



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Actualización diagnóstica y terapéutica de la enfermedad de Still

Trabajo de Titulación para optar al título de

MÉDICO GENERAL

Autores:

Erik Stalin, Porras Villacis

Tutor:

Dra. Mónica Caiza A

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Erik Stalin Porras Villacis, con cédula de ciudadanía 0503633315, autor del trabajo de investigación titulado: **ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD DE STILL**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación.



Erik Stalin Porras Villacis

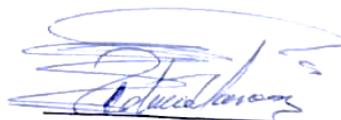
C.I: 0503633315

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

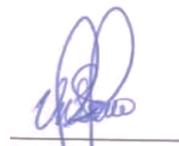
Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD DE STILL**, presentado por Erik Stalin Porras Villacis, con cédula de identidad número 0503633315, certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba los 21 días del mes de Julio del 2023.

Dr. Patricio Vásconez Andrade
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



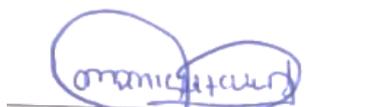
Dr. Urbano Solís Cartas
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Wilson Nina Mayancela
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Mónica Caiza Asitimbay
TUTOR

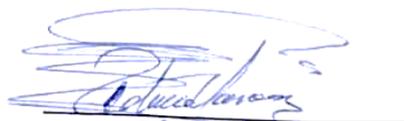


CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD DE STILL**, presentado por Erik Stalin Porras Villacis, con cédula de identidad número 0503633315, bajo la tutoría Dra. Mónica Caiza A; certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en, en Riobamba los 21 días del mes de Julio del 2023.

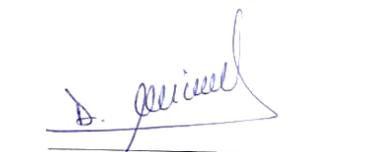
Dr. Patricio Vásconez Andrade
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



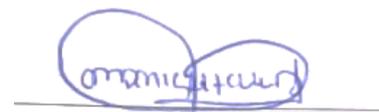
Dr. Urbano Solís Cartas
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Wilson Nina Mayancela
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Mónica Caiza Asitimbay
TUTOR





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 17 de julio del 2023
Oficio N° 80-2023-IS-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la **Dra. Mónica Caiza**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0383-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0475-D-FCS-14-06-2023	Actualización diagnóstica y terapéutica de la enfermedad de Still	Erik Stalin Porras Villacis	10	x	

Atentamente,

0603371907 GINA
ALEXANDRA
PILCO
GUADALUPE
Firmado digitalmente por
0603371907 GINA
ALEXANDRA PILCO
GUADALUPE
Fecha: 2023.07.17 12:01:57
-05'00

PhD. Alexandra Pilco Guadalupe
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por guiarme y bendecirme en este camino arduo y exigente llamado medicina y brindarme la sabiduría necesaria para poder lograr mis objetivos profesionales. Posterior a ello agradecer a mis padres quien han sido el pilar fundamental en mi día a día para alcanzar los objetivos planteados junto con ellos sin importar las adversidades y obstáculos encontrados en el camino. Agradezco también a la Universidad Nacional de Chimborazo y a mi tutora de tesis la cual me ha sabido guiar y proporcionar las herramientas necesarias para poder culminar mi formación profesional.

Erik Stalin Porras Villacis

DEDICATORIA

El presente trabajo es dedicado primeramente a Dios quien me ha sabido guiar desde el inicio del camino para alcanzar mi meta profesional, a mis padres, hermano, familiares y todas aquellas personas quien con su apoyo moral y económico han sido el pilar fundamental durante todos estos años de estudio, sentaron en mis las bases de responsabilidad y deseos de superación para llegar a cumplir la meta educativa, a los docentes de la Universidad Nacional de Chimborazo quien con su conocimiento y predisposición para enseñar, lograron formar bases sólidas para un mejor desarrollo en el ámbito social y laboral.

Erik Stalin Porras Villacis

ÍNDICE GENERAL

	Pag.
DERECHOS DE AUTORÍA.....	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO.....	
AGRADECIMIENTO	
DEDICATORIA.....	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS.....	
RESUMEN.....	
ABSTRACT	
1. CAPÍTULO I.....	15
1.1 INTRODUCCIÓN.....	15
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
1.3 JUSTIFICACION.....	17
1.4 OBJETIVOS.....	19
1.4.1 OBJETIVO GENERAL	19
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
2. CAPITULO II.....	20
2.1 Antecedentes de la investigación	20
2.1.1 Antecedentes internacionales	20
2.1.2 Antecedentes nacionales	21
2.1.3 Antecedentes locales	22
2.2 Bases teóricas.....	23
2.2.1 Enfermedad de Still.....	23

3.	CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	36
3.1.	Metodología	36
2.1.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	36

2.1.2	<i>Universo y muestra</i>	37
3.1.3	<i>Técnicas de procesamiento de la información</i>	39
4.	CAPÍTULO III. DESARROLLO	40
	CONCLUSIONES	48
	RECOMENDACIONES	48
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores considerados como de riesgo de la enfermedad de Still.....	41
Tabla 2. Síntomas y signos de la enfermedad de Still.....	42
Tabla 3. Principales enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Still.	43
Tabla 4. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de identificación y selección de documentos.	38
Figura 2. Interrelación entre los componentes y objetivos de revisión bibliográfica.....	40
Figura 3. Representación esquemática de los medios diagnóstico utilizados en la enfermedad de Still.....	43
Figura 4. Componentes y grupos farmacológicos que forman parte del esquema terapéutico de la enfermedad de Still	46
Figura 5. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still	47

RESUMEN

La enfermedad de Still es una enfermedad que se presenta en alrededor de 1,5 personas por cada millón de habitantes. Se caracteriza por la presencia de un cuadro febril agudo acompañado de manifestaciones articulares y extraarticulares que pueden generar daño local y sistémico que puede llegar a poner en peligro la vida de los pacientes. El objetivo de esta investigación fue realizar una actualización diagnóstica y terapéutica de la enfermedad de Still. Para esto se realizó una investigación básica, descriptiva y transversal consistente en una revisión bibliográfica de documentos publicados en los últimos 5 años. Se identificaron un total de 101 documentos de los cuales 26 fueron utilizados en el estudio. La información se obtuvo de bases de datos regionales (Latindex, Lilacs, Scielo y Redalyc) y de alto impacto (Scopus, Medline, PubMed e Ice Web of Science). Como principales resultados destacan la descripción de las características clínicas de la enfermedad, los elementos que confirman la sospecha clínica y el diagnóstico definitivo de la enfermedad, así como sus elementos terapéuticos. Se diseñó un algoritmo diagnóstico y terapéutico para el manejo de la enfermedad. Se concluye que, a pesar de ser una enfermedad considerada rara, su presencia aumenta el riesgo de complicaciones, de discapacidad funcional y de afectación de la percepción de calidad de vida relacionada con la salud. Actualizar los conocimientos sobre los elementos diagnósticos y terapéuticos permite un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de la enfermedad.

Palabras clave: Autoinmunidad; Enfermedad reumática; Enfermedad de Still; Sistema inmune

ABSTRACT

Still is a disease that occurs in about 1.5 people per million inhabitants. It is characterized by an acute febrile picture accompanied by articular and extra-articular manifestations that can generate local and systemic damage that can endanger patients' lives. This research aimed to perform a diagnostic and therapeutic update of Still's disease. The researcher carried out a basic, descriptive, and cross-sectional investigation consisting of a bibliographic review of documents published in the last five years. The researcher identified hundred-one documents, of which 26 were used in the study. The information was obtained from regional (Latindex, Lilacs, Scielo, and Redalyc) and high-impact databases (Scopus, Medline, PubMed, and Ice Web of Science). The main results include the description of the clinical characteristics of the disease, the elements that confirm the clinical suspicion, the definitive diagnosis of the disease, and its therapeutic features. A diagnostic and therapeutic algorithm was designed for the management of the disease. It is concluded that, despite being considered a rare disease, its presence increases the risk of complications, functional disability, and affectation of the perception of health-related quality of life. Updating the knowledge about the diagnostic and therapeutic elements allows an early diagnosis and adequate treatment of the disease.

Keywords: Autoimmunity; rheumatic disease; Still's disease; Immune system



Reviewed by:

Mgs. Jessica María Guaranga Lema

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0606012607

1. CAPÍTULO I.

1.1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas son conceptualizadas como un grupo de alrededor de 250 enfermedades, la mayoría de ellas inflamatorias, crónicas y sistémicas, que afectan fundamentalmente al sistema osteomioarticular. La presencia de dolor, inflamación rigidez y deformidades caracterizan la discapacidad funcional y la disminución de percepción de calidad de vida que experimentan los pacientes con estas enfermedades. ⁽¹⁾

Sin embargo, el proceso inflamatorio no afecta únicamente de manera local, sino que también se extiende a otros órganos y sistemas de órganos expresando un componente sistémico de la enfermedad. De esta forma se identifican manifestaciones articulares y extraarticulares de la enfermedad; siendo estas últimas la que dictan el curso evolutivo de la mayoría de las enfermedades reumáticas. ^(1,2)

Desde el punto de vista clasificatorio pueden dividirse, atendiendo a su mecanismo etiopatogénico, en dos grandes grupos, afecciones degenerativas e inflamatorias. En las afecciones degenerativas el elemento más significativo es la generación de daño irreversible de estructuras intraarticulares cuya máxima expresión es la disminución o pérdida del cartílago articular. En el caso de las enfermedades inflamatorias destaca, como elemento etiopatogénico principal, la presencia de un proceso inflamatorio mantenido que es el responsable de las manifestaciones clínicas y complicaciones de estas afecciones. ^(2,3)

Estos dos componentes muestran una singular relación ya que el componente inflamatorio de las enfermedades reumáticas es considerado como un factor de riesgo para la aparición de enfermedades degenerativas. Por otra parte, los procesos degenerativos avanzados incluyen proceso inflamatorio dentro de su espectro fisiopatológico. ⁽¹⁻³⁾

Dentro de las enfermedades inflamatorias destacan la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, las espondiloartropatías, miopatías inflamatorias y artropatías por depósito de cristales entre otras. Para estas afecciones existe perfectamente definidos esquemas terapéuticos que tiene dos objetivos fundamentales: el alivio del dolor y la inflamación y el control de la actividad clínica de la enfermedad. ^(2,4)

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Still es una enfermedad reumática, inflamatoria, sistémica y crónica, que, a pesar de describirse una baja incidencia de esta, su presencia implica un riesgo elevado de complicaciones. Por lo que su identificación precoz y tratamiento oportuno resulta vital para mejorar el estado de salud del paciente. ^(5,6)

La enfermedad de Still es un proceso inflamatorio sistémico que se centra en una alteración de causa desconocida del sistema inmune. La enfermedad tiene dos picos de presentación, en menores de 15 años y entre los 40 y 50 años. Clínicamente se caracteriza por presencia de episodios diarios que incluyen fiebre moderada con rash exantemático, macular o maculopapular; también son frecuentes la artralgia/artritis y mialgias.

