural	Cualitativa nominal	Presencia de líquido en caja torácica	Evidencia clínica de síndrome de derrame pleural a la exploración física o de liquido libre en tórax por USG o TC, detectado a lo largo del internamiento.	Presente / Ausente
Rash evanescente	Cualitativa nominal	Dermatosis caracterizada por pápulas, no pruriginoso, color salmón.	Presente: Evidencia de alguna lesiones papulares asalmonadas no pruriginosas. Ausente: Normalidad de tegumentos a la exploración física inicial.	Presente / Ausente
Laboratorio				
Leucocitos	Cualitativa	Número de	Leucopenia: <4000	Leucopenia

	politémica	leucocitos totales circulantes en la biometría hemática.	leucocitos totales. Leucocitos Normales: 4000 a 9 999 Leucocitos totales. Leucocitosis: >10 000 Leucocitos totales.	Leucocitos Normales Leucocitosis
Neutrófilos	Cualitativa politémica	Número de neutrófilos totales circulantes en la biometría hemática.	Neutropenia: < 1000 Neutrófilos totales. Neutrofilia: > 6000 Neutrófilos totales con Leucocitosis asociada.	Neutropenia Neutrofilia
Linfocitos	Cualitativa politémica	Número de linfocitos totales circulantes en la biometría hemática.	Linfopenia: < 1500 Linfocitos totales Linfocitosis: >3700 Linfocitos totales	Linfopenia Linfocitosis
Factor Reumatoide	Cualitativa Dicotómica	Determinación cuantitativa de la cantidad de factor reumatoide en el plasma de una muestra sanguínea.	Normal: <40 U/ml Elevado: >40 U/ml	Normal / Elevado
Bilirrubinas	Cualitativa Dicotómica	Concentración de bilirrubina total determinada en una muestra sanguínea.	Normal: <1 mg/dL Elevada: >1mg/dL	Normal / Elevada
ANAs	Cualitativa Dicotómica	Evidencia de anticuerpo anti- nucleares en una muestra sanguínea.	Positivo o Negativo	positivo / negativo
Ferritina	Cualitativa Dicotómica	Concentración de Ferritina en una muestra de sangre.	Normal: 30-300ng/mL Elevada: >300ng/mL	Elevada / Normal

ALT	Cualitativa Dicotómica	Concentración de ALT en una muestra de sangre.	Normal: <55 U/L Elevada: >55 U/L	Elevada / Normal
AST	Cualitativa Dicotómica	Concentración de AST en una muestra de sangre.	Normal: 5-34 U/L Elevada: >34 U/L	Elevada / Normal
GGT	Cualitativa Dicotómica	Concentración de GGT en una muestra de sangre.	Normal: 12-64 U/L Elevada >64 U/L	Elevada / Normal
DHL	Cualitativa Dicotómica	Concentración de DHL en una muestra de sangre.	Normal: 125 – 243 U/L Elevada >243 U/L	Elevada / Normal

8. Estrategia de Trabajo

- 1) Se revisaron los censos de ingreso del servicio de Medicina Interna y reumatología en el periodo ya referido.
- 2) Se seleccionaron a pacientes que tuvieron el diagnóstico de enfermedad de Still de inicio en el adulto.
- 3) Se acudió a archivo clínico a buscar los expedientes de los pacientes seleccionados, se revisó que se cumplan los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.
- 4) Aquellos pacientes que cumplan criterios diagnósticos fueron incluidos en el estudio.
- 5) Se elaboró una base de datos, con identificación del paciente por un número identificador donde recolectaron todas las variables incluidas.

9. Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico de las características generales de los participantes como edad, genero, patrón de la fiebre etc, de acuerdo a la distribución de los datos, cuando las variables cuantitativas

tuvieron distribución normal se referirían con media y desviación estándar y si no la tuvieron con mediana y rangos, aquellas variables cualitativas se refirieron como frecuencias.

