



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**  
**Centro Médico Nacional “La Raza”**



**“UTILIDAD DE LOS ÍNDICES NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y  
PLAQUETA/LINFOCITO PARA DETECTAR ACTIVIDAD EN ENFERMEDAD DE  
STILL DE INICIO EN EL ADULTO”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. JULIO CÉSAR MORA PÉREZ**

**ASESORES DE TESIS**

**DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO**

**DR. MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA SALINAS**

**DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

**Jefe de la División de Educación en Salud  
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

---

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

**Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM  
Jefe del Departamento de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

---

**Dr. Julio César Mora Pérez**

**Médico Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

**No. De Registro R-2020-3501-016**

# ÍNDICE

<b>CARÁTULA</b>	<b>1</b>
<b>HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>36</b>

## RESUMEN

**Título:** Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito para detectar actividad en enfermedad de Still de inicio en del adulto.

**Objetivo:** Determinar la utilidad de los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) para detectar actividad de la enfermedad durante el seguimiento en pacientes con enfermedad de Still del adulto (ESA).

**Material y métodos:** Diseño de cohorte retrospectiva en pacientes con diagnóstico de ESA, del Hospital de Especialidades La Raza, determinando los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito para detectar actividad basada en la escala de actividad de Colina durante el seguimiento al mes 1, 3 y 6 posterior al diagnóstico. Se utilizó prueba de Wilcoxon, Friedman, correlación de Spearman y se determinó sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verosimilitudes.

**Resultados:** Incluimos 25 pacientes con media de edad al diagnóstico de  $36.7 \pm 13.8$  años, de ambos géneros, femenino (64.0%) y masculino (36.0%), con seguimiento promedio de  $25 \pm 14.4$  meses. La manifestación clínica más frecuente al inicio y predominante durante el seguimiento fue artralgias/artritis (60.0%) seguida de exantema evanescente (60.0%) y fiebre (40.0%). El tratamiento basado en fármacos modificadores de la enfermedad fue el más utilizado (92.0%) seguido de esteroides (88.0%). Se determinaron puntos de corte para INL  $>2.0$  (S 94.7% y E 83.3%) y  $>4.2$  (S 100% y E 75%) así como IPL  $>117.1$  (S 89.5% y E 66.7%) y  $>183.5$  (S 89.9% y E 75.0%) para actividad sistémica y articular respectivamente; al combinar ambos índices se logró mejorar la especificidad (100.0%) para actividad sistémica.

**Conclusiones:** El INL en combinación con el IPL, fueron útiles para evaluar actividad sistémica y articular durante el seguimiento en pacientes con ESA.

**Palabras clave:** Enfermedad de Still del Adulto, índice neutrófilo/linfocito, índice plaqueta/linfocito, actividad de la enfermedad, puntaje de actividad de Colina.

## ABSTRACT

**Title:** Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio to detect activity in Adult Onset Still Disease.

**Objective:** To determine the usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) to detect disease activity during follow-up of patients with Adult Onset Still Disease (AOSD).

**Material and methods:** Retrospective cohort design in patients with diagnosis of AOSD from Hospital de Especialidades La Raza, determining NLR and PLR to detect disease activity based on Colina activity score, during follow-up of patients at 1, 3 and 6 months from onset. We employed Wilcoxon test, Friedman test, Spearman correlation, sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratio.

**Results:** We included 25 patients with mean age at diagnosis of 36.7 ( $\pm$ 13.8) years, both genders, females (64.0%) and males (36.0%), with a mean average follow-up of 25 $\pm$ 14.4 months. The most frequent clinical manifestations at onset and during follow-up were arthralgias/arthritis (60.0%) followed by evanescent rash (60.0%) and fever (40.0%). Treatment based on disease-modifying drugs was the most used (92.0%) followed by steroids (88.0%). We determined the cut-off values for NLR >2.0 (S 94.7% and E 83.3%) and >4.2 (S 100% and E 75%) and PLR >117.1 (S 89.5% and E 66.7%) and >183.5 (S 89.9% and E 75.0%) for systemic and joint activity respectively. The specificity for systemic activity improved (100.0%) by combining both indexes.

**Conclusiones:** NLR in combination with PLR, were useful to evaluate systemic and joint activity during follow-up in patients with AOSD.

**Palabras clave:** Adult Onset Still Disease, Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, disease activity, Colina activity score.

## INTRODUCCIÓN

En 1896; Sir George Frederick Still describió y publicó por primera vez en su artículo "On a form of chronic joint disease" una enfermedad en 22 niños caracterizada por fiebre, artritis y erupción cutánea [1]. 75 años más tarde, en 1971, Eric Bywaters describió la primera serie en 14 mujeres adultas con los mismos síntomas que los observados por Still en niños a la que denominó "Enfermedad de Still de Inicio en el Adulto" (AOSD, por sus siglas en inglés y ESA, por sus siglas en español) [2]. Desde entonces, la ESA ha sido ampliamente estudiada y actualmente considerada una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología desconocida situada entre los cuadros autoinflamatorios y las enfermedades autoinmunes [3,4,5]. Es un trastorno sistémico e inflamatorio infrecuente con una incidencia estimada de 0.14 a 0.40 casos por cada 100.000 personas y una prevalencia de 1-34 casos por millón de habitantes. Afecta a los adultos jóvenes, con mayor prevalencia en las mujeres, sin diferencias en los grupos étnicos. La distribución por edad es bimodal, con un pico entre las edades de 15 y 25 años y un segundo entre las edades de 35 y 45 años. [6, 7, 8]. Se caracteriza principalmente por la presencia de una triada típica que incluye fiebre elevada ( $> 39^{\circ} \text{C}$ ), exantema cutáneo evanescente y afectación articular (artralgias o artritis). Otras manifestaciones frecuentes son odinofagia, mialgias, afección hepática (elevación de transaminasas con o sin hepatomegalia) y la presencia de adenopatías y/o esplenomegalia [9] (ANEXO 1). En base a lo anterior, en México, un único artículo publicado en 2005 por Crispin y cols. [10] del departamento de inmunología y reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, reportó 26 casos de ESA como causa de fiebre de origen desconocido donde la edad de presentación ( $28.5 \pm 12.8$  años) coincide con la literatura universal; con respecto a la clínica de presentación, artritis y artralgias ( $p < 0.05$ ), faringitis ( $p < 0.01$ ) y erupción cutánea ( $p < 0.01$ ), fueron más frecuentes en pacientes con ESA que en el resto de pacientes de otros grupos incluidos. Curiosamente la presencia de mialgias fue observada con mayor frecuencia que en pacientes con afecciones infecciosas, malignas y autoinmunes ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , respectivamente). En dicho estudio, otras manifestaciones que también estuvieron presentes pero no

con significancia fueron pérdida de peso, linfadenopatía y esplenomegalia. Finalmente la hepatomegalia no fue un hallazgo específico y, aunque pleuritis y pericarditis se comportaron de forma inesperada y no fueron observadas con frecuencia siempre estuvieron presentes sincrónicamente. El diagnóstico de ESA, en un paciente con clínica compatible, se hace habitualmente por exclusión de otros procesos sistémicos, principalmente infecciosos, autoinmunes, autoinflamatorios y tumorales generalmente de estirpe hematológica y algunos tumores sólidos [5,11,12]. Actualmente, existen más de 7 grupos de criterios diferentes para clasificar a los pacientes con ESA pero los más conocidos y utilizados en la práctica clínica son los de Yamaguchi et al. (1992) [13] y los de Fautrel et al. (2002) [14]. Los primeros son los más extendidos, con sensibilidad y especificidad del 96.3 y 98.2%, respectivamente y su aplicación requiere la exclusión de los procesos sistémicos ya descritos [3,5,15-17]. Los criterios de Fautrel et al. con sensibilidad y especificidad del 87 y 97.8%, respectivamente [4,5 16-19], se apoyan mucho en la presencia de niveles de ferritina sérica 5 veces por encima del límite superior de la normalidad y de ferritina glucosilada < 20%, sin embargo, esta última no está disponible en muchos centros hospitalarios [3,11,19]. La aplicación de los criterios de Fautrel no depende de exclusión de otros procesos como en los criterios de Yamaguchi, pero tienen el inconveniente de no ser aplicables en las fases tempranas de la enfermedad [3,5,8,22] y sensibilidad relativamente baja; por lo tanto significa que los criterios de Yamaguchi aún deben utilizarse para clasificar la ESA [6,16] (ANEXO 2). Desde el punto de vista analítico no existen hallazgos típicos de la ESA y solo reflejan su naturaleza inflamatoria sistémica [4,5]. La elevación de la proteína C reactiva (PCR) y la tasa de eritrosedimentación (VSG) son un hallazgo constante (90-100%). También se puede observar una marcada leucocitosis entre 10.000 y 30.000/mm<sup>3</sup> con neutrofilia en más del 80% de los pacientes [4,15,16]. Con frecuencia se observa anemia de trastorno crónico (50%) y trombocitosis (26%) [4,11]. La existencia de trombocitopenia es rara y debe alertar al clínico sobre la posible aparición de un síndrome de activación macrofágica o síndrome reactivo hemofagocítico (SAM/SRH) [5]. La elevación de las enzimas hepáticas es un hallazgo frecuente