La enfermedad puede presentarse en edades tempranas de la vida como forma sistémica de la artritis idiopática juvenil, o posteriormente en edad adulta. Se describe una baja incidencia de esta, sin embargo, surge la duda razonable de que la baja incidencia esté dada por subregistro de la enfermedad en la que se haga un diagnóstico de otras enfermedades como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren con las cuales tienes similitud en cuanto a algunas de las manifestaciones clínicas presentes. ⁽⁴⁻⁶⁾

La enfermedad de Still presenta un diagnóstico por descarte de otras enfermedades que constituyen su diagnóstico diferencial; entre ellas se incluyen enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, polimiositis, vasculitis, poliarteritis nodosa y el lupus eritematoso sistémico; también forman parte de este grupo las leucemias, sífilis, endocarditis, linfomas y otros tumores malignos. ^(5,6)

Por lo antes mencionado, la enfermedad de Still, causa diferentes afecciones en el estado general de los pacientes que la padecen, por ello el diagnóstico y posterior a ello un esquema terapéutico adecuado, es lo adecuado, por ello se decide realizar esta revisión bibliográfica a través de la investigación con el objetivo de obtener información actualizada sobre el diagnóstico y posterior tratamiento de la enfermedad de Still.

1.3 JUSTIFICACION

Varios son los elementos que justifican la realización de este estudio. El abordaje de enfermedades poco frecuentes, pero que a su vez condicionan un elevado índice de presencia de comorbilidades en la población afectada, como es el caso de la enfermedad de Still, se justifica por los beneficios que puede presentar en cuanto a la necesidad de diagnosticar precozmente la enfermedad para comenzar con esquema terapéutico y minimizar el riesgo de aparición de complicaciones, de discapacidad funcional y la afectación de la percepción de calidad de vida relacionada con la salud. En este sentido destaca la actualización de los elementos diagnóstico y terapéuticos de la enfermedad. Los beneficios de realizar este estudio pueden ser justificados desde 4 puntos de vistas diferentes: teórico, práctico, metodológico y social.

Desde el punto de vista teórico el estudio se justificó por permitir al equipo de investigación obtener información actualizada en torno a las características clínicas, epidemiológicas, elementos diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Still. Adicionalmente, la información recopilada permitió diseñar un algoritmo de sospecha diagnóstico de la enfermedad a partir de la descripción de sus características clínicas y epidemiológicas que también incorpora los principios terapéuticos básicos de la enfermedad.

La justificación practica se centró en la posibilidad de implementar conocimientos adquiridos durante los estudios de pregrado relacionados con la metodología de la investigación aplicado a las ciencias de la salud relacionados con el acceso y búsqueda de información relacionada con las variables de investigación para dar cumplimiento a los objetivos definidos. En este sentido se utilizaron recursos de búsqueda de información actualizada como son el uso de descriptores de salud y de operadores booleanos, los que resultaron vitales para lograr el adecuado desarrollo de la enfermedad.

Desde el punto de vista metodológico el estudio se justificó por el cumplimiento de los requerimientos definidos en la implementación del método científico como eje conductor de cualquier investigación. Adicionalmente también se tuvo en cuenta y dio cumplimiento a los elementos que se exponen para la realización de investigación dentro de los principios básicos de la metodología de la investigación aplicada a las Ciencias de la Salud.

La investigación fue concebida partiendo de la duda razonable sobre la necesidad de actualizar los conocimientos sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still; la duda surge del análisis de la situación problema y de la identificación del problema de investigación. A partir de esto se realiza una búsqueda de información que permite identificar los referentes o antecedentes de investigación y se logra llegar a definir objetivos generales y específicos para el estudio.

Se definió el esquema metodológico a utilizar y se procedió a realizar la revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre los elementos diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Still; cumpliendo con cada uno de los elementos definidos en la metodología. La información recopilada fue analizada para poder llegar a presentar resultados y conclusiones orientados a los objetivos de investigación.

El último elemento justificativo de la enfermedad fueron las ventajas sociales de la investigación. En este sentido se identificaron beneficiarios directos e indirectos. Los beneficiarios directos de la investigación fueron identificados como los pacientes con diagnóstico ya confirmado de enfermedad de Still y los profesionales que brindan asistencia de salud a pacientes con esta enfermedad.

En ambos casos se beneficiarán de contar con un documento actualizado que expone las tendencias actuales, justificadas científicamente, relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Los profesionales podrán incorporar ciertos elementos diagnósticos y terapéuticos a su práctica profesional que serán aplicados a los pacientes. De esta forma se mejora la calidad de la atención médica y se disminuye el riesgo de aparición de complicaciones, de discapacidad funcional y se aumenta la percepción de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

Es por eso que, teniendo en cuenta el daño articular y sistémico que puede generar la enfermedad de Still si no se realiza un diagnóstico precoz, la necesidad de aumentar el nivel de conocimientos sobre elementos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad y la escasez de investigaciones que aborden esta problemática; se decide realizar esta investigación con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre los elementos diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Still;

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los elementos que permiten la sospecha clínica y diagnóstico definitivo de la enfermedad de Still.
- Describir los principios básicos del tratamiento de la enfermedad de Still.
- Diseñar un algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still.

2. CAPITULO II

2.1 Antecedentes de la investigación

Se describe esta enfermedad como poco frecuente dentro de las escasas investigaciones que se han realizado de enfermedades reumáticas y específicamente de la mencionada enfermedad, se ha descrito de forma adecuada el diagnóstico y el tratamiento adecuado para el manejo de la enfermedad de Still, encontrando en ello diversas opiniones y sustentaciones en diferentes estudios.

Dentro de las complicaciones de la enfermedad de Still pueden ser variadas tanto en número como en intensidad; esta situación ha motivado que se realicen, con relativa frecuencia, investigaciones orientadas al estudio de elementos relacionados con la enfermedad. El curso evolutivo también es variable, puede permanecer como una enfermedad de Still, pero puede evolucionar hacia otras afecciones como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. ^(6,7)

2.1.1 Antecedentes internacionales

Un grupo de investigadores liderados Strickler, ⁽⁸⁾ publicó un estudio en el año 2020 que tuvo como objetivo “ Analizar los pacientes con AIJ seguidos al menos 7 años para objetivar cambios de diagnóstico en la transición, e identificar factores de mal pronóstico funcional”. En esta investigación, que incluyó un total de 18 pacientes, se describe como uno de sus principales resultados el hecho que en un total de 11 casos fue necesario realizar cambios de diagnóstico, de los cuales, en 8 casos se identificaron algunos signos de mal pronóstico de la enfermedad.

La importancia de esos resultados en esta investigación está dada por la evidencia implícita de la complejidad para realizar un diagnóstico definitivo de cualquier enfermedad reumática. En pocas ocasiones existen cambios de denominación diagnóstica debido a la adición de nuevas manifestaciones clínicas o resultados de exámenes de laboratorio que conducen al cambio de diagnóstico. En el caso de la enfermedad de Still, las manifestaciones clínicas son muy similares a otras enfermedades, por lo que el diagnóstico, aún en manos especializadas y con experiencia, suele ser difícil. ⁽⁸⁾

En el año 2020 Calle Botero y otros, ⁽⁹⁾ realizaron un estudio en Colombia que tuvo como objetivo “describir el comportamiento clínico de la enfermedad de Still del adulto y determinar los factores asociados a la refractariedad a esteroides, recaída y

complicaciones de la enfermedad. Este estudio de cohorte retrospectivo, incluyó un total de 45 pacientes con diagnóstico confirmado de la enfermedad.

Reporta como principales resultados un promedio de edad inferior a los 50 años, predominio de pacientes femeninas (51,1%) y elevado porcentaje de prescripción de esteroide (93,3%). El 26,7% presentaron complicaciones y el 37,8% sufrieron recaídas; las recaídas y complicaciones fueron más frecuentes en pacientes refractarios a esteroides o con esplenomegalia. Los autores concluyen que la refractariedad a los esteroides fue mayor en el grupo de pacientes a los que se les prescribió terapia biológica y que la fiebre mayor de 39 grados fue un elemento que se observó con mayor frecuencia en los pacientes con complicaciones.

De este estudio es importante destacar la tendencia actual del uso de esteroides como grupo farmacológico que posibilita, en cierto modo, controlar el proceso inflamatorio mantenido que genera la enfermedad de Still. Adicionalmente es importante señalar los porcentajes de complicaciones y recaídas de la enfermedad, evidenciando el curso crónico de la enfermedad.

Por último, es necesario referirse a la revisión sistemática realizada por Sulca-Espín, Torres-Avalos y Orozco-Herrera publicado este año 2023, ⁽¹⁰⁾ en Cuba. En esta revisión se abordaron diferentes elementos de la enfermedad y quizás, el elemento más importante fue la identificación de no existir un patrón genético determinado como en otras enfermedades, a pesar de si existir relación con algunos antígenos del sistema de histocompatibilidad.

2.1.2 Antecedentes nacionales

En Ecuador son escasos los estudios que abordan el tema relacionado con las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad de Still en niños y adultos que permitan activar la sospecha clínica con elevado porcentaje de confirmación de la enfermedad. Se identifican algunos reportes de casos clínicos, también escasos; por lo que de forma general existe poca experiencia y conocimiento en torno al manejo diagnóstico y, más aún, terapéutico de la enfermedad.

En el contexto nacional existen algunos estudios como el realizado por Medina Montoya y Medina Chamaidán, ⁽¹¹⁾ quienes en el año 2020 reportan el diagnóstico de un paciente

con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 con historia de varios meses de cuadro caracterizado por manifestaciones generales y febriles sin diagnóstico previo. Después de realizar un examen minucioso y apoyado en algunos resultados de exámenes de laboratorio, llegan a la sospecha clínica y diagnóstico definitivo de una enfermedad de Still del adulto.

Este reporte de caso clínico evidencia como la enfermedad de Still puede permanecer de forma solapada, es decir, con escasa sintomatología durante largos periodos de tiempo. Se debe añadir que estas manifestaciones generales pueden estar presentes en un sin número de enfermedades, incluso en la propia diabetes mellitus, por lo que el diagnóstico se torna muy difícil en ocasiones.

También en Ecuador, en el año 2022, se realizó un estudio que tuvo como objetivo realizar una actualización de conocimiento sobre los elementos diagnósticos de la enfermedad de Still. En la misma, con diseño descriptivo y cohorte transversal, se hace referencia a los elementos que pueden utilizarse como parte del diagnóstico diferencial que permita confirmar la presencia o descartar la enfermedad de Still.⁽¹²⁾

Esta investigación, al igual que las otras referenciadas, permiten evidenciar la diversidad de manifestaciones clínicas de la enfermedad de Still. Esta situación condiciona un problema importante ya que en ocasiones se sospecha de otras enfermedades más comunes y pudieran realizarse diagnósticos equivocados, lo que aumenta el riesgo de aparición de complicaciones.

2.1.3 Antecedentes locales

Ya en el contexto local, destaca la investigación realizada por Solis Cartas y otros,⁽¹³⁾ en la que se reporta una afectación ósea infrecuente, teniendo en cuenta la edad del paciente, en un caso de enfermedad de Still. De esta forma se expresa los daños articulares que el proceso inflamatorio puede generar sobre las articulaciones; lo que justifica la necesidad de controlar la enfermedad mediante esquemas terapéuticos adecuados y actuales.