10. Consideraciones bioéticas

Este tipo de investigación tiene un riesgo menor al mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud vigente, ya que solo se utilizó la información contenida en el expediente clínico, cuando hizo falta algún dato nos comprometimos a no contactar al paciente. Nos comprometimos a nunca revelar el origen de los datos guardando la confidencialidad.

Este trabajo contó con la autorización del Comité Local de Investigación, todo el estudio se basó en las normas de acuerdo con el instructivo del Instituto Mexicano del Seguro Social y se ajustará a las normas de investigación internacional, la Ley General de Salud de la República Mexicana y a la Declaración de Helsinki.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente trabajo se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que el registro documental se hará de manera retrospectiva y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales sobre los individuos de los que procede la información para el presente estudio. Para garantizar la confidencialidad de los datos, previa elaboración de un consentimiento informado, no se usaron los nombres ni números de afiliación de quienes procedía la información a ser tomada en el estudio.

11. Recursos, financiamiento y factibilidad

1. Recursos humanos

- a.) El investigador que llevó a cabo el estudio.
- b.) Tutor de tesis quien asesoró su elaboración.

2. Recursos materiales

- a.) Expedientes clínicos
- b.) Papelería para registro de datos

c.) Computadora para captura de datos

3. Recursos financieros

a.) No requiere presupuesto extra, se realizó con los recursos que cuenta el Instituto.

12. Resultados:

Se revisaron los expedientes de un total de 15 pacientes diagnosticados con enfermedad de Still entre enero de 2011 a diciembre de 2017 a cargo de los servicios de medicina interna y reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Las características generales de la población se describen en la tabla número 1. La edad promedio de la población fue 39 años, 87% fueron mujeres. El 93% contaba con comorbilidades, siendo las más frecuentes la tiroiditis de Hashimoto en 20% de la población seguida de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2; ambas en un 13 %, las comorbilidades menos frecuentemente encontradas fueron hipogonadismo hipogonadotrópico, enfermedad ácido péptica, estenosis aórtica, asma, hiperprolactinemia, cancer de mama, carcinoma basocelular y fibrilación auricular persistente cada una de ellas en un 6% de la población.

	Número (%)
Casos totales	15 (100)
Mujeres	13(87)
< 30 años	4(26)
Comorbilidades	
Tiroiditis de Hashimoto	3 (20)
Hipertensión arterial sistémica	2 (13.3)
Diabetes mellitus tipo 2	2 (13.3)
Otros	7 (47)

Tabla 1. Características generales de los pacientes con Enfermedad de Still

Las características clínicas más frecuentes (tabla 2) fueron: fiebre en un 100% de la población, la cual fue mayor a 39° C, recurrente en el 66% de los pacientes, de predominio nocturno, seguido de artralgias y rash en un 93%, este último con presentación clásica (asalmonado, evanescente, no pruriginoso, exacerbado durante picos febriles) únicamente en el 20% de las pacientes. Respecto a las artralgias estas fueron de predominio en articulaciones metacarpofalángicas. El 86% de la población cursó con diaforesis y el 53% presentó artritis la cual fue de predominio en articulaciones interfalángicas. La presencia de adenopatías

fue encontrada en un 53% de los pacientes, siendo la localización cervical la más frecuente (46%), el resto siendo encontradas en localización submandibular y axilar. Se mencionó la presencia de mialgias en el 46% de la población sin predominio de un grupo muscular. Otras características mencionadas fueron la presencia de faringitis (46%), derrame pleural (33%), pérdida de peso significativa (33%), esplenomegalia evidenciada por ultrasonido (33%) y de manera menos frecuente derrame pericárdico evidenciado por ecocardiograma (26%).