(>75%), pudiendo presentar patrón de citólisis, colestasis o mixto. [5,11]. Por otra parte, un hallazgo característico de la enfermedad es la elevación en los niveles séricos de ferritina hasta en el 70% de los casos, con valores generalmente por encima de 1.000 ug/l o 5 veces el límite superior de la normalidad, sin embargo, la especificidad sigue siendo deficiente (41-46%) ya que se pueden encontrar niveles similares en procesos infecciosos, neoplásicos o enfermedades de almacenamiento como la enfermedad de Gaucher. [4,5]. Debido a esto, la ESA ha sido incluida en el grupo de "síndromes hiperferritinémicos" que comprende diferentes entidades clínicas: sepsis, síndrome hemofagocítico y síndrome antifosfolípido catastrófico, que comparten aspectos clínico-bioquímicos similares [15]. Por lo tanto, la ferritina sérica tiene valor limitado en el diagnóstico, pero puede ser útil como marcador de la actividad de la enfermedad [4,5]. A pesar de lo anterior, ninguno de estos hallazgos es patognomónico por lo que el diagnóstico de certeza de la enfermedad es siempre de exclusión y, en muchos casos complicado [9,12,20,21]. Además, el diferencial es amplio y obliga con frecuencia a la realización de multitud de pruebas diagnósticas hasta tener un diagnóstico definitivo [5,19] (ANEXO 3). Los elementos del sistema inmune reportados en el hemograma desempeñan un papel importante en la evaluación de diversas enfermedades; entre ellos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas ejercen un actuar importante en la regulación de la inflamación, mientras que también experimentan cambios secundarios a la misma. [22]. La inflamación sistémica está asociada con modificaciones en cantidad y composición de las células sanguíneas circulantes, de hecho, alteraciones como anemia normocrómica, neutrofilia, linfopenia y trombocitosis suelen acompañar a muchas condiciones inflamatorias incluida la ESA [23]. Por esto, las características de los componentes de las células sanguíneas circulantes pueden usarse para la evaluación de la actividad inflamatoria. Por otra parte, la inflamación tiene múltiples facetas y los tradicionales reactantes de fase aguda VSG y PCR son sus medidas sustitutas, ambos marcadores representan la inducción de la respuesta a las citocinas inflamatorias. [25]. Crispin y cols. [10] determinaron que en población mexicana la leucocitosis >10.500 cel/ml ( $16.5 \pm 5.6$ ,  $p < 0.001$ ) con neutrofilia 9.500ce/ml ( $p$

<0.001) fueron significativamente mayores en 85% de pacientes con ESA. Por otra parte el recuento plaquetario fue mayor ( $p < 0.05$ ) que en otras condiciones. Dado que la inflamación no es específica y multidimensional, un marcador ideal debería poder capturar todas las dimensiones posibles [25]. Recientemente, los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) que no son más que la proporción del recuento absoluto de neutrófilos y plaquetas periféricas respectivamente, divididos respecto al recuento total de linfocitos en una simple biometría hemática de rutina entraron en uso, se han convertido en marcadores de fácil medición, reproducibles y económicos, además de que han demostrado ser altamente sensibles y han probado que su aumento se asocia con actividad y mal pronóstico de diversas enfermedades relacionadas con inflamación sistémica como el cáncer, síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis hepática, pancreatitis aguda, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Behçet, arteritis de células gigantes, fiebre mediterránea familiar, sepsis y múltiples enfermedades infecciosas.[25-31, 32-35]. En el caso de la ESA, la enfermedad se evalúa durante el período de seguimiento de forma arbitraria debido a la falta de alguna escala validada para evaluar la actividad de la enfermedad [36] por lo que para esta investigación se decidió utilizar el puntaje de actividad propuesto por Colina et al. (2011) que no solo le otorga puntaje a la actividad articular sino también a la actividad sistémica de la misma [37]. Por tanto, es evidente la asociación entre los elementos de la respuesta inflamatoria sistémica y la ESA, sin embargo, no existe reporte previo en el cual se evalúe la combinación de ambos índices (INL e IPL) como biomarcadores de actividad de la enfermedad, lo cual es de vital importancia ya que hasta nuestros días no existe ningún marcador diagnóstico o de actividad de la misma [11,16].

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se efectuó en los servicios de Medicina Interna y Reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social. La población de estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico de ESA confirmada por criterios de Yamaguchi et al. (1992) (ANEXO 2) con seguimiento en la unidad durante al menos seis meses.

El diseño del estudio fue cohorte retrospectiva, en la que se determinó la utilidad de los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito para detectar actividad durante el seguimiento de los pacientes con ESA, llevándose a cabo una medición longitudinal y retrospectiva de la evolución de los pacientes al mes 1, 3 y 6 de seguimiento. Se calculó la muestra a través de la determinación de una proporción en población finita, utilizando como N 25 (cantidad total de pacientes con seguimiento entre ambos servicios),  $Z_{\alpha}$  de 1.96, p (proporción) de 0.90, (precisión) de 0.05, siendo necesario la inclusión de un mínimo de 22 pacientes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: derechohabientes  $\geq$  16 años, de ambos géneros, diagnosticados con ESA de acuerdo a criterios de Yamaguchi et al. (1992) en el periodo comprendido entre Enero 2009 a Diciembre 2018, en los departamentos de Medicina Interna y/o Reumatología de nuestro centro y con un periodo de seguimiento en la consulta externa de al menos 6 meses. Se excluyeron los pacientes sin expediente clínico físico o digital en la unidad, con registros médicos demográficos, clínicos y bioquímicos insuficientes con los cuales calcular los ítems del puntaje de actividad sistémica y/o articular establecido (Colina et al. 2011) (ANEXO 4). Se eliminaron pacientes clasificados inicialmente con ESA que durante el seguimiento fueron diagnosticados con cualquier otra enfermedad inflamatoria, infecciosa, neoplásica o autoinmune así como aquellos que presentaban condiciones médicas previas o concomitantes que alteraban los parámetros bioquímicos durante el seguimiento.

Se identificó a todos los pacientes con diagnóstico de ESA, se acudió al archivo hospitalario para revisión del expediente clínico de cada uno de ellos, capturando la información en una hoja de datos diseñada ex profeso (ANEXO 5) a fin de

registrar las variables demográficas, clínicas y bioquímicas estudiadas. La actividad de la enfermedad se evaluó durante el seguimiento de los pacientes (al mes 1, 3 y 6) mediante el sistema de puntuación propuesto por Colina et al. (2011). Se dividió a los pacientes en 2 grupos según la puntuación; el grupo 1 incluyó pacientes con puntuación  $< 2$  para actividad sistémica y/o articular (pacientes en remisión) y el grupo 2 incluyó pacientes con puntuación  $> 2$  para actividad sistémica y/o articular (pacientes con actividad). Finalmente se evaluó la utilidad de los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) para detectar actividad de la enfermedad. Los datos registrados se analizaron en el software estadístico SPSS versión 25.0. Se utilizaron las pruebas de Shapiro-Wilk, Wilcoxon, Friedman y el coeficiente de correlación de Spearman así como determinación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de verosimilitudes.

## RESULTADOS

Se identificaron 32 pacientes clasificados con diagnóstico de ESA, atendidos en el servicio de Medicina Interna y Reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2018. Se excluyeron 7 pacientes ya que durante el seguimiento fueron diagnosticados con otra enfermedad (3 Artritis Reumatoide, 1 Lupus Eritematoso Sistémico, 1 Esclerosis Sistémica, 1 Leucemia Mieloide Crónica y 1 Cáncer Papilar de Tiroides). Por lo tanto, se incluyeron un total de 25 pacientes con ESA, los cuales contaron con rango de edad al diagnóstico de 16 a 58 años. De acuerdo a la prueba de Shapiro-Wilk, las variables: edad al diagnóstico, seguimiento, Hb al sexto mes, VCM al sexto mes, HCM en todas sus determinaciones, leucocitos al tercer mes, neutrófilos al tercer mes, linfocitos en todas sus determinaciones, plaquetas en todas sus determinaciones y VSG en todas sus determinaciones contaron con distribución normal ( $p>0.05$ ).

**TABLA 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON ESA**

VARIABLES	TOTAL 25 (100%)
Género	
Masculino	9 (36.0)
Femenino	16 (64.0)
Edad al diagnóstico (años)	36.72 ( $\pm 13.8$ )*
Seguimiento (meses)	25.00 ( $\pm 14.4$ )*
Hipertensión Arterial Sistémica	3 (12.0)

\* **Media  $\pm$  desviación estándar**

En la **tabla 1** se encuentran las variables demográficas documentadas en los pacientes incluidos en el estudio. La mayoría de los pacientes fueron del género femenino, con media de edad al diagnóstico de 36.72 años y seguimiento por 25.00 meses.

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ESA, AL MES 1, 3 Y 6 DE SEGUIMIENTO (n = 25)**

VARIABLES	MES 1 DE SEGUIMIENTO (%)	MES 3 DE SEGUIMIENTO (%)	MES 6 DE SEGUIMIENTO (%)
Fiebre	10 (40.0)	2 (8.0)	2 (8.0)
Exantema evanescente	15 (60.0)	7 (28.0)	3 (12.0)
Pericarditis / Pleuritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatomegalia	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Esplenomegalia	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rigidez articular	9 (36.0)	2 (8.0)	2 (8.0)
Artralgias / Artritis	15 (60.0)	13 (52.0)	5 (20.0)

Durante primer mes de seguimiento, la manifestación clínica más frecuente fue el exantema evanescente, maculopapular, asalmonado, en ocasiones pruriginoso, con afección de tronco y zona proximal de las extremidades en conjunto con la afección articular caracterizada por artralgias/artritis en ambas manos, seguidos de fiebre > 39°C, con patrón en agujas y de predominio vespertino. Las artralgias/artritis persistieron como manifestación más frecuente al tercer y sexto mes de seguimiento (**Tabla 2**).