En la actualidad, la enfermedad de Still es considerada una enfermedad reumática poco frecuente, incluso algunos autores la consideran dentro del grupo de las enfermedades raras; si bien es cierto que presenta una incidencia baja de forma general, los índices y tasas de comorbilidades y complicaciones que de ella se derivan son altas y afectan

considerablemente la percepción de calidad de vida y capacidad funcional de los pacientes con diagnóstico confirmado de esta enfermedad.^(14,15)

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Enfermedad de Still

ENFERMEDAD DE STILL

La enfermedad de Still del adulto (ESAD) es una rara enfermedad inflamatoria sistémica de etiología desconocida caracterizada por picos de fiebre, acompañado de erupción cutánea, artritis y afectación multiorgánica. Lleva el nombre de George Still, quien en 1897 publicó la monografía sobre "Artritis crónica en niños" que describía a 22 niños con signos y síntomas de lo que ahora se llama artritis idiopática juvenil sistémica. Eric Bywaters en 1971 describió 14 adultos con manifestaciones similares a la enfermedad de Still en niños, estableciendo de manera convincente una nueva entidad de enfermedad⁽²⁷⁾

ETIOLOGÍA

Aún se desconoce la causa exacta de la enfermedad de Still en adultos, aunque se cree que es una enfermedad autoinmune. En general, el sistema inmunológico ayuda a combatir bacterias, virus y otras sustancias nocivas, pero en una enfermedad autoinmune, el sistema inmunitario ataca algunas células, tejidos u órganos sanos de nuestro cuerpo, no obstante, los científicos aún desconocen porque sucede este tipo de respuesta, que podría ser la causante de la enfermedad. Algunas personas creen que la enfermedad puede tener dos causas: por un lado, podría ser genética, lo que hace que los niños sean más propensos a la artritis, y por otro lado, que un virus sea el responsable de esta patología. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado una causa específica⁽²⁸⁾.

Factores genéticos:

Se han publicado varios estudios de casos y controles que informan asociaciones con varios polimorfismos del antígeno leucocitario humano (HLA); Se ha descrito una frecuencia del alelo HLA-DR4 en individuos con ESA y la presencia de HLA-Drw6 se ha asociado con enfermedad articular en algunos pacientes. Otros estudios han

demostrado una correlación entre la presencia de alelos HLA-B17, HLA-B18, HLA-B35 y HLA-DR2 y síntomas de la enfermedad ⁽²⁸⁾.

Factores infecciosos:

Uno de los hallazgos más importantes en la patogénesis de la enfermedad de Still es que la infección está asociada con la enfermedad. Se ha observado una correlación entre el tiempo de aparición de la enfermedad y las infecciones bacterianas serológicas previas, como el microvirus B19, el virus de la rubéola, el echovirus 7, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el Coxsackie B4, la clamidia y el equinococo. Sin embargo, no se ha establecido la correlación exacta con el desarrollo de la enfermedad ⁽²⁸⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta es una enfermedad rara con una amplia distribución en todo el mundo y una incidencia estimada de 1-4 casos por 100.000 habitantes/año y su distribución 14-30 casos por millón de personas. Es común en mujeres, y aunque puede presentarse a cualquier edad, suele comenzar entre los 16 y los 35 años, con una distribución bimodal (picos entre los 15 a 25 años y los 26 a 46 años). La edad promedio de diagnóstico es de 36 años, con algunos casos diagnosticados después de los 75 años. En el 10% de los casos, es una recaída de la enfermedad que empezó durante la infancia, además cabe recalcar que más del 70% de los casos se desarrollan antes de los 35 años ⁽²⁹⁾:

FISIOPATOLOGÍA

La predisposición genética es sugerida por varios científicos, debido a la asociación con algunos antígenos del sistema HLA que varían entre poblaciones (B14, B17, B18, B35, DR2, DR5, DR7, Bw35, Cw4 y DR4). Además, en ocasiones se describe el inicio de la enfermedad como concomitante a infecciones virales (parotiditis, rubéola, echovirus 7, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parainfluenza, Coxsackie B4, adenovirus, influenza A, herpes virus humano 6, parvovirus B19, hepatitis B y C, HIV, Coxsackievirus) u otros microorganismos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica* 3 y 9, *Campylobacter jejuni*, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdorferi*). También hubo un caso individual después de la

vacunación contra la influenza. Quizás en todos estos casos se trate de una enfermedad reactiva provocada por un proceso infeccioso ⁽³⁰⁾.

La fisiopatología es desconocida. Se cree que varios factores contribuyen al desarrollo de la enfermedad, incluida la genética, las infecciones virales o bacterianas y las anomalías del sistema inmunitario. Las funciones importantes de las interleucinas (IL), especialmente IL-1, IL-6 e IL-186, y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), han contribuido en el entendimiento de la fisiopatología, así como el interferón-gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Estudios recientes han demostrado que los niveles séricos de Fractalquina (CX3CL-1) interleucina-8 (CXCL-8), proteína Inducida 10 por Interferón Gamma (CXCL-10)⁸, Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (CCL2) y Proteína Inflamatoria de Macrófagos Alfa-1 (CCL3)⁹, aumentaron en pacientes con EAS en comparación con los controles sanos. CX3CL-1 es de particular interés porque esta quimiocina se puede utilizar como marcador de la enfermedad debido a que sus los niveles séricos elevados, se relaciona con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), ferritina, IL-18 y receptor soluble de IL-2 (sIL-2R)¹. Los niveles elevados de CX3CL-1 y ferritina también están asociados con el desarrollo del síndrome de activación de macrófagos, que puede estar relacionado con el pronóstico de esta complicación relacionada con la enfermedad ⁽³¹⁾.

Participación de las células T

Las biopsias de ganglios linfáticos en pacientes con ESA mostraron hiperplasia paracortical, proporcionando evidencia indirecta del papel de las células T en esta enfermedad. Los estudios inmunohistológicos de estos ganglios mostraron un predominio de células T ayudadoras. Estas células T se clasifican por su perfil de linfoquinas como TH1, caracterizadas por la producción de INF γ e IL-2, que median la respuesta inmune celular; TH2 que producirán IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, que median la respuesta humoral y otros subconjuntos de células T conocidos como TH3, TH0 y TH17 que actualmente no son directamente causales de la enfermedad. Un estudio encontró que las células CD4 de pacientes con ESA tenían un perfil de expresión de citoquina predominantemente TH2 (IL-10, IL-13 e IL-4), mientras que otros mostraban un perfil de citoquina predominantemente TH1 ⁽³²⁾.

Citocinas

En pacientes con ESA activo, encontramos un desequilibrio entre las células TH1-TH2. Aunque se encontraron concentraciones elevadas de citoquinas TH2 (IL-4, IL-5 e IL-10), se observó que predominaban las citoquinas TH1 (IL-2, IFN- γ y TNF) e IL-6, IL-8, IL-18. Finalmente, predominan las interleucinas proinflamatorias ⁽³²⁾.

Interleuquina 6

Los niveles de IL-6 están elevados en pacientes con artritis sistémica (Still) y pacientes con artritis poliarticular. El bloqueo de este receptor de interleucina ha mostrado mejoras dramáticas en pacientes pediátricos. Esta interleucina está involucrada en el aumento de los reactantes de fase aguda, incluida la ferritina, y se asocia con una mayor actividad en pacientes con ESA ⁽³²⁾.

Interleuquina 8

Es una citocina proinflamatoria, su síntesis se lleva a cabo principalmente en macrófagos y células endoteliales. Es una quimioquina potente para los neutrófilos, regula la producción de proteínas de adhesión y mejora las respuestas inflamatorias locales. La IL-8 también estimula la migración de monocitos de sangre periférica a través de las células epiteliales al tejido sinovial, lo que está claramente asociado con el daño articular. Esto estuvo presente en pacientes con afectación articular crónica, pero no en pacientes con un curso monocíclico, lo que sugiere que puede desempeñar un papel en la inflamación persistente. A pesar de esta evidencia, no está claro que la IL-8 también tenga efectos antiinflamatorios dependiendo de cuándo esté involucrada en la respuesta inmune, por lo que su verdadero papel en esta enfermedad sigue siendo difícil de alcanzar ⁽³²⁾.

Interleuquina 18

Esta interleucina es parte de la superfamilia IL-1. Es producido por macrófagos y es capaz de inducir una respuesta de tipo TH1 al estimular las células T y las células Natural Killers para producir IFN γ . Es importante para la diferenciación de los linfocitos CD4 a TH1. En pacientes con ESA, se observó un aumento repentino de IL-18 durante el pico de fiebre, brotes de erupción y/o artritis, que se normalizó después de la terapia con corticosteroides. También se encontró que sus niveles disminuyeron durante el tratamiento y se correlacionaron con una disminución en la actividad clínica. Dado que la IL-18 es producida por macrófagos, de los cuales las células de Kupffer están representadas en el

hígado, estas células inducen daño hepático a través de los linfocitos CD8 y las células Natural Killers, lo que sugiere que los niveles de IL-18 se correlacionan con la gravedad de la afectación hepática, aunque los datos histológicos no apoyan completamente esta afirmación ⁽³²⁾.

Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)

Juega un papel importante en la regulación, formación y función del linaje de monocitos/macrófagos; su sobreexpresión activa todo el sistema reticuloendotelial, incluidos los macrófagos, para producir IL-6, IFN γ y TNF en estos pacientes ⁽³²⁾.

Factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF)

Es una citoquina con amplia actividad proinflamatoria que modula moléculas como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2 (PGE2). Además de actuar como activador de linfocitos, parece desempeñar un papel importante en la respuesta inmunitaria innata. En ESA, se correlaciona significativamente con la gravedad y la actividad de la enfermedad y puede ser un buen marcador para la evaluación y el seguimiento de la enfermedad ⁽³²⁾.

Interleuquina 1

Los principales productores de IL-1 son los macrófagos; junto con la IL-6, son citoquinas pleiotrópicas típicas y se encuentran entre las moléculas proinflamatorias más potentes que afectan la función de casi todos los tipos de células. La IL-18 elevada a menudo se considera un signo cardinal, pero sorprendentemente, mejora significativamente con anakinra, un antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra); A pesar de esta mejora, los niveles de IL-18 se mantuvieron altos, lo que refuerza la idea de que la IL-1 β juega un papel importante en esta enfermedad ⁽³²⁾.

CLÍNICA

Se caracteriza por la tríada fiebre, artralgias/ artritis y brote

INICIO DE LA ENFERMEDAD

El 70 % de los pacientes suelen tener dolor de garganta previo y entre el 50 % y el 60 % de los pacientes pueden experimentar síntomas sistémicos como mialgia intensa, artralgia, fatiga, malestar general, anorexia, náuseas y pérdida de peso ⁽³²⁾.

Fiebre

Aparece como un pico único durante el día, normalmente por encima de los 39 °C (102,2 °F), durante dos a cuatro horas, de forma intermitente, y es más grave durante el inicio de la ESA. La fiebre ocurre a la misma hora del día, por lo general al final de la tarde o temprano en la noche ⁽³²⁾.

Brote evanescente

Se observa una erupción eritematosa morbiliforme transitoria en el 92% de los pacientes, con predominio en tronco, superficies extensoras de las extremidades y el cuello; generalmente ocurre durante el periodo febril ⁽³²⁾.

Artralgias/Artritis

La artritis inicial suele ser oligoarticular, migratoria y luego aditiva. Puede dañar las articulaciones grandes y pequeñas, especialmente si la enfermedad continúa. Si la artritis se vuelve crónica (más de seis meses), se pueden producir daños estructurales que dañan gravemente los huesos del tarso, los huesos del carpo, la columna cervical y las articulaciones interfalángicas proximales ⁽³²⁾.