	Número (%)
Fiebre	15 (100%)
Artralgias	14 (93.3%)
Rash	14 (93.3%)
Diaforesis	13 (86.6%)
Prurito	10 (66.6%)
Linfadenopatía	8 (53.3%)
Artritis	8 (53.3%)
Mialgias	7 (46.6%)
Faringitis	7 (46.6%)
Derrame pleural	5 (33.3%)
Pérdida de peso	5 (33.3%)
Esplenomegalia	5 (33.3%)

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Still

Dentro de los hallazgos de laboratorio (tabla 3) la presencia de factor reumatoide negativo se encontró en el 100% de la población, la elevación de los niveles de ferritina se encontró en el 93% con una cifra promedio de 7398ng/dl siendo la menor de las mediciones reportada en 236 ng y la mayor de las cifras por arriba de 30 000 ng/dl. Se encontraron anticuerpos anti nucleares negativos en el 86% de los casos, los dos casos positivos fueron reportados a títulos de 1:128 y 1:80. La velocidad de sedimentación globular se encontró aumentada en el 86% de la población, con cifras promedio de 37.6 U. La proteína C reactiva se encontró en promedio por arriba de las 37 unidades, encontrándose elevada en un 80% de la población al igual que leucocitosis mayor a 10,000/ml. Cifras elevadas de DHL fueron encontradas en el 73% de la población. El 60% de los pacientes cursaron con anemia, de ellos el 67% con patrón microcítico hipocrómico, el resto normocítico normocrómico. Finalmente se analizaron los niveles de transaminasas, los cuales se encontraron elevados en el 47% de la población.

	NÚMERO(%)
FR negativo	15 (100%)
Ferritina > 160	14 (93.3%)
ANAS negativos	13 (86.6%)
VSG> 12 (promedio 37.6)	13 (86.6)
PCR> 0.5 (promedio 37)	12 (80%)
Leucocitos> 10 000	12 (80%)
DHL> 480	11 (73.3%)
Anemia	9 (60%)
Pruebas de función hepática alteradas	7 (46.6%)

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio mas frecuentes en los pacientes con Enfermedad de Still.

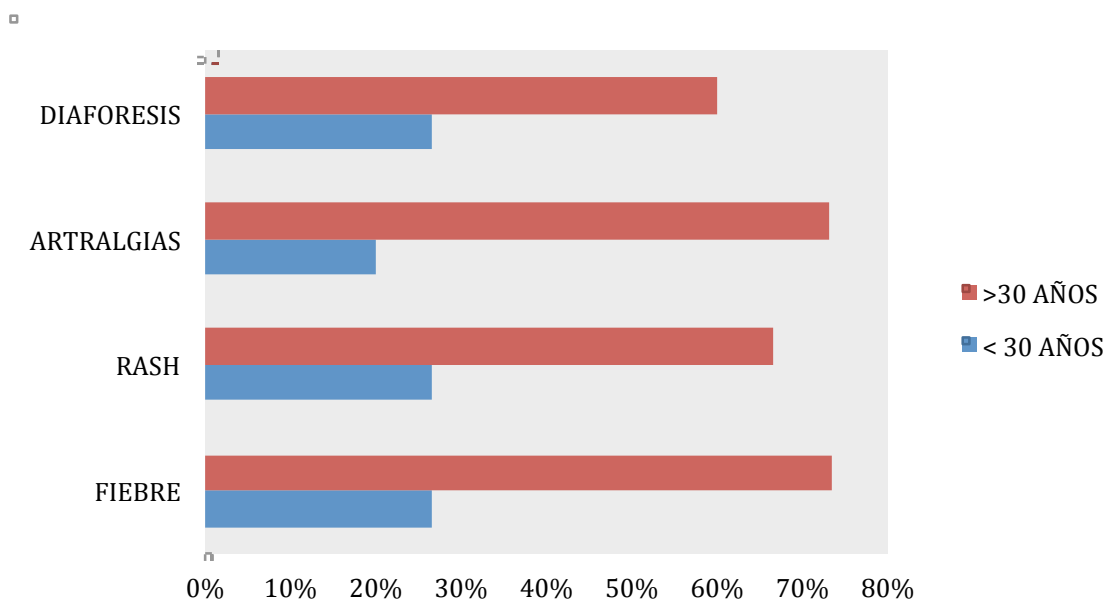
(FR: Factor reumatoide, ANAs: Anticuerpos antinucleares, VSG: Velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, DHL: deshidrogenasa láctica).

