

Enfermedad de Still del adulto: características clínicas y pronóstico de una cohorte de pacientes colombianos

Adult Still disease: Clinical features and prognosis in a cohort of Colombian patients

Estefanía Calle-Botero¹  María Fernanda Corrales-Sierra²  Lina María Ballesteros-García³  Carolina Muñoz-Grajales⁴  Javier Darío Márquez-Hernández⁵  Andrés Felipe Echeverri-García⁵  Luis Fernando Pinto-Peñaranda^{5,6}  Miguel Antonio Mesa-Navas^{6,7}  Carlos Jaime Velásquez-Franco^{6,7} 

¹ Clínica Somer - Unidad de Reumatología - Rionegro - Colombia.

² Universidad CES - Facultad de Medicina - Departamento de Dermatología - Medellín - Colombia.

³ Universidad CES - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Medellín - Colombia.

⁴ University of Toronto - Facultad de Medicina - Departamento de Inmunología - Toronto - Canadá.

⁵ Hospital Pablo Tobón Uribe - Unidad de Reumatología - Medellín - Colombia.

⁶ Universidad Pontificia Bolivariana - Escuela de Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina - Medellín - Colombia.

⁷ Clínica Universitaria Bolivariana - Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes - Medellín - Colombia.

Correspondencia: Carlos Jaime Velásquez-Franco. Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Clínica Universitaria Bolivariana. Carrera 72A No. 78B-50, oficina de docencia. Teléfono: +57 4 4455900, ext.: 9967. Medellín. Colombia. Correo electrónico: carjaivel@gmail.com.

Resumen

Introducción. La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una condición médica poco frecuente que puede presentar complicaciones graves; sin embargo, aún no se conocen con claridad sus factores de riesgo, sus factores pronósticos, ni los aspectos asociados a las recaídas y a la refractariedad a esteroides en individuos con esta condición.

Objetivos. Describir el comportamiento clínico de la ESA y determinar los factores asociados a la refractariedad a esteroides, a recaídas y a complicaciones en pacientes con esta enfermedad.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo de cohortes que incluyó 45 pacientes diagnosticados con ESA entre enero de 2007 y enero de 2017 en 2 hospitales de referencia. Se presentan medidas de resumen. Se realizaron dos análisis de regresión logística para identificar posibles factores que expliquen la refractariedad a esteroides, las recaídas y el desarrollo de complicaciones en la población de estudio.

Resultados. La edad promedio de los participantes fue 42.13±15.8 años. De los 45 pacientes incluidos, 23 (51.1%) eran mujeres, a 42 (93.3%) se le prescribieron esteroides, y, de estos, 13 (32%) se consideraron refractarios a esteroides. Se presentaron complicaciones en 12 (26.7%) individuos y su frecuencia fue mayor en pacientes con temperatura máxima >39°C. Finalmente, 33 (73.3%) pacientes tuvieron un seguimiento mayor a 1 año, de los cuales, 17 (37.8%) presentaron recaídas, las cuales fueron más frecuentes en individuos refractarios a esteroides o con esplenomegalia.

Conclusión. Los pacientes que recibieron cualquier tipo de terapia biológica fueron más refractarios a esteroides; por su parte, la refractariedad a esteroides y la esplenomegalia se asociaron a un mayor número de recaídas, y la temperatura >39°C se asoció a al desarrollo de complicaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Still del adulto; Epidemiología; Signos y síntomas; Diagnóstico; Pronóstico; Recurrencia (DeCS).

Abstract

Introduction: Adult Still disease (ASD) is a rare disorder that can lead to serious complications; however, risk factors associated with the development of this disease, its prognostic factors, and aspects related to relapse and steroids refractoriness in individuals with this condition are not yet clearly known. Objectives: To describe the clinical behavior of ASD and determine factors associated with steroid refractoriness, relapse, and complications in patients with this condition.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted in 45 patients diagnosed with ASD between January 2007 and January 2017 in 2 reference hospitals. Summary statistics are presented. In addition, two logistic regression analysis were conducted in order to identify possible factors explaining steroid refractoriness, relapses, and the development of complications in the study population.

Results: Participants' average age was 42.13 ± 15.8 years. Out of the 45 patients, 23 (51.1%) were women, 42 (93.3%) were prescribed steroids, and of these, 13 (32%) were considered as steroid refractory. Complications were observed in 12 individuals (26.7%), and their frequency was higher in patients whose maximum body temperature was higher than 39°C. Finally, 33 (73.3%) patients had a follow-up greater than 1 year, of which 17 (37.8%) suffered relapses; in addition, relapses were more frequent in patients who were steroid refractory or those with splenomegaly.

Conclusion: Patients who were prescribed any type of biological therapy were more steroid refractory. On the other hand, steroid refractoriness and splenomegaly were associated with a higher frequency of relapses, while having a body temperature >39°C was associated with developing complications.