Compromiso del sistema retículo endotelial

Se observaron ganglios linfáticos en el 65% de los pacientes, ubicados en las regiones cervical, axilar, epitroclear e inguinal. Los ganglios linfáticos mesentéricos y paraaórticos también pueden estar involucrados y detectados durante la evaluación diagnóstica. En los casos en los que se realizó biopsia de ganglios linfáticos se pudo observar hiperplasia reactiva o linfadenitis, y en algunos casos se presentó síndrome de Kikuchi o linfadenitis necrotizante en pacientes con ESA ⁽³²⁾.

Hepatomegalia y esplenomegalia

Ocurre en el 40% de los casos. Este compromiso se observa a menudo desde el inicio de la enfermedad, lo que refleja la enorme actividad inflamatoria de estos órganos debido a la infiltración tisular de monocitos y la producción de citoquinas. Las enzimas hepáticas elevadas son secundarias a una lesión hepatocelular y cuando se asocian con una bilirrubina elevada, indican una lesión hepática grave que requiere altas dosis de esteroides ⁽³²⁾.

Serositis

Pueden ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que la enfermedad de Still debe ser considerada como uno de los diagnósticos diferenciales en pacientes con síndrome febril y serositis. Con compromiso seroso, la pericarditis ocurre en el 30% de los pacientes con líquido pericárdico exudativo. Los derrames pleurales suelen ocurrir en el 40% de los pacientes y suelen ser bilaterales⁽³²⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS POCO FRECUENTES

Compromiso pulmonar

Se produjo neumonía en el 20 % de los pacientes con infiltrados alveolares e intersticiales bilaterales, que pueden ser transitorios pero pueden progresar a síndrome de dificultad respiratoria en algunos adultos ⁽³²⁾.

Compromiso abdominal

El dolor abdominal ocurre en 30% de los casos y puede tener una variedad de etiologías, que incluyen peritonitis serosa, adenitis mesentérica, agrandamiento del hígado o el bazo u obstrucción secundaria del intestino delgado. La afectación renal es rara en estos pacientes y se manifiesta como proteinuria. El síndrome nefrótico ocurre en un pequeño número de pacientes ⁽³²⁾.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas menos frecuentes de la ESA

Cutáneas	Urticaria, angioedema, vesículas, pústulas, pápulas, placas, lesiones prúrigo-pigmentosas, placas pigmentadas lineales, gangrena digital
Pulmonares	Neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares transitorios, derrame pleural uni o bilateral no infeccioso, hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, bronquiolitis obliterante, hemorragia alveolar difusa, infecciones pulmonares por inmunosupresión
Cardiacas	Taponamiento pericárdico, miocarditis, miopericarditis, disfunción miocárdica, endocarditis, lesiones verrugosas valvulares, insuficiencia mitral y aórtica agudas, muerte súbita de origen cardíaco
Hematológicas	Síndrome de activación macrofágica, aplasia pura de células rojas, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia amegacariocítica,

	coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico-urémico, síndromes mielodisplásicos, leucemias, linfomas, crioglobulinemia, síndrome de Kikuchi.
Neurológicas	Meningitis aséptica con pleocitosis neutrofílica, meningoencefalitis, microangiopatía trombótica cerebral difusa de evolución fulminante, edema cerebral, hipofisitis linfocitaria con SIADH, isquemia cerebral, lesiones focales cerebrales en RM, microangiopatía retiniana, sordera neurosensorial, polimiositis, parálisis de pares craneales, neuropatía periférica, síndrome de Miller Fisher.
Renales	Glomerulonefritis colapsante, amiloidosis secundaria con afectación renal, hiponatremia por disfunción tubular renal proximal.
Infecciones	Se ha descrito el desencadenamiento de la enfermedad por virus (rubéola, parotiditis, echovirus 7, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parainfluenza, coxsackie B4, adenovirus, influenza A, herpes virus humano 6, parvovirus B19, hepatitis B y C) o por otros microorganismos (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Yersinia enterocolitica 3 y 9, Brucella abortus y Borrelia burgdorferi). Por otra parte, se han comunicado puntualmente infecciones graves como consecuencia de la inmunosupresión (meningitis por listeria, neumonía por Legionella, abscesos cerebrales múltiples por Nocardia asteroides, hepatitis fulminante en pacientes con HBs Ag), sobre todo en los pacientes tratados con terapias biológicas e inmunosupresores.
Otras manifestaciones	Retinopatía de tipo Purtscher-like, perforación del tabique nasal, fibrosis retroperitoneal, microangiopatía trombótica difusa (cerebral, renal y pancreática), enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, neoplasias sólidas, fallo multiorgánico y muerte.

Fuente: Enfermedades reumáticas

Link: <https://svreumatologia.es/wp-content/uploads/2023/02/svr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2013-capitulo-05.pdf>

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Hay al menos ocho paneles de diagnóstico diferentes con una sensibilidad y especificidad de aprox. 80-90%, ninguno de los cuales son universalmente aceptados. Todos se basan en combinaciones de hallazgos biológicos clínicamente relevantes, Sin embargo, los criterios de Yamaguchi publicados en 1992 mostraron una alta sensibilidad del 92% y una especificidad del 80%, enfatizando que este es un diagnóstico de exclusión, ya que primero se deben evaluar y excluir otras patologías ⁽³³⁾.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still del adulto Yamaguchi

Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still del adulto Yamaguchi	
— Fiebre > 39°C por lo menos 1 semana	— Odinofagia
— Artralgias durante un mínimo de 2 semanas	— Adenopatías o esplenomegalia
— Erupción cutánea característica	— Alteraciones de la biología hepática
— Leucocitosis (> 10,000/ml) con un 80% de neutrofilia	— Ausencia de anticuerpos antinucleares y de factor reumatoide
Criterios de exclusión	
— Infecciones: sepsis y mononucleosis infecciosa	
— Neoplasias: especialmente linfomas	
— Enfermedades sistémicas	

Se deben cumplir cinco o más criterios, dos de los cuales deben ser mayores, y con ausencia de cualquier criterio de exclusión.

Fuente: Instituto Mexicano del Seguro Social, México

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Los resultados de laboratorio son similares a otros trastornos inflamatorios; las anomalías más comunes son aumento del recuento de glóbulos blancos (especialmente neutrófilos), anemia, ferritina, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación de eritrocitos. En cuanto a la hiperferritinemia, se han encontrado valores cinco veces superiores al límite superior de la normalidad en algunos pacientes, principalmente por la liberación de citocinas proinflamatorias. Aunque el nivel de ferritina puede estar elevado en otras enfermedades y su elevación no es específica. Se cree que la ferritina glicosilada es baja en los pacientes y otros autores han sugerido su uso como prueba de diagnóstico (ferritina glicosilada) ⁽²⁸⁾.

Los niveles de ferritina glicosilada son diagnósticos cuando el índice de sospecha es alto, con un punto de corte de más de 1000 ng/mL (más de cinco veces el límite normal), lo

que sugiere enfermedad de Still de inicio en adultos. Un aumento en su producción indicaría la presencia de enfermedad, ya que la ferritina es una proteína de fase aguda asociada a procesos inflamatorios. La inflamación se asocia con una mayor liberación de ferritina del sistema histiocitos-macrófagos y hepatocitos dañados ⁽²⁸⁾.

Las citoquinas como IL-1B, IL-18, factor de necrosis tumoral- α e IL-6 inducen la mayor producción de ferritina. Las concentraciones séricas más altas se observaron en pacientes adultos con enfermedad de Still en comparación con otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Las concentraciones de ferritina sérica en pacientes con enfermedad de Sitll suelen ser 5 veces más altas de lo normal y pueden estar elevadas durante una infección, cáncer, síndrome hemofagocítico o enfermedad hepática. Sin embargo, vuelven a la normalidad durante la remisión, lo que es útil para evaluar la respuesta al tratamiento⁽²⁸⁾.

TRATAMIENTO

La mayoría de los métodos de tratamiento se basan en series descriptivas de pacientes, estudios retrospectivos o la experiencia de médicos expertos. Los corticoesteroides, los AINE y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad siguen siendo las principales clases terapéuticas para esta enfermedad según la literatura; como metotrexato; estos, aunque no son específicos, todavía se consideran medicamentos de primera línea para el tratamiento. Debido a la elucidación de la fisiopatología de la enfermedad, se han desarrollado fármacos biológicamente dirigidos como Anakinra, Infliximab o Etanercept como inmunosupresores selectivos ⁽³¹⁾.

Antiinflamatorios no esteroideos

El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) significa que ya no se consideran monoterapia de primera línea, ya que algunas series han informado que más del 80% de los pacientes con ESA no lograron la remisión con AINES, y hasta el 20% experimentó algunos efectos secundarios. Aunque se ha demostrado que su uso controla las manifestaciones articulares y sistémicas de la enfermedad, ha sido limitado y en algunos casos incluso se ha asociado con el desarrollo de hepatotoxicidad grave. Por tanto, la tendencia actual es no utilizarlo como único tratamiento y, en caso de utilizarse, considerar su duración en combinación con corticoides⁽³¹⁾.

Corticoesteroides

Se recomienda la prednisona a una dosis de 0,5-1 mg/kg/día como pauta para el tratamiento inicial en la mayoría de los casos notificados. Tiene una eficacia de alrededor

del 90% para mejorar la fiebre, la artritis y los síntomas sistémicos característicos de esta enfermedad. Si no existen contraindicaciones, se recomienda mantener dosis medias o altas de esteroides durante al menos 3-4 semanas. Cuando la mejoría clínica comienza a desaparecer, se puede reducir la dosis hasta suspenderla o, en su defecto, mantenerla en la dosis más baja que permita el control de los síntomas⁽³¹⁾.

Bolos intravenosos de corticoesteroides

En algunos casos, los corticoesteroides en pulsos se han utilizado con relativo éxito en pacientes diagnosticados con ESA, particularmente en pacientes con síntomas graves de enfermedad hepática, síndrome hemofagocítico, taponamiento cardíaco, coagulación intravascular diseminada o enfermedad del sistema nervioso central⁽³¹⁾.

Fármacos Modificadores de la Enfermedad

Metrotexato

Se considera un fármaco ahorrador de corticoesteroides y se ha informado que es eficaz en pacientes que han desarrollado resistencia a este. Se utiliza en dosis y regímenes similares a los utilizados en pacientes con artritis reumatoide. Su uso es eficaz hasta en un 85% de los casos, mejorando el estado clínico, sintomático y bioquímico de los pacientes. Los pacientes con ESA tratados con metotrexato pueden ser tratados con dosis mínimas de esteroides e incluso pueden suspenderse después de iniciar el tratamiento con este fármaco. En algunos pacientes se observó resistencia al tratamiento tradicional con los fármacos anteriores, por lo que existen otros grupos y pautas de tratamiento para estos casos⁽³¹⁾.

- Anakinra: Este medicamento se ha utilizado en algunos pacientes con ESA y la dosis habitual en adultos es de 100 mg al día mediante inyección subcutánea. Después de usar estos medicamentos, los pacientes mejoraron en unos pocos días y la dosis de corticosteroides se redujo de manera efectiva en casi todos los pacientes.
- Infliximab: Se ha utilizado con éxito en dosis de 3-5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y después cada 6-8 semanas, dependiendo de la evolución clínica y las necesidades del paciente. En general, se observaron mejoras iniciales significativas en las manifestaciones sistémicas y articulares, así como en los marcadores de la enfermedad.