Al realizar una comparación por grupo etáreo entre las características clínicas y bioquímicas de los 15 pacientes (table 4), se observó que el 73% de los casos de enfermedad de Still se presentaron en mayores de 30 años, siendo la característica clínica mas frecuente en ambos grupos la fiebre, seguido de rash y diaforesis; por otro lado en la población menor a 30 años no se encontraron casos con visceromegalias, pérdida de peso o pericarditis, los cuales se encontraron en el 33%, 13.3% y 6.6% de la población mayor a 30 años respectivamente. En cuanto a las características bioquímicas todos los pacientes menores de 30 años cursaron con leucocitosis (26.6%), en cambio se encontraron 3 casos de pacientes mayores de 30 años sin elevación del recuento leucocitario, los casos reportados con anticuerpos antinucleares positivos fueron en pacientes mayores de 30 años, el resto de las alteraciones bioquímicas como negatividad de factor reumatoide, elevación de ferritina y de marcadores de inflamación tuvieron un comportamiento parecido en ambos grupos.

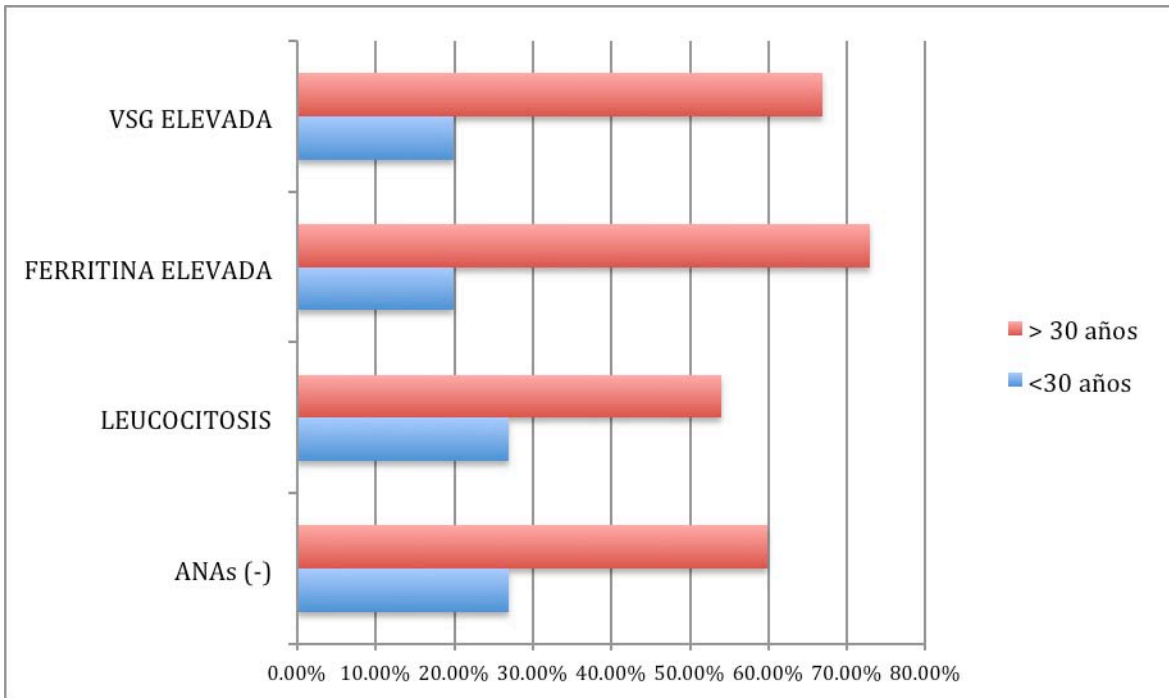
	< 30 AÑOS	> 30 AÑOS
TOTAL	Número (%)	Número (%)
NÚMERO DE PACIENTES	4 (26.6%)	11 (73.3%)
FIEBRE	4 (26.6%)	11 (73.3%)
FR NEGATIVO	4 (26.6%)	11 (73.3%)
RASH	4 (26.6%)	10 (66.6%)
DIAFORESIS	4 (26.6%)	9(60%)
ANAS NEGATIVOS	4 (26.6%)	9(60%)