Keywords: Still's disease, Adult-Onset; Epidemiology; Signs and Symptoms; Diagnosis; Forecasting; Recurrence (MeSH).

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. 2020;68(2):207-14. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74920>.

Calle-Botero E, Corrales-Sierra MF, Ballesteros-García LM, Muñoz-Grajales C, Márquez-Hernández JD, Echeverri-García AF, et al. [Adult Still disease: Clinical features and prognosis in a cohort of Colombian patients]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):207-14. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74920>.

Introducción

En 1897, Sir George Frederick Still presentó una investigación con 22 niños en la que describió una serie de síntomas que, en conjunto, hoy se conocen como artritis idiopática juvenil sistémica; desde entonces esta condición se conoce como enfermedad de Still.¹ En 1971, Erick Bywaters describió la primera serie de 14 pacientes adultos con los mismos síntomas;² a esta condición específica se le denominó enfermedad de Still del adulto (ESA) y en la actualidad se le considera una enfermedad autoinflamatoria multisistémica, poco frecuente, de etiología desconocida y de difícil diagnóstico diferencial.^{3,4}

Se calcula que la incidencia de la ESA oscila entre 0.4 y 0.62 casos por cada 100 000 habitantes y su prevalencia varía entre 6.7 y 6.9 casos por cada 100 000 habitantes; por su parte, la relación mujer hombre es de, aproximadamente, 3:2.³ Con respecto a su patogénesis, Gerfaud-Valentin *et al.*³ proponen el siguiente modelo fisiopatológico: las señales de peligro, como patrones moleculares asociados a patógenos o daños (PAMP, por su sigla en inglés) activan un inflammasoma NLRP3 desregulado (NLRP3*), el cual desencadena la activación y producción de citoquinas proinflamatorias (p. ej. las interleuquinas (IL)-1 β e IL-18) y posteriormente la polarización Th1 de los linfocitos CD4. Al mismo tiempo, tras la activación del receptor tipo Toll (TLR)-7, las células dendríticas inducen la respuesta a Th17 y el reclutamiento de neutrófilos. La expresión contracorriente del TNF α de las IL-1 β , IL-8 e IL-6 inducen su propia producción a través del receptor IL-1 de forma autocrina. IL-6 es responsable de la síntesis y rápida liberación de ferritina en el hígado. IL-18 desencadena la producción de IFN γ mediada por células natural killer (NK), lo que a su vez aumenta la activación de macrófagos. En la ESA las células NK son anormales y tienen una función citotóxica reducida. En algunos casos la activación de macrófagos puede causar linfocitosis hemofagocítica reactiva, una complicación potencialmente letal de la ESA.³

La ESA se caracteriza por la tríada fiebre, artralgias/artritis y brote; sin embargo, su forma de presentación puede variar. Los criterios más utilizados para el diagnóstico de esta condición son los propuestos por Yamaguchi en 1992, de los cuales se requiere el cumplimiento de mínimo 5 y que 2 de estos sean mayores. Los criterios mayores son: fiebre >39°C con duración \geq 1 semana, artralgia o artritis por al menos 2 semanas, brote y leucocitosis >10 000/mm³ con más de 80% de células polimorfonucleares; por su parte, los criterios menores son: odinofagia, aparición reciente de linfadenopatía significativa, hepatomegalia o esplenomegalia, pruebas de función hepática anormales y pruebas negativas para anticuerpos antinucleares (ANA) o factor reumatoide. Se debe hacer diagnóstico diferencial con infecciones, malignidad y otras enfermedades reumáticas.⁴

De igual forma, pero con menor frecuencia, en la ESA se han descrito otras manifestaciones clínicas como odinofagia, adenopatías, visceromegalias, mialgias y compromiso cardiopulmonar.⁵⁻⁷ Esta enfermedad puede tener curso monocíclico/autolimitado, recurrente o crónico y las formas recurrentes ocurren hasta en el 36% de los casos, presentando usualmente recaídas 18 meses después del episodio inicial.⁸

El tratamiento de la ESA es empírico y proviene, principalmente, de información de series de casos retrospectivos. Las opciones terapéuticas incluyen: glucocorticoides

(pilar fundamental de la terapia), antiinflamatorios no esteroideos,⁹ ahorradores de esteroides (metotrexato, azatioprina) e inmunomoduladores —también llamados modificadores de la respuesta biológica— (anti-IL-1, anti-IL-6 y anti-TNF); el uso de estos últimos se ha descrito hasta en un 30% de los pacientes que no lograron remisión con fármacos de primera línea.^{3,4,8-10}

El síndrome de activación de macrófago es la complicación más frecuente de la ESA (3.2-12.8%), seguido de miocarditis, pericarditis constrictiva, endocarditis, choque hemodinámico, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia alveolar, coagulación intravascular diseminada, microangiopatía trombótica y hepatitis fulminante. Respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones existe poca información.^{3,10}

Los factores pronósticos de la ESA han sido poco evaluados y los resultados son variados e inconsistentes entre los estudios existentes. En estos se ha mencionado como marcadores de mal pronóstico los siguientes aspectos: diagnóstico luego de 6 meses de inicio de la fiebre, poliartritis, erosiones articulares, temperatura >39°C, linfadenopatías, esplenomegalia, leucocitos >30 000/mm³, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, trombocitopenia y niveles elevados de ferritina,^{3,4,11-15} sin que haya una correlación clara con las características clínicas o el tratamiento utilizado.