- Etanercept: Este medicamento es un inhibidor del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). La dosis inicial es de 25 mg dos veces por semana, en algunos casos la dosis puede aumentarse con el tiempo.

PRONÓSTICO

El pronóstico general suele ser bueno, pero en casos raros pueden ocurrir manifestaciones agudas potencialmente mortales. La complicación más común es el síndrome de activación de macrófagos, pero también pueden ocurrir coagulopatía y hepatitis fulminante, así como complicaciones cardiopulmonares. Algunos pacientes con enfermedades crónicas y daño articular severo pueden experimentar un cambio significativo en la calidad de vida, aunque esto a menudo se resuelve con un mejor y más temprano tratamiento basado en productos biológicos. En alrededor del 50% de los casos, la enfermedad desaparece antes de la edad adulta. En los casos restantes, la artritis continúa con o sin fiebre y exantema. El 20% de los casos tienen consecuencias graves, que incluyen retraso del crecimiento, erosión de cartílago y hueso, deterioro funcional y riesgo de osteopenia ⁽³⁴⁾.

Categorías:

1. **Patrón limitado o monofásico:** Caracterizado por brotes autolimitados que generalmente se resuelven espontáneamente. El 30% de los casos se resuelven espontáneamente en semanas o meses.
2. **Patrón intermitente o sistémico policlínico:** Cursa con episodios recurrentes de la enfermedad, que puede o no estar asociado a síntomas articulares, con períodos de remisión, de varias semanas a años, presentándose en un 30%
3. **Patrón articular crónica:** hay lesiones poliarticulares progresivas, generalmente destructivas, que puede causar una discapacidad grave a largo plazo y afecta al 40% de las personas.

El pronóstico vital, depende de la presencia de complicaciones hematológicas y sistémicas graves, mientras que el pronóstico funcional depende de la presencia o ausencia de erosiones o destrucción articular

EVOLUCIÓN

La monitorización de la actividad de la enfermedad se realiza mediante presentación clínica, hemograma completo, reactantes de fase aguda, pruebas de función hepática y ferritina sérica. Niveles de receptor soluble de IL-2 (sIL-2R), citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , INF-gamma), factor estimulador de colonias macrofágicas (M-CSF), procalcitonina, Heme-oxigenasa-1 (HO-1) y calprotectina sérica. Todos ellos están elevados en la fase activa de la enfermedad, pero a menudo no se pueden detectar clínicamente. El desarrollo de la enfermedad y su impacto en la vida de los pacientes no se puede predecir de forma fiable. La remisión completa es posible, pero no hay forma de saber cuándo ocurrirá, dado que la frecuencia de las crisis varía mucho. En algunos casos, la crisis mejora solo después de semanas o meses de tratamiento, pero la condición puede reaparecer después de varios años sin fiebre o exantema. En muchos casos, el exantema y la fiebre pueden aparecer y pasar durante meses o años antes de que se presente dolor e inflamación en las articulaciones. Todos los pacientes eventualmente desarrollan artritis, pero la fiebre y otros síntomas pueden desaparecer ⁽³⁴⁾.

3. CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

3.1. Metodología

2.1.1 *Tipo y diseño de estudio*

Con la finalidad de cumplir con los objetivos propuestos se procedió a realizar una investigación básica, no experimental, que incluyo un diseño descriptivo, con secuencia transversal, cronología retrospectiva y de tipo documental. El estudio consistió en realizar una revisión bibliográfica no sistemática con la finalidad de actualizar conocimientos relacionados con el manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still.

El alcance del estudio fue descriptivo ya que se realizó la descripción de los elementos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad. La obtención de información actualizada sobre estos elementos permitió diseñar un algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad que facilita la ubicación del profesional de la salud haciendo más ágil y certero su accionar. El enfoque del estudio, de tipo cualitativo, estuvo determinado, entre otros, por el tipo de estudio, así como los métodos y técnicas de investigación utilizados.

Durante la realización del estudio se utilizaron distintos métodos de investigación pertenecientes al nivel teórico; destacaron el histórico lógico, el analítico sintético y el inductivo deductivo. Sus principales aportes se reflejan a continuación

- Histórico lógico: mediante este método se pudo acceder a información relacionada con elementos básicos de la enfermedad que incluyen, entre otros la descripción inicial y los estudios iniciales de la enfermedad. Sirvió para identificar características actuales relacionadas con las manifestaciones clínicas, elementos epidemiológicos, criterios diagnósticos, exámenes complementarios y esquemas terapéuticos de la enfermedad. Estos elementos, de forma conjugada, permitieron diseñar el algoritmo diagnóstico y terapéutico que se propone.
- Inductivo deductivo: permitió analizar elementos de tipo inductivos como características epidemiológicas, mecanismos etiopatogénicos y fisiológicos de la enfermedad. A partir de ese análisis se pudieron inducir las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. Se definieron las dianas terapéuticas en el caso de pacientes con enfermedad de Still.
- Analítico sintético: fue de gran utilidad para realizar un estudio y análisis profundo de cada componente de la enfermedad de forma individual. Este análisis

individual permitió obtener información valiosa, que al ser analizada de forma conjunta, permitió obtener resultados de investigación y formular conclusiones orientadas a la solución parcial o definitiva del problema de investigación planteado.

2.1.2 Universo y muestra

El universo de este estudio estuvo determinado por la totalidad de los 76 documentos identificados durante la revisión inicial. La revisión bibliográfica incluyó como tipos de documentos a utilizar los libros de texto, artículos publicados en revistas indexadas, protocolos de actuación, monografías, guías terapéuticas, tesis de grado, tesis de posgrado y cualquier otro material, con contenido científico, que estuviera disponible para acceder al mismo ya fuera como fuentes de información primaria o secundaria de obtención de información.

También se tuvieron en cuenta otros tipos de documentos que, a pesar de no estar disponibles en la web, pudieran contener información relevante; dentro de ellos se incluyeron informes de trabajo, guías de programas de intervención, análisis situacionales de salud y otros. Estos documentos, a pesar de no poderse encontrar de forma *on line*, fueron citados y referenciados de forma correcta, en base a los lineamientos del estilo Vancouver

Para facilitar la búsqueda de información fue necesario utilizar herramientas avanzadas de búsqueda como fueron los operadores booleanos y los descriptores de salud. Primeramente, se definieron los descriptores de salud en idioma español, inglés y portugués para aumentar el rango de búsqueda y a la vez acercar la misma al objetivo de estudio definido. De igual manera fueron combinados los descriptores de salud con operadores booleanos que facilitaron optimizar la búsqueda para recopilar la información necesaria para cumplir los objetivos específicos del estudio.

De los 76 documentos identificados que se relacionaban con el tema de investigación, después de una revisión inicial, se definió que 26 formaran parte de la muestra del estudio. Cada uno de ellos cumplió con los siguientes requisitos que fueron definidos en forma de criterios de inclusión:

- Documentos que abordaran el tema relacionado con elementos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Still

- Documentos que se encontraran publicados con tiempo no menor a 5 años al momento de realizar el estudio. En el caso de referirse a libros de texto se decido extender este plazo de publicación a 10 años.
- Documentos en los que se identifique que el esquema metodológico utilizado estuvo correctamente planteado en función del tipo de estudio realizado.
- Documentos en los que no se detecten sesgos de inclusión, investigación o publicación, como expresión de la implementación adecuada del esquema metodológico.
- Documentos que, a pesar de estar relacionados con el tema de investigación, también incluyan información relevante o de interés para los objetivos de la investigación.

Para la identificación inicial y selección final de documentos se utilizó un algoritmo de selección e identificación de documentos que se muestra en la figura 1.

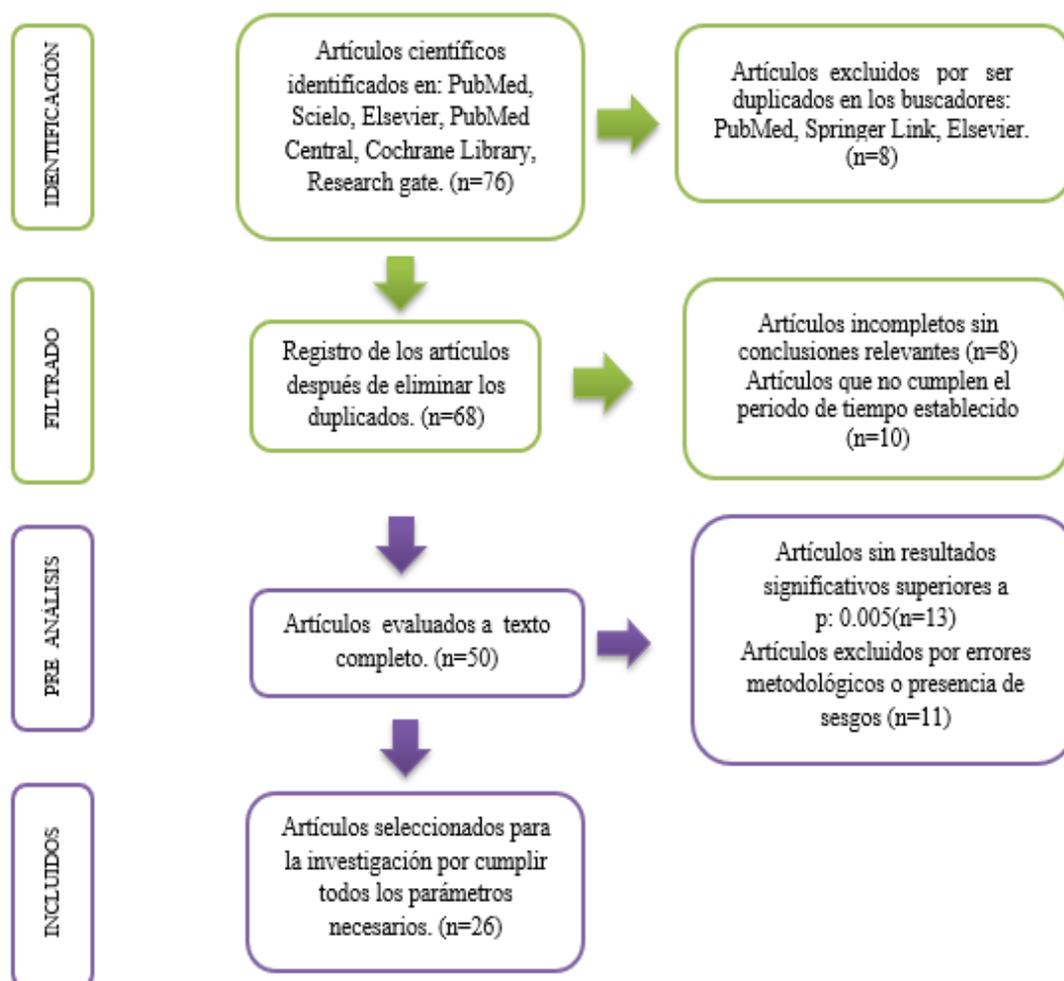


Figura 1. Flujograma de identificación y selección de documentos.