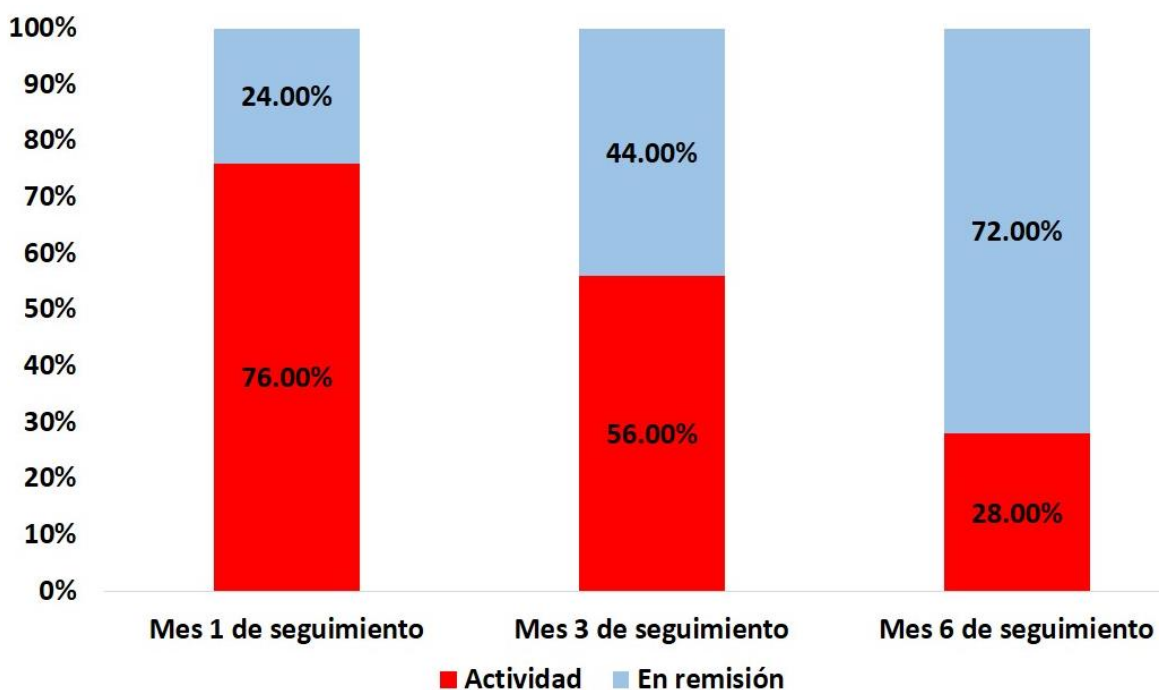
**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON ESA, AL MES 1, 3 Y 6 DE SEGUIMIENTO (n = 25)**

VARIABLES	MEDIA O MEDIANA (DS O RIC) MES 1	MEDIA O MEDIANA (DS O RIC) MES 3	MEDIA O MEDIANA (DS O RIC) MES 6	p*
Hb (gr/dL)	13.50 (10.3-14.9)	13.90 (13.2-15.1)	14.32 (±1.6)	0.067
VCM (fL)	88.00 (86.0-91.7)	89.00 (85.7-94.6)	89.60 (±6.9)	0.890
HCM (pg)	28.22 (±2.8)	28.42 (±2.8)	29.42 (±2.7)	0.750
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	9800.00 (7850.0-17300.0)**	9832.00 (±3741.0)	7600.00 (6450.0-9650.0)**	<b>0.040</b>
Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> )	6965.00 (4793.0-16195.0)**	6910.48 (±3867.9)	4980.00 (3586.0-6600.0)**	<b>0.037</b>
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> )	1885.84 (±930.2)**	2265.04 (±1084.1)**	2281.84 (±731.5)	<b>0.028</b>
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	365320.00 (±149894.88)**	327600.00 (±131211.3)	280040.00 (±71816.5)**	<b>0.039</b>
VSG (mm/h)	24.31 (±11.1)**	20.25 (±13.4)	17.00 (±12.7)**	<b>0.044</b>
PCR (mg/dL)	18.00 (4.2-56.7)**	5.85 (3.2-15.5)**	3.20 (3.2-8.6)	<b>0.020</b>
INL	4.50 (2.0-12.1)**	2.60 (1.6-4.7)**	1.80 (1.5-3.1)	<b>0.019</b>
IPL	158.00 (117.1-351.4)**	132.00 (109.6-224.3)	113.90 (100.1-161.0)**	<b>0.032</b>

\* Prueba de Kruskal Wallis

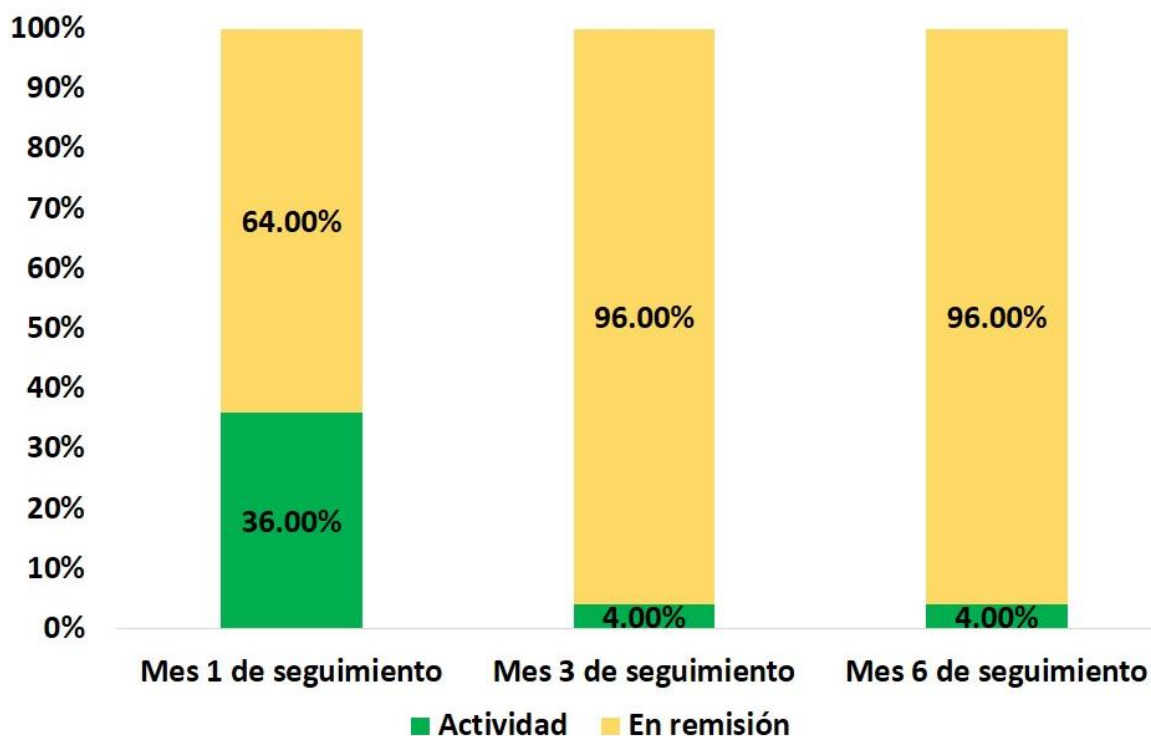
En la **tabla 3** se encuentran las características bioquímicas evaluadas en los pacientes con ESA al primer, tercer y sexto mes de seguimiento. Durante dicho seguimiento se observó un decremento en los valores de leucocitos ( $p$  0.040), neutrófilos ( $p$  0.037), plaquetas ( $p$  0.039), así como de VSG ( $p$  0.044) y PCR (0.020), mientras que se encontró un incremento de linfocitos ( $p$  0.028). Con respecto al índice INL e IPL, éstos fueron decreciendo durante el seguimiento ( $p$  0.019 y  $p$  0.032 respectivamente).

**FIGURA 1. ACTIVIDAD Y REMISIÓN SISTÉMICA DE LOS PACIENTES CON ESA DURANTE SU SEGUIMIENTO**



En cuanto a la actividad sistémica determinada por los criterios de Colina et al., se encontró un descenso en la actividad de la enfermedad, siendo 76.0%, 56.0% y 28.0% al primer, tercer y sexto mes de seguimiento respectivamente (**Figura 1**).

**FIGURA 2. ACTIVIDAD Y REMISIÓN ARTICULAR DE LOS PACIENTES CON ESA DURANTE SU SEGUIMIENTO**



Para la actividad articular determinada por criterios de Colina et al., de igual forma se encontró un descenso progresivo, siendo la actividad de 36.0% al mes y 4.0% durante el tercer y sexto mes de seguimiento (**Figura 2**).

**TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO OTORGADO A LOS PACIENTES CON ESA DURANTE EL SEGUIMIENTO (n = 25)**

VARIABLES	MES 1 DE SEGUIMIENTO (%)	MES 3 DE SEGUIMIENTO (%)	MES 6 DE SEGUIMIENTO (%)
<b>AINEs</b>	4 (16.0)	5 (20.0)	4 (16.0)
Diclofenaco	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
Celecoxib	2 (8.0)	4 (16.0)	3 (12.0)
Esteroides (Prednisona)	22 (88.0)	21 (84.0)	19 (76.0)
<b>FARME</b>	23 (92.0)	23 (92.0)	21 (84.0)
Metotrexate	19 (76.0)	17 (68.0)	17 (68.0)
Sulfasalazina	2 (8.0)	1 (4.0)	--
Azatioprina	1 (4.0)	2 (8.0)	2 (8.0)
Leflunomida	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (8.0)
<b>Tratamiento biológico</b>	2 (8.0)	4 (16.0)	5 (20.0)
Infliximab	2 (8.0)	2 (8.0)	2 (8.0)
Tocilizumab	--	2 (8.0)	3 (12.0)

\* Prueba de Wilcoxon



El tratamiento más utilizado durante el seguimiento es el basado en FARME con predominio de Metotrexate seguido de Leflunomida; estos, en combinación con tratamiento esteroideo a base de Prednisona. Otras terapias utilizadas pero con menor frecuencia son los AINE´s, de los cuales el más frecuente fue el Celecoxib, y con respecto al tratamiento biológico, el Tocilizumab (**Tabla 4**).

**TABLA 5. DIFERENCIAS DEL INL E IPL DURANTE EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ACTIVIDAD**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>ÍNDICE</b>	<b>MEDIANAS Y RANGOS INTERCUARTILES</b>	<b>p*</b>
Sistémica			
Mes 1	INL	6.1 (1.1-38)	<b>0.001</b>
Mes 3	INL	4.5 (1.2-17.7)	
Sistémica			
Mes 1	INL	6.1 (1.1-38)	<b>0.001</b>
Mes 6	INL	2.6 (1.5-7.5)	
Sistémica			
Mes 3	INL	4.5 (1.2-17.7)	<b>0.009</b>
Mes 6	INL	2.6 (1.5-7.5)	
Sistémica			
Mes 1	IPL	236.4 (99-726.8)	<b>0.028</b>
Mes 3	IPL	184.9 (88.4-640.29)	
Sistémica			
Mes 1	IPL	236.4 (99-726.8)	<b>0.002</b>
Mes 6	IPL	116.0 (102.0-253.3)	
Sistémica			
Mes 3	IPL	184.9 (88.4-640.29)	<b>0.033</b>
Mes 6	IPL	116.0 (102.0-253.3)	
Articular			
Mes 1	INL	11.7 (4.5-29.2)	<b>0.041</b>
Mes 3	INL	2.6 (1.5-7.5)	
Articular			
Mes 1	INL	11.7 (4.5-29.2)	<b>0.003</b>
Mes 6	INL	5.7 (5.7-5.7)	
Articular			
Mes 3	INL	2.6 (1.5-7.5)	<b>0.022</b>
Mes 6	INL	5.7 (5.7-5.7)	
Articular			
Mes 1	IPL	355.3 (119-715.4)	<b>0.018</b>
Mes 3	IPL	116.0 (102.0-253.0)	
Articular			
Mes 1	IPL	355.3 (119-715.4)	<b>0.014</b>
Mes 6	IPL	225.0 (35.0-245.0)	
Articular			
Mes 3	IPL	116.0 (102.0-253.0)	<b>0.011</b>
Mes 6	IPL	225.0 (35.0-245.0)	

Los INL e IPL fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con actividad sistémica al mes, comparados con el tercer y sexto mes de seguimiento; y con respecto a la actividad articular, se encontró la misma situación (**Tabla 5**).

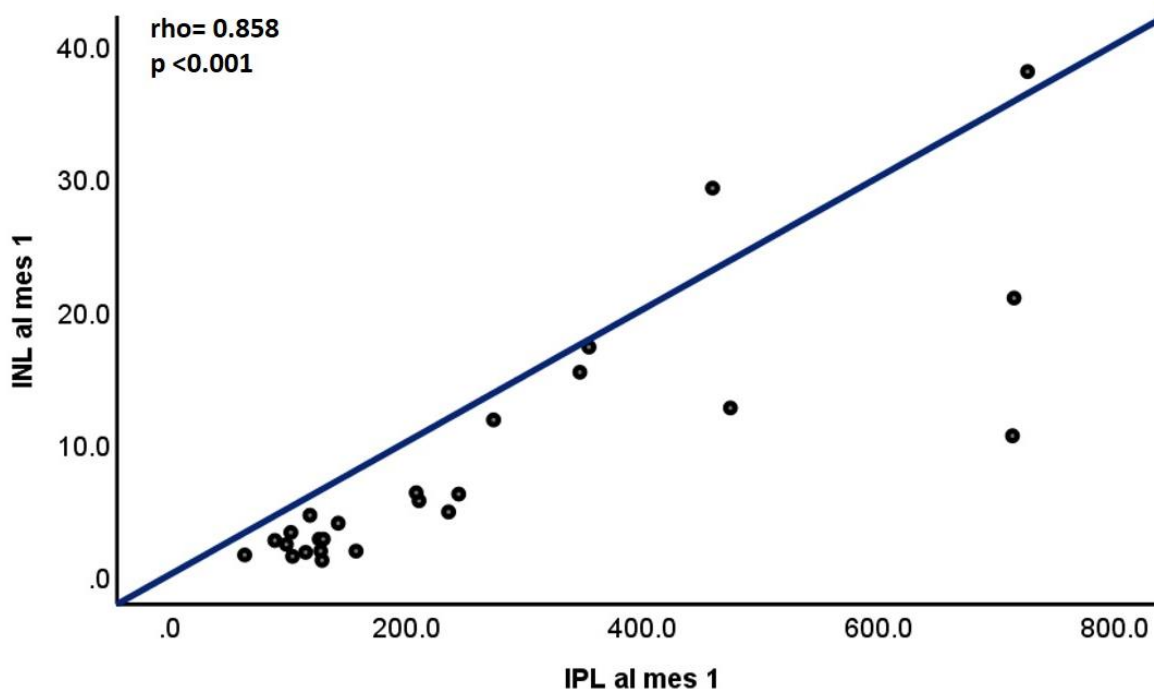
**TABLA 6. DIFERENCIAS DEL INL E IPL DURANTE EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES**

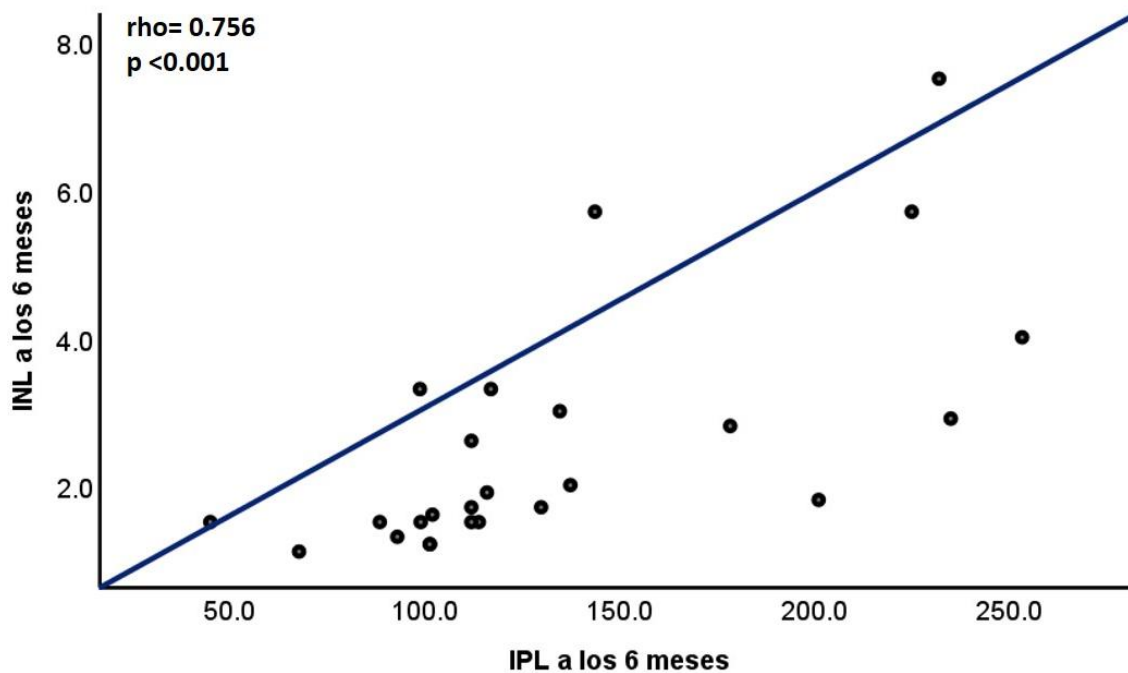
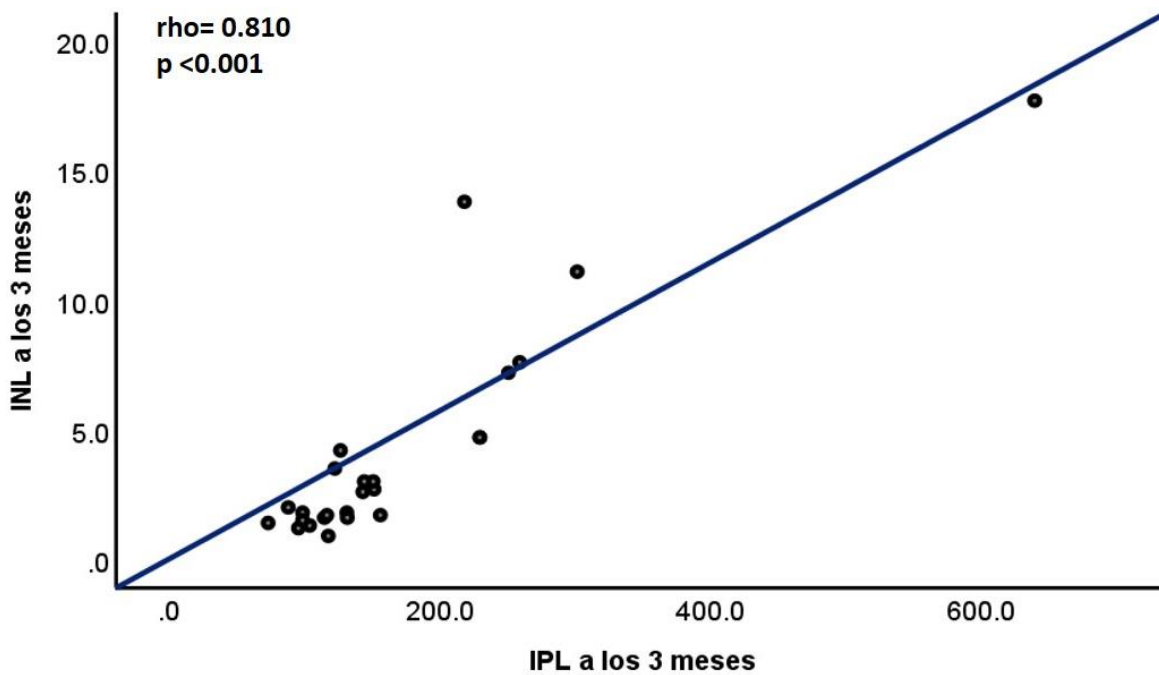
ÍNDICE	MES 1 DE SEGUIMIENTO MEDIANA (RIC)	MES 3 DE SEGUIMIENTO MEDIANA (RIC)	MES 6 DE SEGUIMIENTO MEDIANA (RIC)	p*
INL	4.50 (2.0-12.1)	2.60 (1.6-4.7)	1.80 (1.5-3.1)	<0.001
IPL	158.00 (117.1-351.4)	132.00 (109.6-224.3)	113.90 (100.1-161.0)	0.002