LEUCOCITOSIS	4 (26.6%)	8(53.5%)
FERRITINA ELEVADA	3(20%)	11 (73.3%)
ARTRALGIAS	3(20%)	11 (73.3%)
VSG ELEVADA	3(20%)	10 (66.6%)
PCR ELEVADA	3(20%)	9(60%)
DHL ELEVADA	3(20%)	8(53.3%)
PRURITO	3(20%)	7(46.6%)
ARTRITIS	3(20%)	5(33.3%)
ANEMIA	1(6.6%)	8(53.3%)
LINFADENOPATIA	1(6.6%)	7(46.6%)
MIALGIAS	1(6.6%)	6(40%)
FARINGITIS	1(6.6%)	6(40%)
PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA ALTERADAS	1(6.6%)	6(40%)
DERRAME PLEURAL	1(6.6%)	4(26.6%)
DISFAGIA	1(6.6%)	1(6.6%)
ESPLENOMEGALIA		0 5(33.3%)
PÉRDIDA DE PESO		0 5(33.3%)
HEPATOMEGALIA		0 2(13.3%)
PERICARDITIS		0 1(6.6%)

Tabla 4. Manifestaciones clínicas y paraclínicas de la enfermedad de Still acorde a edad.



Gráfica 1. Comparación entre las características clínicas más frecuentes en menores y mayores de 30 años.



Gráfica 2. Comparación entre las alteraciones bioquímicas más frecuentes en menores y mayores de 30 años.

13. DISCUSIÓN :

Aunque la enfermedad de Still es uno de los diagnósticos diferenciales al realizar el abordaje de pacientes con fiebre de origen oscuro, se han realizado pocos estudios en nuestra población para identificar las características clínicas y bioquímicas más frecuentes que tiene esta enfermedad en nuestro medio. Al realizar el análisis del comportamiento clínico de los pacientes con este diagnóstico se encontró que acorde a lo referido en la literatura es una enfermedad con predominio en el género femenino, la mayoría de los casos se reportaron en mayores de 30 años con una edad promedio de 39 años, con diagnósticos establecidos incluso en la séptima década de la vida.

Acorde a la literatura las características clínicas mas frecuentes son fiebre, artralgias y rash; situación confirmada en este estudio donde se observó que el 100% de los pacientes presentaron fiebre mayor a 39° y el 93% artralgias y rash; sin embargo este último solo cumplió las características clásicamente descritas en el 20% de los pacientes, el resto presentaron una dermatosis pruriginosa con características predominantemente descamativas sin exacerbación de las lesiones durante los periodos febriles. Respecto a las artralgias estas se presentaron con predominio en articulaciones metacarpofalángicas, una de las localizaciones más clásicamente referidas. La presencia de linfadenopatías predominantemente en región cervical así como

faringitis fueron otras de las características clínicas más frecuentes, por el contrario se reportó únicamente involucro cardiopulmonar en el 30% de los pacientes comportándose acorde a referencias previas: “características infrecuentes sin embargo siempre sincrónicas”. La alteración en las pruebas de función hepática se presentó en el 46%, con una incidencia similar a la reportada en estudios previos. No se reportaron casos de síndrome hemofagocítico, CID, PTT que son alguna de las complicaciones letales descritas.