3.1.3 Técnicas de procesamiento de la información

Como técnica de investigación fue utilizada la revisión documental. Su utilización fue el eje fundamental para poder acceder a la información actualizada relacionada con el problema de investigación. Facilitó la navegación por la intra e internet, accediendo a los documentos incluidos en el universo y muestra de investigación.

Fueron utilizadas herramientas de búsqueda como fueron los descriptores de salud y los operadores booleanos; en conjunto permitieron organizar y optimizar los resultados de la búsqueda. Esta se llevó a cabo en revistas que estuvieran indexadas en bases de datos regionales o de alto impacto, con la finalidad de garantizar la calidad de los artículos en ellas publicados. Como bases de datos regionales fueron identificadas Scielo, Latindex, Lilacs y Redalyc; dentro de las bases de datos de alto impacto se incluyeron *Medline*, *Scopus*, *PubMed* e *Ice Web of Science*, *UpToDate*.

Toda la información recopilada fue organizada y homogenizada en un modelo de recolección de información. Este proceso facilitó organizar el volumen de información en relación a cada uno de los objetivos específicos planteados. Cada documento, independientemente de su tipo, que fue incluido en la muestra del estudio, se leyó de forma íntegra para seleccionar la información relevante. Con esta información se procedió a elaborar resultados que posteriormente fueron analizados para llegar a formular las conclusiones del estudio.

Como parte de los cumplimientos éticos de la investigación se respetó el derecho de autor en cada documento realizando la respectiva cita y referencia de los autores de cada manuscrito y no se incluyeron datos de identidad personal en caso de que los estudios revisados hicieran alusión a los mismos.

Durante el desarrollo del estudio se utilizaron distintos documentos que por sus resultados pueden ser tenidos en cuenta a la hora de establecer el nivel de recomendación y evidencia científica. En el anexo 1 se hace un resumen de este elemento en base a cada uno de los objetivos planteados.

4. CAPÍTULO III. DESARROLLO

Uno de los elementos importantes del estudio fue la interrelación entre sus objetivos y componentes que propiciaron el cumplimiento del objetivo fundamental de la investigación. La aplicación del método inductivo, en torno a la etiopatogenia y mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, facilitó deducir elementos relacionados con las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad de Still. Estos fueron analizados con el método analítico de forma individual y posteriormente con la síntesis de los resultados se pudo dar cumplimiento al objetivo general de la investigación.

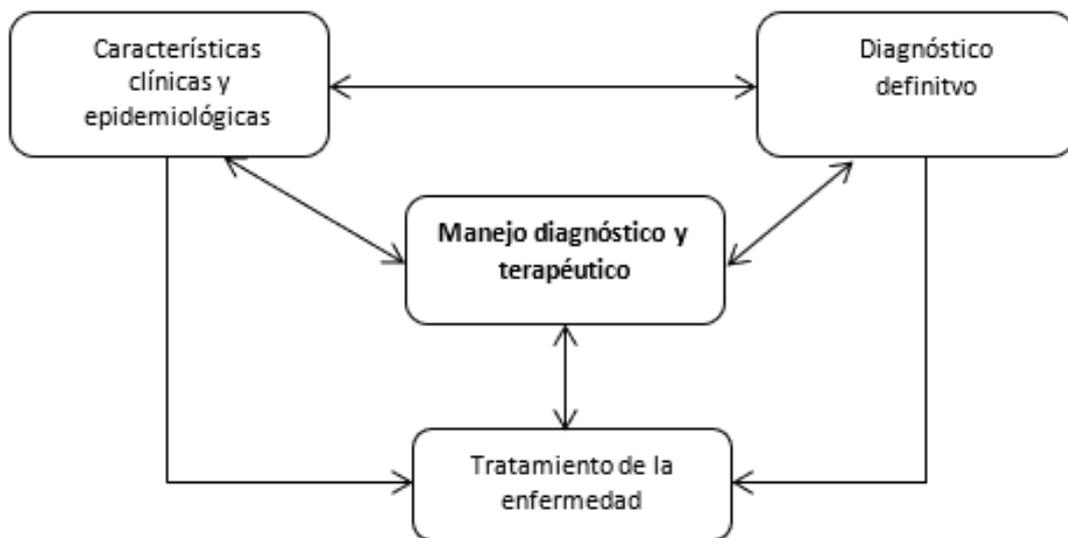


Figura 2. Interrelación entre los componentes y objetivos de revisión bibliográfica

Características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad de Still.

En relación a la sospecha clínica y diagnóstico definitivo de la enfermedad de Still es necesario conocer e identificar una serie de aspectos como son los factores de riesgo de la enfermedad, las manifestaciones clínicas, dadas por síntomas y signos y los resultados que permiten confirmar el diagnóstico; esto último, después de haber realizado un diagnóstico diferencial de la enfermedad.

Los factores, situaciones o condiciones que han sido identificadas como posibles factores de riesgo de la enfermedad de Still, y sus principales observaciones, se muestran en la tabla 1

Tabla 1. Factores considerados como de riesgo de la enfermedad de Still

Factores, situaciones o condiciones	Características
Edad y sexo	Puede afectar a personas de cualquier edad, pero se describen dos picos fundamentales, entre los 15 y 25 años y después entre los 36 y 46 años de edad. No existe un predominio bien diferenciado por el sexo, pero existen estudios que reportan mayor porcentaje en el sexo femenino. ⁽¹⁹⁾
Antecedentes patológicos personales de enfermedad reumática	Se describe que, debido a la diversidad de las manifestaciones clínicas de las enfermedades reumáticas, la presencia de algunas de ellas puede corresponder a un diagnóstico incompleto ante la no presencia inicial de las manifestaciones clínicas que permiten confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Still. ^(19,20)
Antecedentes patológicos familiares de enfermedad de Still	Se describe que puede existir cierta predisposición genética al poseer un familiar de primer hasta tercer grado de consanguinidad con la enfermedad. A pesar de no haberse identificado aún una afectación o marcador genético, si se describe presencia de antígenos del sistema de histocompatibilidad que se transmiten de generación en generación. ^(19,20)
Diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes	La presencia de enfermedades que incluyan dentro de su mecanismo etiopatogénico algún tipo de afectación del sistema inmune, es considerada como un factor que puede generar la aparición de la enfermedad. Se describe que la afectación inicial del adecuado funcionamiento del sistema inmune puede generar cualquier otra enfermedad. Dentro de este grupo se encuentran afecciones no reumáticas como son los casos de la psoriasis, vitíligo, hipotiroidismo, diabetes mellitus, colitis ulcerativa idiopática, enfermedad de Crohn, infecciones virales como el herpes Zoster, COVID-19 y otras. ^(19,20)

Fuente: Elaboración propia

A pesar que se ha descrito que es muy variada la gama de manifestaciones clínicas de la enfermedad, en la tabla 2 se resumen los principales síntomas y signos que pueden ser considerados como elementos importantes de la sospecha clínica de la enfermedad de Still.

Tabla 2. Síntomas y signos de la enfermedad de Still

Manifestaciones	Características
Generales	<p>Se incluyen dentro de este grupo la presencia de cansancio, fatiga y decaimiento marcado; estos pueden presentarse con intensidad y frecuencia variada, estos parámetros no se relacionan con la gravedad de la enfermedad.</p> <p>El elemento más distintivo dentro de este grupo es la presencia de un cuadro febril, de predominio vespertino que no responde a las medidas antitérmicas habituales. Durante su presencia se exacerbaban las restantes manifestaciones generales que desaparecen o disminuyen al ceder la fiebre. Generalmente la fiebre es entre 38 y 38,5 grados, sin embargo, en ocasiones puede sobrepasar los 39 grados, lo que se asocia a un mayor riesgo de aparición de complicaciones y recaídas de la enfermedad.</p> <p>Se describe que la fiebre es la expresión del proceso inflamatorio; se caracteriza por la presencia de un rash asalmonado que acompaña al momento de la fiebre, que puede o no ser pruriginoso y que desaparece junto con la fiebre. ^(3,9,21-23)</p>
Articulares	<p>Dentro de este grupo se encuentra presencia de artralgia, artritis y mialgias fundamentalmente. Aunque pueden existir cuadros poliarticulares, en un porcentaje importante de casos existe cuadros oligoarticulares. El dolor tiene mayor representatividad que la inflamación. ^(18,19,21,22)</p>
	<p>Las manifestaciones sistémicas de la enfermedad serán muy variables, incluyen desde presencia de adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, manifestaciones digestivas,</p>

Sistémicas	renales, cardio respiratorias y neurológicas entre otras. Destaca el rash macular o maculopapular. Todas estas manifestaciones son secundarias a la afectación que el proceso inflamatorio genera en los distintos órganos y sistemas de órganos del cuerpo humano. ^(18,19,21-23)
------------	--

Fuente: elaboración propia

A pesar de que la enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos y que son preconizados por el Colegio Americano de Reumatología, existen una serie de exámenes complementarios que suelen representar una ayuda para la orientación diagnóstica de la enfermedad. En la figura 3 se muestra una representación esquemática de los medios diagnósticos que contribuyen a la sospecha clínica de la enfermedad.

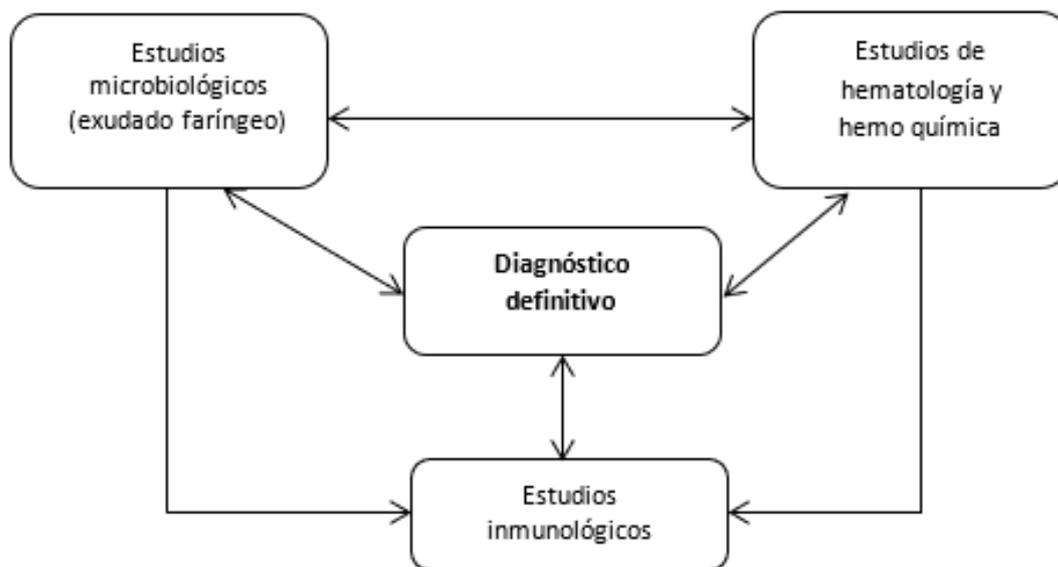


Figura 3. Representación esquemática de los medios diagnóstico utilizados en la enfermedad de Still

Fuente: elaboración propia

Los resultados de los exámenes de laboratorio orientan hacia el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, es necesario tener en cuenta otra serie de afecciones que comparten manifestaciones clínicas con la enfermedad de Still. En la tabla 3 se hace referencia a las principales afecciones que se incluyen dentro del diagnóstico diferencial de la enfermedad. ^(13,17,21-23)

Tabla 3. Principales enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Still.