\* Prueba de Friedman

Al analizar los cambios en las medianas de INL e IPL durante el seguimiento, se encontró un decremento estadísticamente significativo para ambos índices (INL: 4.5 vs 2.6 vs 1.8,  $p < 0.001$  e IPL: 158.0 vs 132.0 vs 113.9,  $p 0.002$ ) (**Tabla 6**).

**FIGURA 3. CORRELACIÓN ENTRE EL INL E IPL AL MES 1, 3 Y 6 DE SEGUIMIENTO**

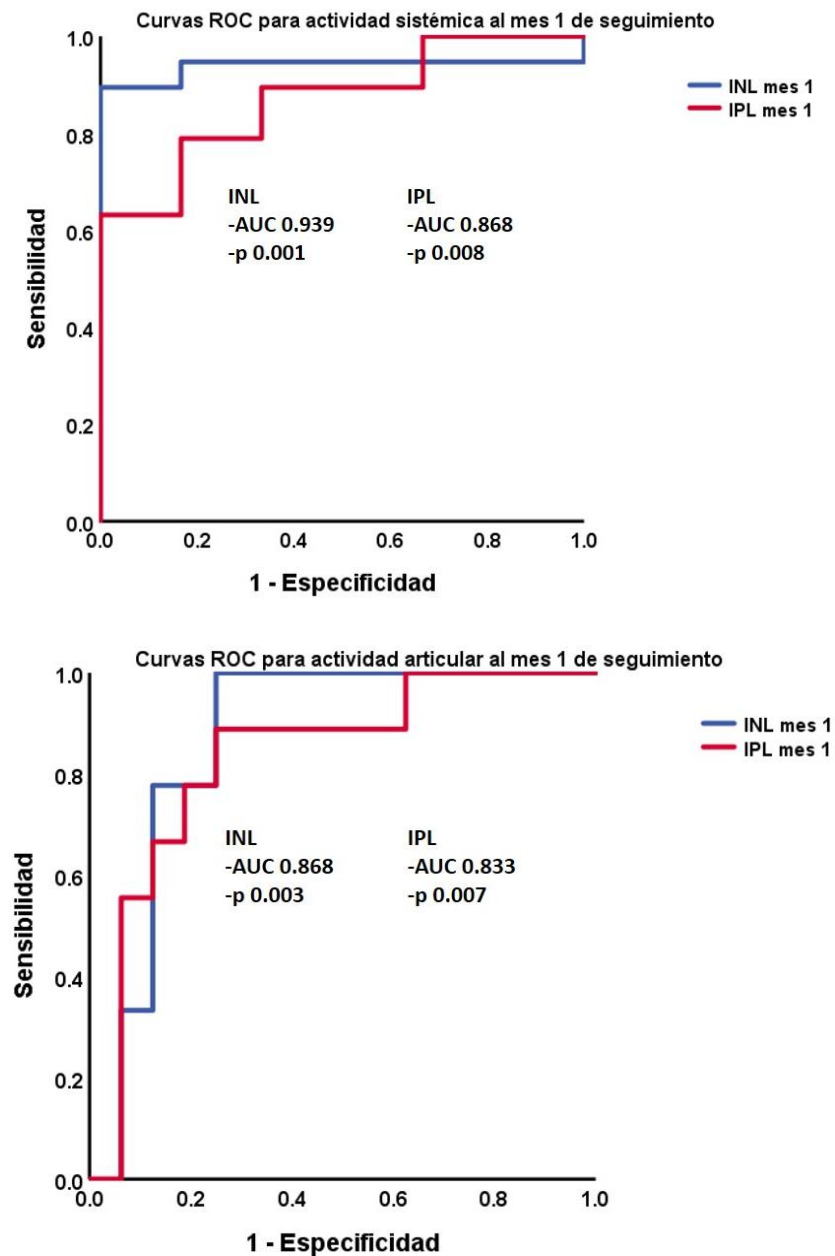


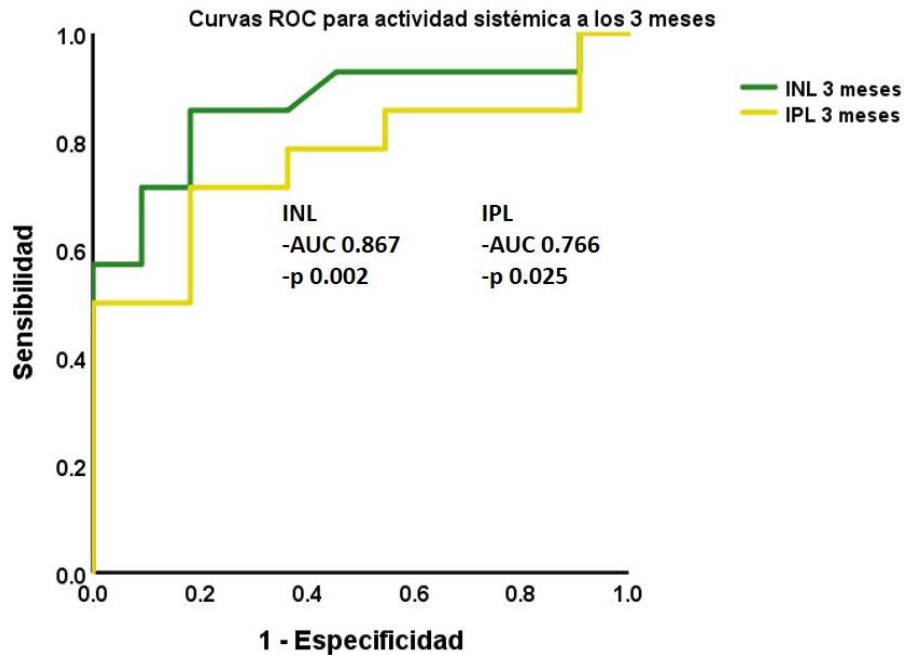


Los INL e IPL presentaron una correlación positiva significativa al primer mes ( $\rho = 0.858$ ,  $p < 0.001$ ), al tercer mes ( $\rho = 0.810$ ,  $p < 0.001$ ) y al sexto mes de seguimiento ( $\rho = 0.756$ ,  $p < 0.001$ ) (**Figura 3**).

Debido a que se encontró diferencia estadísticamente significativa con ambos índices (INL e IPL) y la actividad sistémica y articular durante el primer mes, así como con ambos índices y solo la actividad sistémica al tercer mes de seguimiento, fueron estos y durante estos periodos de tiempo a los que se les determinó curvas ROC (**Figura 4**).

**FIGURA 4. CURVA ROC PARA INL E IPL AL MES 1 Y 3 DE SEGUIMIENTO**





Se establecieron los puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad para cada caso, determinando además sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPP) y razón de verosimilitudes. Los puntos de corte para actividad sistémica al mes de seguimiento fueron los siguientes: INL 2.05 e IPL 117.15; los puntos de corte para actividad articular al mes de seguimiento fueron: INL 4.2 e IPL 183.50; por último los puntos de corte para actividad sistémica al tercer mes de seguimiento fueron: INL 1.90 e IPL de 137.75. La mayor área bajo la curva (AUC) tanto para el INL como para el IPL fueron los correspondientes al mes 1 de seguimiento para actividad sistémica (AUC 0.939, p 0.001 y AUC 0.868, p 0.008 respectivamente). Por lo anterior, es evidente que ambos índices tienen mayor desempeño para detectar actividad sistémica y durante el primer mes del seguimiento.