Todos los pacientes tuvieron factor reumatoide negativo, solo dos de los 15 pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares positivos en títulos menores a 1:180, 80% cursó con leucocitosis y elevación de los marcadores de inflamación como velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. Todo esto concordando con los reportes realizados previamente.

En el único estudio realizado previamente en población mexicana se analizaron los datos de 26 pacientes diagnosticados con enfermedad de Still en un periodo de 10 años, en ese estudio se trató de proponer una escala con “puntos clave” para tratar de agilizar el diagnóstico de esta enfermedad, tomando como datos clínicos sugerentes la presencia de artritis, faringitis, rash clásico, esplenomegalia y neutrofilia, acorde a las alteraciones clínicas y bioquímicas que encontraron con mayor frecuencia. A diferencia de dicho estudio la presencia de esplenomegalia solo se reportó en el 5% de nuestra población a diferencia del más de 40% descrito en esta referencia. Como en los estudios realizados previamente referentes a enfermedad de Still una de las mayores debilidades es que se trata de diseños retrospectivos; aunado a esto hay alteraciones bioquímicas que no pudieron ser evaluadas ya que no se realizan de manera habitual en nuestro hospital destacando entre ellas la presencia de ferritina glucosilada

14. CONCLUSIONES

Acorde los estudios realizados de manera previa las características clínicas más frecuentes fueron: fiebre, rash (20% con presentación característica) y artralgiás; a diferencia del único estudio realizado en población mexicana se identificó menor prevalencia de esplenomegalia, y no se identificó alguna característica clínica o alteración bioquímica que fueran patognomónicas de esta enfermedad.

15. Bibliografía

- 1.- Siddiqui Mariam, Putman Michael, Dua Anisha . (2016). Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 8, 17-22.
- 2.- Mahroum Naim, Mahagna Hussein, Amita Howard. (2014). Diagnosis and classification of adult Still's disease. *Journal of Autoimmunity*, 48, 34-37.
- 3.- Efthimiou P, Paik P, Bielory L. (2006). Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 65, 564–572.
- 5.- Cush John, Medsger Thomas, Christy Wallace, Herbert David, Cooperstein Lawrence. (1987). ADULT-ONSET STILL'S DISEASE Clinical Course and Outcome. *Arthritis and Rheumatism*, 30, 186-194.
- 6.- Ruscitti Piero, Cipriani Paola, Masedu Francesco, Iacono Daniela, Ciccia Francesco, Liakouli Vasiliki, et al. (2016). Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Medicine*, 14, 194.
- 7.- Priori Roberta, Colafrancesco Serena, Gattamelata Angelica, Di Franco Manuel, Di Tondo Ugo, Valesini Guido. (2010). Adult-onset Still disease: a rare disorder with a potentially fatal outcome. *Autoimmun Highlights*, 1, 53-59.
- 8.- Sfriso Paolo, Priori Roberta, Valesini Guido, Rossi Silvia, Montecucco Carlo, D'Ascanio Anna, et al . (2016). Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol*, 35, 1683–1689.
- 9.- Al-Homood Ibrahim. (2014). Biologic treatments for adult-onset Still's disease. *Rheumatology* , 53, 32 -38.
- 10.- Jamilloux Yvan, Gerfaud-Valentin Mathieu, Martinon Fabio, Belot Alexandre , Henry Thomas, Sève Pascal. (2015). Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res*, 61, 53–62.
- 11.- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, Hill RO, et al. (1991). Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*, 70, 118-136.
- 12.- Efthimiou Petros, Georgy Sharon. (2006). Pathogenesis and Management of Adult-Onset Still's Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Home, 36, 144-152.
- 13.- Crispín José, Martínez-Baños Deborah, Alcocer-Varela Jorge. (2005). Adult-Onset Still Disease as the Cause of Fever of Unknown Origin. *Medicine*, 84, 331-337.