Grupos	Tipos de enfermedades
Infecciones	Hepatitis, infección por coxsackie, rubeola, citomegalovirus y otros
Enfermedades reumáticas	Artritis reumatoide, síndrome de Sjögren
Procesos granulomatosos	Hepatitis granulomatosa, sarcoidosis idiopática y la enfermedad de Crohn
Vasculitis	Wegener y Takayasu
Leucemia	Leucemias agudas y crónicas, mieloides y linfoides

Fuente: elaboración propia

En la actualidad existen criterios acogidos por el Colegio Americano de Reumatología. Los que más se utilizan son los criterios de Yamaguchi y los de Fautrel. En ambos casos se identifican porcentajes de sensibilidad del 92% y 80,6% respectivamente y de especificidad que ascienden hasta al 80% y 98,5% respectivamente. ^(17,20-24)

En la tabla 4 se observa que en ambos grupos de criterios se subdividen en criterios mayores y menores, con diferentes combinaciones que permiten confirmar el diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still

Criterios diagnósticos de Yamaguchi	
Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre de 39 °C o más de duración superior a una semana • Artralgias de duración de 2 o más semanas • Rash típico color salmón en extremidades y el tronco • Leucocitosis > 10 000/mm³ incluyendo >80 % granulocitos • Niveles elevados de ferritina 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor de garganta • Linfadenopatía y/o esplenomegalia • Disfunción hepática • Factor reumatoide negativo y ANA negativo
Se requieren 5 criterios en total (2 de ellos mayores) con una sensibilidad y especificidad de 92% y 80% respectivamente.	

Criterios diagnósticos de Fautrel	
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre en picos mayor de 39 °C. • Artralgia. • Rash evanescente. • Odinofagia. • Más de 80 % de PMN en el hemograma. • Ferritina glicosilada inferior al 20 %. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rash maculopapular. • Leucocitosis mayor a 10 000/mm³
<p>Con 4 criterios mayores o 3 mayores y 2 menores se logra una sensibilidad de 80,6 % y una especificidad de 98,5 %</p>	

Fuente: elaboración propia

Principios básicos en el tratamiento de la enfermedad de Still.

El esquema terapéutico de la enfermedad de Still tiene dos objetivos específicos: aliviar el dolor y la inflamación y el control de la actividad clínica de la enfermedad. En el primer caso la finalidad es combatir de forma urgente el proceso inflamatorio mantenido que genera la enfermedad, basado en las consecuencias que este proceso puede generar en los órganos dianas de la enfermedad. ^(20,22,25)

El control de la actividad clínica de la enfermedad se centra en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad, inmunosupresores y, en caso de no existir respuesta al tratamiento puede utilizarse o prescribirse fármacos biológicos. Sin embargo, la utilización de estos últimos debe realizarse con cautela ya que frenan la inflamación que es considerada un mecanismo de defensa del organismo. ⁽²⁶⁾

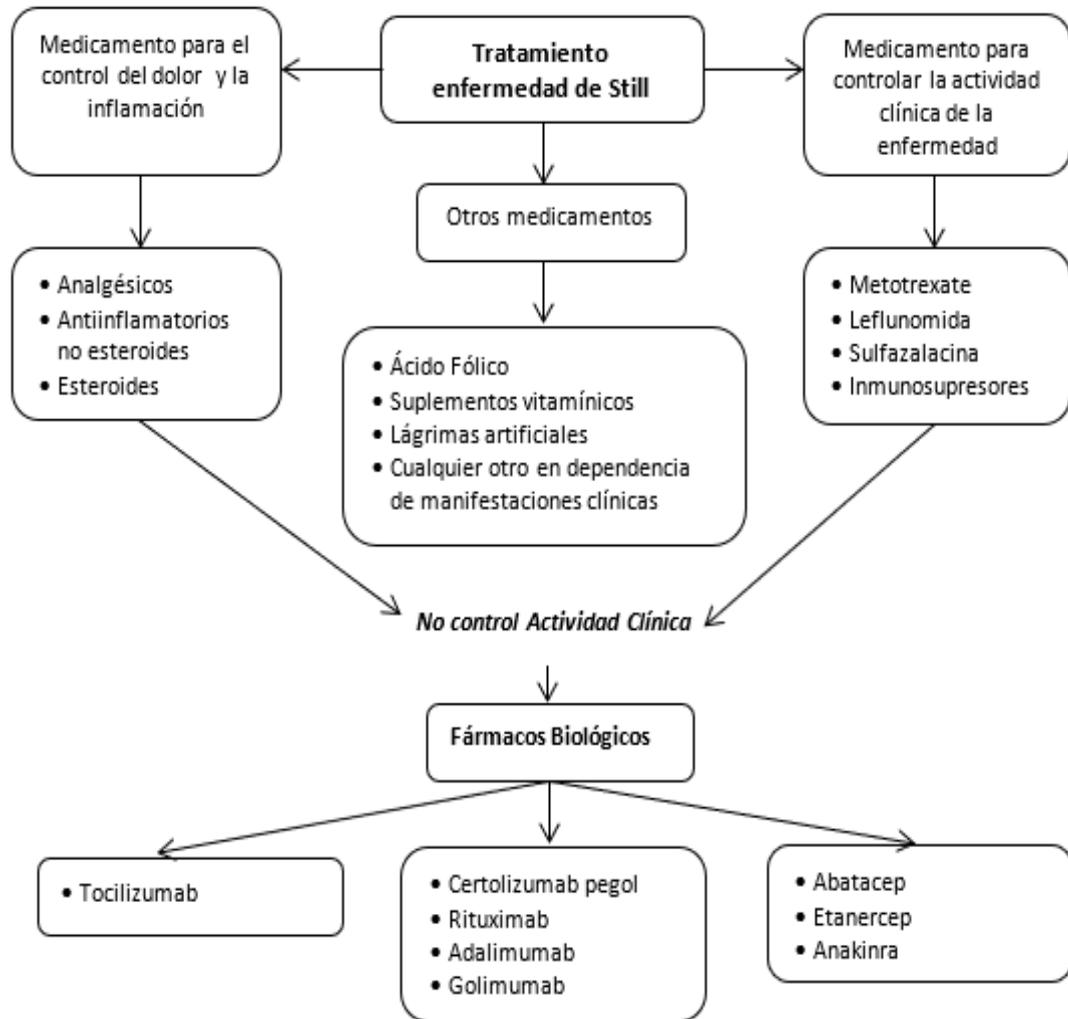


Figura 4. Objetivos y grupos farmacológicos que forman parte del esquema terapéutico de la enfermedad de Still

Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still

El análisis de los elementos que confirman el diagnóstico de la enfermedad permite conformar, conjuntamente con los elementos utilizados en el tratamiento de la enfermedad, permiten diseñar el siguiente algoritmo diagnóstico y terapéutico (figura 5). Este facilita la orientación diagnóstica y terapéutica, pudiendo lograr cierta homogenización en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Still.

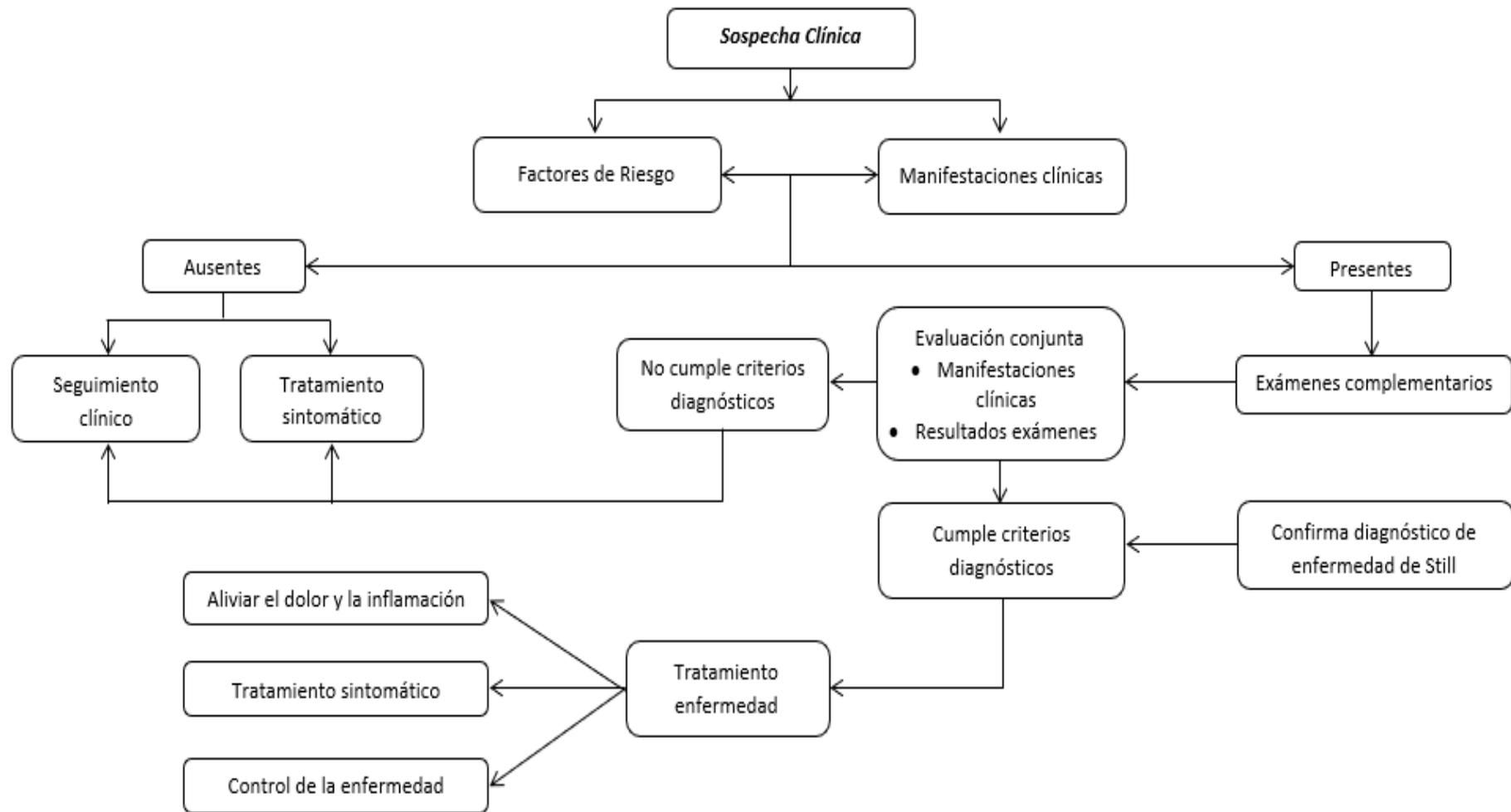


Figura 5. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still

CONCLUSIONES

- Se describieron los elementos que permiten la sospecha clínica y diagnóstico definitivo de la enfermedad de Still. Se resalta la importancia que reviste la identificación de factores de riesgo de la enfermedad, síntomas y signos obtenidos mediante el método clínico y el ejercicio indispensable del diagnóstico diferencial; en este sentido la presencia de fiebre, artromialgias, rash evanescente y odinofagia constituyen manifestaciones presentes en la enfermedad
- Los principios básicos del tratamiento de la enfermedad de Still. Se hizo énfasis en los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia se utilizan para el cumplimiento de los objetivos del tratamiento de la enfermedad. Destacan el uso de fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos con la finalidad de aliviar el dolor y la inflamación; así como la prescripción de fármacos modificadores de la enfermedad DMARS que actúan como inmunosupresores inmunomoduladores, entre ellos el metotrexato. La terapia biológica constituye la última opción terapéutica y debe emplearse ante el fallo o fracaso de las opciones terapéuticas previas.
- Se diseñó un algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still que permite homogenizar la conducta diagnóstica y terapéutica, facilitando igualmente la homogeneidad en el abordaje de pacientes con esta enfermedad

RECOMENDACIONES

- Mantener la actualización permanente en relación a los avances diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Still.
- Fomentar programas de capacitación y actualización a profesionales de la salud en torno al diagnóstico temprano, oportuno y tratamiento adecuado de la enfermedad de Still.
- Fomentar campañas de educomunicación con la finalidad de elevar el nivel de conocimiento de la población general sobre elementos importantes relacionados con la sospecha clínica de la enfermedad, basado en sus manifestaciones clínicas.