### INL al mes 1

Act. sistémica 1m	Rem. sistémica 1m	
(VP)	(FP)	(>2.05) (>117.15)
18	1	
(FN)	(VN)	
1	5	(<2.05) (<117.15)

S= 94.7%

E= 83.3%

VPP= 94.7%

VPN= 83.3%

RV= 14.3 (p<0.001)

### IPL al mes 1

Act. sistémica 1m	Rem. sistémica 1m	
(VP)	(FP)	
17	2	
(FN)	(VN)	
2	4	

S= 89.5%

E= 66.7%

VPP= 89.5%

VPN= 66.7%

RV= 7.1 (p 0.008)

### INL + IPL al mes 1

Act. sistémica 1m	Rem. sistémica 1m	
(VP)	(FP)	(>2.05+ >117.1)
16	0	
(FN)	(VN)	(<2.05+ (<117.1)
3	6	

S= 84.2%

E= 100.0%

VPP= 100.0%

VPN= 66.7%

RV= 16.1 (p<0.001)

### INL al mes 1

Act. articular 1m	Rem. articular 1m	
(VP)	(FP)	(>4.20) (>183.50)
9	4	
(FN)	(VN)	
0	12	(<4.20) (<183.50)

S= 100.0%

E= 75.0%

VPP= 62.9%

VPN= 100.0%

RV= 16.62 (p<0.001)

### IPL al mes 1

Act. articular 1m	Rem. articular 1m	
(VP)	(FP)	
8	4	
(FN)	(VN)	
1	12	

S= 88.9%

E= 75.0%

VPP= 66.7%

VPN= 92.3%

RV= 10.34 (p 0.001)

### INL + IPL al mes 1

Act. articular 1m	Rem. articular 1m	
(VP)	(FP)	(>4.2+ >183.5)
8	4	
(FN)	(VN)	(<4.2+ (<183.5)
1	12	

S= 88.9%

E= 75.0%

VPP= 66.7%

VPN= 92.3%

RV= 10.34 (p 0.001)

### INL a los 3 meses

Act. sistémica 3m	Rem. sistémica 3m	
(VP)	(FP)	(>1.90) (>137.75)
12	2	
(FN)	(VN)	
2	9	(<1.90) (<137.75)

S= 85.7%

E= 81.8%

VPP= 85.7%

VPN= 81.8%

RV= 12.38 (p <0.001)

### IPL a los 3 meses

Act. sistémica 3m	Rem. sistémica 3m	
(VP)	(FP)	
10	2	
(FN)	(VN)	
4	9	

S= 71.4%

E= 81.8%

VPP= 83.3%

VPN= 69.2%

RV= 7.43 (p 0.006)

### INL + IPL a los 3 meses

Act. sistémica 3m	Rem. sistémica 3m	
(VP)	(FP)	(>1.9+ >137.7)
10	1	
(FN)	(VN)	(<1,9+ (<137.7)
4	10	

S= 71.4%

E= 90.9%

VPP= 90.9%

VPN= 71.4%

RV= 10.84 (p 0.001)



Encontramos que durante el seguimiento, un INL al mes  $>2.05$  contó con una sensibilidad de 94.70%, especificidad de 83.3%, VPP 94.7% y VPN 83.3% para detectar actividad sistémica y un valor  $>4.2$  contó con sensibilidad de 100.0%, especificidad 75.0%, VPP 62.9% y VPN 100.0% para detectar actividad articular. A los 3 meses de seguimiento, un INL  $>1.90$  proporcionó una sensibilidad de 85.7%, especificidad 81.8%, VPP 85.7% y VPN 81.8% para detectar actividad sistémica. Para finalizar, observamos que hubo mejora en la especificidad para actividad sistémica al momento de combinar ambos índices; con especificidad del INL de 100.0% al mes y de 90.9% al sexto mes de seguimiento, mas no así para actividad articular la cual se mantuvo con especificidad del 75.0%.

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en nuestro país que evalúa el papel del INL e IPL como herramientas celulares en el seguimiento de pacientes con ESA. Ante la falta de alguna escala validada y la arbitrariedad utilizada, los resultados indicaron que ambos índices en combinación, podrían utilizarse como biomarcadores de actividad de la enfermedad, lo anterior debido a que se lograron calcular puntos de corte para ambos, con sensibilidad >90% y especificidad del 100%. De acuerdo a la literatura universal y al único estudio publicado en nuestro país por Crispin y cols. [10] del departamento de inmunología y reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, con una cantidad similar a nuestra muestra de pacientes (26 casos de ESA como causa de fiebre de origen desconocido) tanto el género y la edad de presentación coinciden, siendo las mujeres más frecuentemente afectadas respecto a los varones (64% vs 36%) con una media de 36.72 años ( $\pm 13.8$ ) lo que corresponde al segundo pico de distribución bimodal de 35 a 45 años al momento del diagnóstico [6,7,8]. Con respecto al espectro de manifestaciones clínicas, la tríada que es parte de los síntomas para el diagnóstico y clasificación de la enfermedad descrita en el artículo original por Yamaguchi y cols. [13] fue también característica en el seguimiento de los pacientes de nuestro centro, siendo la afección articular caracterizada por artralgiar/artritis (60.0%) en ambas manos el síntoma característico y predominante durante los seis meses de seguimiento, seguido del exantema (60.0%), maculopapular, asalmonado, evanescente y, finalmente, fiebre > 39° C (40.0%), con patrón en agujas y de predominio vespertino, en ese orden. Lo anterior, a diferencia de lo establecido por Castañeda y cols. [5] quienes reportan prevalencia de 90-100% de este último síntoma y Bagnari y cols. [12] quienes citan los cinco estudios retrospectivos más grandes de la enfermedad con incidencia de fiebre de 97.5% como síntoma principal; sin embargo, es importante destacar que al momento de evaluar a toda nuestra cohorte de pacientes desde la primera vez durante su seguimiento, ya todos contaban con tratamiento establecido y debido a esto, la fiebre, que describen dichos estudios ya no se presentó como el síntoma predominante.

En el aspecto bioquímico y al ser usadas las características de los componentes de las células sanguíneas circulantes para la evaluación de la actividad inflamatoria, fueron evaluadas las modificaciones en cantidad y composición de las mismas durante el seguimiento y, posterior al análisis realizado, se observó un decremento progresivo en los valores de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, así como de los clásicos reactantes de fase aguda (VSG y PCR), mientras que se encontró un incremento de linfocitos; esto, corresponde con múltiples condiciones inflamatorias sistémicas incluida la ESA donde al inicio de la enfermedad o previamente a iniciar el tratamiento se observan alteraciones como anemia normocrómica (única alteración que no encontramos en nuestro grupo de pacientes), neutrofilia, linfopenia y trombocitosis [22,23]. Esto es coincidente con el estudio nacional previamente citado de Crispin y cols. [10] quienes documentaron que la leucocitosis con neutrofilia fueron significativamente mayores en 85% de pacientes al igual que la trombocitosis, similar a otras condiciones inflamatorias como artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondiloartropatías, enfermedad inducida por adyuvantes, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, fiebre mediterránea familiar, policondritis recidivante, polimialgia reumática, síndrome de Sjögren, sarcoidosis y lupus por mencionar algunas, en las cuales está documentado que se ha hecho uso de dichas alteraciones y se han aplicado marcadores celulares que derivan de las mismas como son los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito porque han demostrado ser altamente sensibles y han probado que su aumento se asocia con actividad y también, con mal pronóstico en algunas de ellas [25-31, 32-35]. Al tener ya características clínicas y bioquímicas bien establecidas, para esta cohorte se eligió una escala para determinar la actividad de la ESA propuesto por Colina y cols. en el año 2011 [37], por dos razones importantes, en primer lugar debido a que hasta hoy día no existe alguna validada para la evaluación de la actividad de la ESA y se continúan usando de forma arbitraria algunas autorizadas para artritis reumatoide [36] como lo son HAQ (Health Assessment Questionnaire), desarrollada en 1978 y publicada en 1980, la cual solo evalúa capacidad funcional del paciente durante la última semana [38] así como el DAS (Disease Activity

Score), desarrollada en la década de los 80's [39] y publicada en 1990 [40] con su última modificación en 1995 (DAS-28) como instrumento simplificado y validado que tiene en cuenta 28 articulaciones para valorar el grado de actividad [41] y en segundo lugar y como se puede observar en las líneas anteriores, es una escala donde no solo se toma en cuenta la actividad articular, sino también la actividad sistémica con la que cuenta la enfermedad. Con dicha herramienta encontramos que tanto la actividad sistémica como articular de la enfermedad fueron mayores al inicio y en decremento de forma progresiva en el transcurso del seguimiento, lo que sugiere por una parte que nuestros resultados se asocian a la respuesta favorable al tratamiento de la enfermedad y en segundo lugar y como se describió anteriormente, que podría ser utilizada para evaluar la actividad de la misma, por contar con esta dualidad. Por otra parte y dado que la información actual sobre la eficacia del tratamiento se obtiene de pequeñas series de casos retrospectivas y no de ensayos prospectivos, doble ciego, aleatorizados; el tratamiento de la ESA sigue siendo empírico [42,43]. En nuestra cohorte los resultados arrojaron a los FARME como el tratamiento mayormente utilizado durante todo el seguimiento, siendo Metotrexate y Leuflonamide los más frecuentemente empleados. Esto coincide de forma parcial con lo reportado en la literatura ya que de las opciones disponibles, los corticoesteroides siguen siendo el tratamiento de primera línea para la ESA, independientemente de la presentación clínica [43] y en nuestros pacientes, dicha terapia ocupó el segundo lugar, siendo la Prednisona el común denominador. Otras terapias utilizadas durante el seguimiento en nuestros pacientes pero con menor frecuencia son los AINEs, de los cuales el más frecuentemente usado fue el Celecoxib; esto denota que, como lo reportan Gerfaud-Valentin y cols. [44], la relación riesgo/beneficio no es favorable ya que más del 80% de los pacientes no logran la remisión y aproximadamente 20% sufren eventos adversos, aunque estos últimos no fueron reportados en ninguno de los pacientes en estudio. En esta esfera, debemos comentar que, debido a que la mayor parte de nuestros pacientes respondieron de buena forma a terapias de primera y segunda línea (corticoesteroides y FARME respectivamente), y, como bien lo describen Jamilloux