- Valorar la posibilidad de crear un protocolo de actuación que permita homogenizar la conducta diagnóstica y terapéutica a nivel nacional en torno al manejo más adecuado de la enfermedad de Still.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Solís Cartas U, Calvopiña Bejarano SJ, Nuñez Sánchez BL, Yartú Couceiro R. Relación entre adiposidad corporal y presión arterial en niños y adolescentes con enfermedades reumáticas. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2019 [citado 2023 May 14];21(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000100002
- 2.- Villafuerte Morales JE, Hernández Batista SC, Chimbolema Mullo SO, Pilamunga Lema CL. Manifestaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2021[citado 2023 Mayo 17];23(1):e190. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962021000100004&lng=es
- 3.- Sánchez-Zuno GA, Oregón-Romero E, Hernández-Bello J, González-Estevez G, Vargas-Rosales R, Muñoz-Valle JF. Enfermedades reumáticas y alergias, la dualidad del sistema inmunológico. Rev. alerg. Méx. [revista en la Internet]. 2021 [citado 2023 Mayo 15];68(4):264-75. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902021000400264&lng=es
- 4.- Solís Cartas U, Ríos Guarango PA, López Proaño GF, Yartú Couceiro R, Nuñez Sánchez BL, Arias Pastor FH, et al. Uso de la medicina natural en el tratamiento de la artritis reumatoide. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2019 [citado 2023 Mayo 17];21(3):e61. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300004&lng=es
- 5.- Solís Cartas U, Haro Chávez JM, Crespo Vallejo JR, Salba Maqueira M. Afectación articular en un paciente joven con enfermedad de Still del adulto: a propósito de un caso. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2019 [citado 2023 Mayo 21];21(Suppl 1):e63. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000400003&lng=es
- 6.- García Gómez C, Fernández González C, Rodríguez Morales O, Acosta Quintana J. Enfermedad de Still del adulto. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2018 [citado 2023 May 20];16(5):723-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000500016&lng=es

- 7.- Blanco PLE, Basanta AR, Blanco PMC. Síndrome de activación macrofágica en paciente pediátrico con enfermedad de Still. Universidad Médica Pinareña. 2019;15(1):155-162. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86405>
- 8.- Strickler AL, Cifuentes D, Mihovilovic K, Vergara F, Grez M, Rivera Vi. Cambio de diagnóstico y de categoría diagnóstica en pacientes con artritis idiopática juvenil en 7 años de seguimiento. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2020 [citado 2023 Jun 18];91(4): 521-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000400521&lng=es
- 9.- Calle-Botero E, Corrales-Sierra MF, Ballesteros-García LM, Muñoz-Grajales C, Márquez-Hernández JD, Echeverri-García AF, et al. Enfermedad de Still del adulto: características clínicas y pronóstico de una cohorte de pacientes colombianos. rev.fac.med. [Internet]. junio de 2020 [citado el 18 de junio de 2023]; 68(2): 207-214. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112020000200207&lng=en
- 10.- Sulca-Espín K, Torres-Avalos C, Orozco-Herrera J. Actualización sobre la Enfermedad de Still en adultos. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2023 [citado 18 Jun 2023]; 19 Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/954>
- 11.- Medina Montoya FA, Medina Chamaidán WF. Fiebre de origen desconocido, polisinovitis y enfermedad de Still del adulto. The Ecuador Journal Of Medicine [Internet]. 2020 [citado 2023 Jun 18];1(1). Disponible en: <https://revistafecim.org/index.php/tejom/article/view/24>
- 12.- Espín KG, Avalos CF, Alcivar DA, Rodríguez JA. Enfermedad de still en adultos como una patología autoinmune y sus elementos básicos. Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. Salud y Vida [Internet]. 2022 [citado 2023 Jun 18];6(3):681-90. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8966272>
- 13.- Solis-Cartas U, Haro-Chávez J, Crespo-Vallejo J, Salba-Maqueira M. Afectación articular en un paciente joven con Enfermedad de Still del Adulto, a propósito de un caso. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2019 [citado 18 Jun 2023]; 21 (1

Supp. 1) Disponible en:

<https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/699>

14.- Almeida Esquivel Y, Piñón García K, Creagh García J. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado 2023 Mayo 22];25(1):e4563.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942021000100020&lng=es

15.- Rodríguez Silva HM, Roca Campaña V, Valdés K, Pérez Caballero MD. Twenty-five years experience with fever of unknown origin at "Hermanos Ameijeiras" Surgical Clinical Hospital. Rev cubana med [Internet]. 2018 [citado 2023 May 19];57(1):5-11.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232018000100002&lng=es

16.- Chang-Calderin O, Alban-Hutado C. Salud oral en pacientes con enfermedades reumáticas. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2022 [citado 18 Jun 2023]; 24 (3) Disponible en:

<https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/1055>

17.- Castillo Fiallos EP, Castillo Vera LJ, Chirao Cudco KE, Parra Cazar TH. Relación entre enfermedades reumáticas y diabetes mellitus. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2019 [citado 18 Jun 2023];21(3). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300002

18.- Cazar Chávez MJ, Pino Falconí PE, Moya Romero KS, Muñoz Vásquez VA. Nuevo panorama para las enfermedades reumáticas pediátricas. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2022 [citado 18 Jun 2023];24(2). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962022000200006

19.- Cadavid V, López V, Quevedo PA, Quiñones G. Miopericarditis, una manifestación inicial poco común de la Enfermedad de Still del adulto. Reporte de caso. ANUARIO DE INVESTIGACIÓN [Internet]. 2020 [citado 2023 May 20];163(3). Disponible en:

https://www.juanncorpas.edu.co/wp-content/uploads/2021/05/ANUARIO_2019-2020.pdf#page=169

20.- Jamilloux, Y. (2020). Enfermedad de Still del adulto. EMC-Tratado de Medicina [Internet]. 2020 [citado 2023 May 20];24(1):1-10. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541020433458>

- 21.- Barrientos-Flores CJ, Noyola-García ME, Albarrán-Sánchez A, Torres-Araujo LV, Cano-Ortega Y, Alberti-Minutti P, et al. Enfermedad de Still del adulto y el índice neutrófilo/linfocito en población mexicana. Reporte de serie de casos. Rev. alerg. Méx. [revista en la Internet]. 2020 [citado 2023 Mayo 20];67(4):413-20. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902020000400413&lng=es
- 22.- Semiz H, Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and adult onset Still disease. Reumatol Clin. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.004>
- 23.- Rodríguez Silva HM, Roca Campaña V, Valdés K, Pérez Caballero MD. Twenty-five years experience with fever of unknown origin at "Hermanos Ameijeiras". Surgical Clinical Hospital. Rev cubana med [Internet]. 2018 [citado 2023 Jun 02];57(1):5-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232018000100002&lng=es
- 24.- García Gómez C, Fernández González C, Rodríguez Morales O, Acosta Quintana J. Enfermedad de Still del adulto. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2018 [citado 2023 Jun 06];16(5):723-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000500016&lng=es
- 25.- Jara Calabuig I, Sánchez Soriano TM, Marco Domingo TF, Pérez Ortiz C, Chamorro Fernández AJ, Chamorro Fernández CI. Pericarditis recurrente como presentación en enfermedad de Still del adulto, Rev Esp Cardiol. [Internet]. 2017 [citado 2023 Jun 09];70:208-9. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S030089321630389X>
- 26.- Chapalbay Parreño IC, del Pilar Ayala Reinoso P, Campos Ruiz LF, Orna Brito VH, Martínez Larrarte JP. Adherencia farmacológica en pacientes con enfermedades reumáticas. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2019 [citado 2023 Jun 09]; 21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1817-59962019000300003&script=sci_arttext&tlng=pt
- 27.-Barrientos CdJ, Noyola M, Albarrán A, Torres L, Cano Y, Alberti P, et al. Scielo. [Online].; 2020 [cited 2023. Available from:

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902020000400413&script=sci_arttext.

28.-Sulca K, Torres C, Orozco J. Universidad Médica Pinareña. [Online].; 2023 [cited 2023. Available from: <https://zenodo.org/record/7888333>.

29.- Jamilloux Y. EMC - Tratado de Medicina. [Online].; 2020 [cited 2023. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541020433458>.

30.J.A. Castellano MITNFJRCFJP. Enfermedades reumaticas. [Online].; 2023 [cited 2023. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUK EwiAp4WEu X AhXknGoFHZ7KCGUQFnoECA0QAQ&url=https%3A%2F%2Fsvr.eumatologia.es%2Fwp-content%2Fuploads%2F2023%2F02%2Fsvr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2013-capitulo-05.p>.

31.-Ilescas I, Hernández M, Reyes A. Enfermedad de Still del Adulto. [Online].; 2019 [cited 2023. Available from: <https://revista.unsis.edu.mx/index.php/saludyadmon/article/download/155/128/>.

32.- Iglesias A, Panqueva U, Toro C, Mejía J, Rondón F, estrepo J, et al. REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA. [Online].; 2008 [cited 2023. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v15n3/v15n3a06.pdf>.

33.- Olvera A, Hurtado J, Espinoza M. Instituto Mexicano del Seguro Social, México. [Online].; 2020 [cited 2023. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457768632020/html/>.

34.-Anónimo. National Center for Advancing Translational Sciences. [Online].; 2014 [cited 2023. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12009/enfermedad-de-still-del-adulto>.

ANEXOS

Anexo 1.

Nivel de evidencia y recomendación

Objetivos	Nivel de evidencia y recomendación
Describir los elementos que permiten la sospecha clínica y diagnóstico definitivo de la enfermedad de Still	De un total de 11 documentos utilizados, 3 tienen nivel de evidencia 1, 6 nivel de evidencia 2 y 2 tienen un nivel de evidencia 3. La recomendación de todos los documentos es II A
Describir los principios básicos del tratamiento de la enfermedad de Still	De un total de 7 documentos utilizados, 2 tienen nivel de evidencia 1 y los restantes 5 nivel de evidencia 2. La recomendación de 2 documentos es I y la de los restantes 5 documentos es II A
Diseñar un algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Still.	Se utilizaron 9 documentos, 2 tienen nivel de evidencia 1 y los restantes 7 nivel de evidencia 2. Todos tiene nivel de recomendación II A

Fuente: elaboración propia