y cols. [42] los agentes biológicos dirigidos en realidad se reservan para la ESA refractaria, definida por la resistencia a los tratamientos antes descritos, siendo un anti TNF- $\alpha$ , (Infliximab) utilizado en 2 pacientes a lo largo de todo el seguimiento (8.0%) y el anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor IL-6, (Tocilizumab) utilizado con mayor frecuencia en un total de 3 pacientes (12.0%), ambos posterior a los 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento convencional. Es importante comentar que pocos reportes en la literatura universal han analizado la relevancia de los INL e IPL y su utilidad en el diagnóstico o seguimiento de ESA, por lo que tomamos algunos ejemplos de enfermedades similares clínica y bioquímicamente, tal es el caso de Zengin y cols. [22] quienes evaluaron la relación entre la actividad de paciente con artritis reumatoide temprana con los valores de INL e IPL, encontrando que ambos marcadores presentaron cifras más elevadas en pacientes activos (según DAS-28) a pesar de terapias con anti TNF ( $p < 0.001$  para cada uno) y también con grupos controles ( $p < 0.001$  para cada uno), sin embargo en el grupo donde se utilizó FARME aunque ambos índices fueron más elevados en los pacientes con actividad, solo fue significativo el INL ( $p = 0.003$ ) y no así el IPL ( $p = 0.070$ ); por otra parte Mercan y cols. [23] evaluaron la relación entre INL y la actividad también en artritis reumatoide comparado con sujetos sanos, encontrando que el INL fue directamente proporcional de acuerdo al grado de actividad ( $2.1 \pm 1.0$  remisión,  $2.5 \pm 1.0$  actividad baja-moderada,  $3.8 \pm 2.5$  actividad grave) con significancia estadística ( $p = 0.019$ ). Ambos autores corresponden con nuestra cohorte en ESA, que al dividir los pacientes en grupos de activos y en remisión tanto para actividad sistémica y articular de acuerdo a la escala de actividad propuesta por Colina y cols. [37] se obtuvieron valores significativos para ambos índices tanto para actividad sistémica como para actividad articular (todos con  $p < 0.05$ ) con mayor significancia para el INL y durante el primer mes de seguimiento ( $p = 0.001$ ), sin embargo, esto era esperado y también con significancia estadística por la remisión progresiva de la enfermedad en el tiempo asociada a la adecuada respuesta al tratamiento (INL  $p < 0.001$  e IPL  $p = 0.002$ ).

Además de estos autores, Seo y cols. [24] reportado como el primer y único estudio que describe la relación entre ESA y el INL, analizaron de forma retrospectiva a 127 pacientes con dicho diagnóstico, encontrando recuentos de neutrófilos más altos y de linfocitos más bajos, así como niveles del INL, ferritina, VSG y PCR más altos que los pacientes sin ESA (todos con  $p < 0.001$ ), coincidiendo en todas las variables con nuestros pacientes a excepción de la ferritina que nosotros no consideramos ya que es una herramienta que se utiliza para el diagnóstico y no para el seguimiento de la enfermedad. Además, aunque este mismo grupo de investigadores reportan el INL significativo como herramienta útil para el diagnóstico de la enfermedad (odds ratio = 2.336,  $p < 0.001$ ) con un valor de corte de 3.08, sensibilidad (91.7%), especificidad (68.4%) y área bajo la curva (AUC) de 0.967, sugieren que no es un buen marcador para la evaluación de actividad ya que documentan débil correlación con la puntuación sistémica de Pouchot ( $r = 0.258$ ,  $p = 0.004$ ), PCR ( $r = 0.245$ ,  $p = 0.005$ ) y ferritina ( $r = 0.291$ ,  $p = 0.001$ ) así como con algunas manifestaciones clínicas, pero no hubo diferencias significativas según la presencia o ausencia de cada síntoma. Esto difiere con nuestros resultados, sin embargo la correlación establecida que realizaron fue solo con algunos parámetros bioquímicos y la escala utilizada fue distinta a la nuestra (Pouchot), siendo esta usada para valorar gravedad y no para actividad de la enfermedad.

Finalmente logramos establecer puntos de corte para determinar actividad, siendo un INL  $>2.0$  y  $>4.2$  así como un IPL  $>117.1$  y  $>183.5$  para actividad sistémica y articular respectivamente ya que fueron los que mostraron mayor sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Cabe resaltar que si se utiliza la combinación de ambos índices (INL+IPL), se logra alcanzar especificidad del 100% sobre todo para la actividad sistémica de la enfermedad. Nuestro estudio cuenta con dos limitaciones importantes, la principal es que es una cohorte de tipo retrospectivo y que nuestras muestras fueron medidas en un solo laboratorio; por lo que los valores de INL e IPL pueden ser ligeramente diferente en las diversas poblaciones y regiones. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que ambos índices pudieran ser utilizados como indicadores de actividad de la enfermedad.

## **CONCLUSIONES**

El índice neutrófilo/linfocito en combinación con el índice plaqueta/linfocito, fueron útiles para evaluar actividad tanto sistémica como articular durante el seguimiento en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Still de inicio en el adulto. Sin embargo, al no existir hasta hoy día ninguna escala exclusiva y validada para determinar actividad de la enfermedad, los resultados deben interpretarse de acuerdo a la herramienta utilizada en esta cohorte.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Still GF. One a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897; 80: 47-60.9
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971; 30(2): 121–133.
3. Mahroum N, Mahagna H, Amital H. Diagnosis and classification of adult Still's disease. *J Autoimmun.* 2014; 48-49:34-7.
4. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(7):708-22.
5. Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA. Enfermedad de Still del adultoAdult-. *Med Clin (Barc).* 2016; 147(5):217-222.
6. Sfriso P, Bindoli S, Galozzi P. Adult-Onset Still's Disease: Molecular Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Drugs.* 2018; 78 (12):1187-1195.
7. Ruscitti P, Giacomelli R. Pathogenesis of adult onset still's disease: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018.
8. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccia F, Liakouli V, Guggino G, Carubbi F, Berardicurti O, Di Benedetto P, Valenti M, Triolo G, Valentini G, Giacomelli R. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med.* 2016; 14(1):194
9. Narvaez J. Adult onset Still's Disease. *Med Clin (Barc).* 2018; 150(9):348-353.
10. Crispín J, Martínez D, Alcocer J. Adult-Onset Still Disease as the Cause of Fever of Unknown Origin. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84(6):331-7.
11. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018; 93:24-36.
12. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2010; 30(7):855-62.
13. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, Kashiwazaki S, Tanimoto K, Matsumoto Y, Ota T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-30.



14. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implications of current and emerging markers in overcoming the diagnostic challenge. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11(6):749-61.
15. Siddiqui M, Putman MS, Dua AB, Adult onset Still's disease: current challenges and future prospects. *Open Acces Rheumatol.* 2016;8:17-22.
16. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(10):603-618.
17. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard JL, Granger B, Georgin-Lavialle S, Arnaud L, Grateau G, Pouchot J, Fautrel B. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 47(4):578-585.
18. Weng Seng F, Nai Lee M. Adult-Onset Still's Disease: A Review. *PoSH.* 2013; 22(1):40-47.
19. 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(3):194-200.
20. Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. *Int J Inflam.* 2012; 2012:879020.
21. Tada Y, Inokuchi S, Maruyama A, Suematsu R, Sakai M, Sadanaga Y, Ono N, Arinobu Y, Koarada S. Are the 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome applicable to patients with adult-onset Still's disease?. *Rheumatol Int.* 2019; 39(1):97-104.
22. Zengin O, Onder ME, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler IH, Ozturk ZA, Kisacik B, Onat AM. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2018; 77(2):144-150.
23. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, Haznedaroglu S, Goker B. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016; 30(5):597-601.

24. Seo JY, Suh CH, Jung JY, Kim AR, Yang JW, Kim HA. The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(29):e7546.
25. Chandrashekar S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017; 20(10):1457-1467.
26. Gurağaç A, Demirer Z. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice. *Can Urol Assoc J*. 2016; 10(3-4):141.
27. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, Bağcaci S, Küçükşen S. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015; 18(7):731-5.
28. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, Tang Q, Huang Y, Huang F, Liang Y, Yang Z, Zhong R. Neutrophil- and Platelet-to-Lymphocyte Ratios are Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Clin Lab*. 2015;61(3-4):269-73.
29. Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, Kose R. Relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Int J Rheum Dis*. 2018; 21(12):2122-2127.
30. Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, Kose R. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. *Int J Rheum Dis*. 2018; 21(12):2122-2127.
31. Gao MZ, Huang YL, Wu XD, Xu QW, Ji R, Gu B, Zhang AY, Hao TT, Han ZJ, Ren TL. Red blood cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio are correlated with disease activity of dermatomyositis and polymyositis. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32(1).
32. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019; 39(4):345-357.

33. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci.* 2016; 12(4):721-7.
34. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behcet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015; 31(12):626-31.
35. Peng YF, Cao L, Zeng YH, Zhang ZX, Chen D, Zhang Q, Zhu YS. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Med.* 2015;10(1):249-253.
36. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Pantano I, Liakouli V, Berardicurti O, Giacomelli R. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol.* 2014; 33(1):49-55.
37. Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The Evolution of Adult-Onset Still Disease: An Observational and Comparative Study in a Cohort of 76 Italian Patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41(2):279-85.
38. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980; 23(2):137-45.
39. Van Riel PL, Reekers P, Van de Putte LB, Gribnau FW. Association of HLA antigens, toxic reactions and therapeutic response to auranofin an aurothioglucose in patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens.* 1983; 22(3):194-9.
40. Van der Heijde DM, Van 't Hof MA, Van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916-20.
41. Prevoo ML, Van 't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.

42. Yvan Jamilloux, Mathieu Gerfaud-Valentin, Thomas Henry, Pascal Sève. Treatment of adult-onset Still's disease: a review *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11: 33-43.
43. Yoo DH. Treatment of adult-onset still's disease: up to date. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(9):849-866.
44. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, Broussolle C, Sève P. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(2):91-9.

**ANEXO 1. SÍNTOMAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE STILL  
DE INICIO EN EL ADULTO, OTRAS MANIFESTACIONES Y COMPLICACIONES  
POTENCIALMENTE MORTALES**

<b>Síntomas cardinales</b>
<b>Fiebre &gt; 39°C</b>
<b>Exantema cutáneo evanescente</b>
<b>Artritis y/o artralgias</b>
<b>Leucocitosis &gt;10 000/mm<sup>3</sup></b>
<b>Neutrofilia &gt;80%</b>

<b>Otras manifestaciones</b>
<b>Odinofagia</b>
<b>Mialgias</b>
<b>Linfadenopatía</b>
<b>Esplenomegalia</b>
<b>Pericarditis / Miocarditis</b>
<b>Pleuritis</b>
<b>Hepatitis</b>
<b>↑VSG o PCR</b>
<b>↑Ferritina</b>
<b>↓Ferritina glucosilada</b>
<b>Alteraciones de la coagulación</b>

<b>Complicaciones potencialmente mortales</b>
<b>Tamponade, miocarditis y SIRA</b>
<b>Hipertensión arterial pulmonar</b>
<b>Hepatitis fulminante</b>
<b>Síndrome de activación macrofágica</b>
<b>Coagulación intravascular diseminada</b>
<b>Microangiopatía trombótica</b>

## ANEXO 2. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE YAMAGUCHI (1992) Y FAUTREL (2002) PARA ENFERMEDAD DE STILL DE INICIO EN EL ADULTO

Criteria	Yamaguchi et al. <sup>71</sup>	Fautrel et al. <sup>40</sup>
Major criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fever <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math> lasting 1 week or more</li> <li>• Arthralgia lasting 2 weeks or more</li> <li>• Typical skin rash: maculopapular, nonpruritic, salmon-pink rash with concomitant fever spikes</li> <li>• Leukocytosis <math>\geq 10,000/\text{mm}^3</math> with neutrophil polymorphonuclear proportion <math>\geq 80\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spiking fever <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• Arthralgia</li> <li>• Transient erythema</li> <li>• Pharyngitis</li> <li>• Neutrophil polymorphonuclear proportion <math>\geq 80\%</math></li> <li>• GF proportion <math>\leq 20\%</math></li> </ul>
Minor criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharyngitis or sore throat</li> <li>• Lymphadenopathy and/or splenomegaly</li> <li>• Liver enzyme abnormalities (aminotransferases)</li> <li>• Negative for RF or antinuclear antibodies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typical rash</li> <li>• Leukocytosis <math>\geq 10,000/\text{mm}^3</math></li> </ul>
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence of infection, especially sepsis and Epstein-Barr viral infection</li> <li>• Absence of malignant diseases, especially lymphomas</li> <li>• Absence of inflammatory disease, especially polyarteritis nodosa</li> </ul>	None
Criteria requirement	At least five criteria, including two major criteria and no exclusion criteria	Four major criteria or three major criteria and two minor criteria
Classification criteria performance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity 96.3%, specificity 98.2%, PPV 94.6% and NPV 99.3%</li> <li>• Modified Yamaguchi criteria, i.e., Yamaguchi criteria and ferritin <math>&gt;\text{ULN}</math>: sensitivity 100%, specificity 97.1%, PPV 87.1% and NPV 100%</li> <li>• Alternative modified Yamaguchi criteria, i.e., Yamaguchi criteria and GF <math>\leq 20\%</math>: sensitivity 98.2%, specificity 98.6%, PPV 93.0% and NPV 99.6%<sup>41</sup></li> </ul>	Sensitivity 87.0%, Specificity 97.8%, PPV 88.7% and NPV 97.5% <sup>41</sup>

AoSD, adult-onset Still's disease; GF, glycosylated ferritin; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; RF, rheumatoid factor; ULN, upper limit of normal.

## ANEXO 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ENFERMEDAD DE STILL DE INICIO EN EL ADULTO

Diseases			Relevant work-ups
Infectious diseases	Bacteria	Pyogenic bacterial septicaemia, infectious endocarditis, biliary, colic or urinary occult infections, tuberculosis, brucellosis and yersiniosis	Blood cultures, procalcitonin, echocardiogram, CT scan, IGRAs, biopsy for bacteriology and histology, serology and PCR
	Viruses	HIV infection, viral hepatitis, parvovirus B19 infection, herpesvirus infections, measles and rubella	Serology and PCR
	Parasites	Toxoplasmosis and abscessed parasitosis	Serology and PCR
Malignant diseases	Haematological disease	Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma, angioimmunoblastic lymphadenopathy, Castelman disease and myeloproliferative disorders	Biopsy of a large and asymmetrical lymphadenopathy, bone marrow smear or biopsy, CT scan and PET-CT scan
	Solid cancers	Kidney, colon or lung cancer and paraneoplastic syndromes	CT scan and PET-CT scan
Systemic diseases	Autoimmune diseases	Systemic lupus erythematosus, polymyositis, dermatomyositis, RA, polyarteritis nodosa or other vasculitis	Antinuclear autoantibodies, creatine phosphokinase, specific autoantibody, biopsy, RF, ACPA, joint ultrasonography, ANCAs and arteriography
	Autoinflammatory disorders	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hereditary autoinflammatory syndromes: familial Mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, TNF receptor-associated periodic syndrome and cryopyrin-associated periodic syndromes</li> <li>• Neutrophilic dermatosis and Sweet syndrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familial history plus MEFV gene sequencing, urinary mevalonic acid, MVK sequencing, TNFRSF1A sequencing and NLRP3 sequencing</li> <li>• Skin biopsy</li> </ul>
	Other	Post-streptococcal arthritis, reactive arthritis, sarcoidosis, Schnitzler syndrome, Kikuchi-Fujimoto disease and drug-related hypersensitivity	ASLO, erythema nodosum, monoclonal gammopathy, biopsy of a large and asymmetrical lymphadenopathy, eosinophilia and drug investigation

ACPA, anti-citrullinated protein antibodies; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; AoSD, adult-onset Still's disease; ASLO, anti-streptolysin O antibody; IGRA, IFN $\gamma$  release assay; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor.

**ANEXO 4. ESCALA PROPUESTA POR COLINA Y COLS. (2011) PARA  
DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE STILL DE INICIO  
EN EL ADULTO**

Actividad sistémica ( $\geq 2$ )	Actividad articular ( $\geq 2$ )
Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	Rigidez matutina > 30 minutos
Exantema cutáneo evanescente	Poliartralgias
Pleuritis y/o pericarditis	Poliartritis
Hepatomegalia y/o esplenomegalia	
VSG > 15mm/h y/o PCR > 8 mm/h	
Leucocitosis (>10000/mm con >80% neutrofilia)	



## ANEXO 5. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_

Edad al momento del diagnóstico: \_\_\_\_\_

Seguimiento en la unidad (tiempo): \_\_\_\_\_

Comorbilidades: \_\_\_\_\_

Otro diagnóstico durante el seguimiento: \_\_\_\_\_

ASPECTOS CLÍNICOS	PRESENTE (✓)		AUSENTE (X)	
	1	2	3	
Fiebre				
Artralgias/Artritis				
Exantema evanescente				
Rigidez articular				
Hepatomegalia				
Esplenomegalia				
Pericarditis				
Pleuritis				
	AINE'S	ESTEROIDES	FARME'S	BIOLÓGICOS
Tratamiento farmacológico				

ASPECTOS BIOQUÍMICOS	1	2	3
Hemoglobina (mg/dl)			
Volumen corpuscular medio (fl)			
Hemoglobina corpuscular media (pg)			
Leucocitos totales (N° x 10 <sup>3</sup> /μL)			
Neutrófilos totales (N° x 10 <sup>3</sup> /μL)			
Linfocitos totales (N° x 10 <sup>3</sup> /μL)			
Plaquetas totales (N° x 10 <sup>3</sup> /μL)			
Eritrosedimentación globular (mm / hr)			
Proteína C Reactiva (mg / dl)			
Índice Neutrofilo / Linfocito (ur)			
Índice Plaqueta / Linfocito (ur)			

Elaboró: Julio César Mora Pérez