La información sobre esta enfermedad proviene, principalmente, de análisis de cohortes de diferentes países, en su mayoría asiáticos. En Colombia solo se cuenta con los estudios de Panqueva *et al.*¹⁶ y Muriel *et al.*,¹⁷ los cuales se centraron en datos descriptivos, y no se tiene información local acerca de recaídas, refractariedad, complicaciones y factores asociados a estas últimas.

Dado este panorama, los objetivos principales del presente estudio fueron describir el comportamiento clínico de la ESA en los pacientes atendidos en dos hospitales de alta complejidad de Medellín, Colombia, y determinar los factores asociados a complicaciones, recaídas y refractariedad a esteroides en esta población.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo realizado mediante la revisión de las historias clínicas identificadas en las bases de datos electrónicas de dos hospitales de alto nivel de complejidad de Medellín. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de ESA corroborado por reumatología entre enero de 2007 y enero de 2017, y cuyo diagnóstico no cambió durante el seguimiento. El diagnóstico de recaída se hizo a criterio del médico tratante y se definió como la presencia de al menos una manifestación clínica de la enfermedad, la necesidad de incrementar el número o la dosis de inmunosupresores y la presencia de evidencia paraclínica de respuesta inflamatoria sistémica; además, para analizar el desenlace solo se incluyeron los pacientes con seguimiento durante un año o más. Por su parte, la refractariedad a esteroides se definió como la ausencia de remisión clínica y de mejoría de la respuesta en la fase aguda luego de cinco semanas de tratamiento.⁸

La población de estudio estuvo constituida por los pacientes cuyas historias clínicas cumplieran con los criterios de elegibilidad; se excluyeron las personas cuyas historias clínicas estuvieran incompletas.

El sesgo de información se controló mediante la extracción de los datos de las historias clínicas con un

formulario estructurado y se hizo una prueba piloto con los primeros 30 registros para identificar la información faltante y las variables relevantes no incluidas inicialmente. La confusión en los modelos de regresión logística se controló mediante la inclusión de todas las variables asociadas con los desenlaces en el análisis de datos crudos y aquellas con plausibilidad biológica.

Las variables independientes fueron: edad; sexo; tiempo desde el primer síntoma hasta el momento del diagnóstico; temperatura máxima; criterios de Yamaguchi; presencia de brote, fiebre, artralgias, artritis, odinofagia, faringitis, mialgias, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia; pérdida de peso; tiempo de resolución de los síntomas; dosis de glucocorticoides; refractariedad a esteroides, y uso de inmunoglobulina endovenosa y fármacos inmunomoduladores y anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Las variables de laboratorio incluidas fueron: hemo globina; recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas; ferritina; aminotransferasas (aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)); VSG; proteína C reactiva (PCR); ANA, y factor reumatoide. Se incluyeron además los siguientes síntomas y signos asociados con mal pronóstico en la literatura: poliartritis con erosiones, temperatura $>39.5^{\circ}\text{C}$, presencia de linfadenopatías, esplenomegalia, leucocitos $>30\ 000/\text{mm}^3$, trombocitopenia e hiperferritinemia.³

Las variables de desenlace fueron: complicaciones, recaídas y refractariedad a esteroides. Las variables cualitativas se presentaron como proporciones y las cuantitativas (continuas y discretas), como frecuencias simples y medidas de tendencia central y dispersión (media con desviación estándar: σ o mediana con rango intercuartílico: RIC); las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov) se hicieron según estuvieran indicadas. Además, las variables cuantitativas se recategorizaron con base en sus frecuencias simples para ingresar al modelo de regresión logística.

La asociación entre las variables cualitativas y los desenlaces fue evaluada, según cada caso, mediante las pruebas exacta de Fisher o chi-cuadrado de Pearson, mientras que la asociación entre las variables cuantitativas y los desenlaces, con las pruebas t-Student o U de Mann-Whitney.

En el modelo de regresión logística explicativa se incluyeron las variables significativamente asociadas con los desenlaces primarios según el análisis de los datos crudos o aquellas con $p < 0.25$ (prueba de Hosmer-Le-meshow). La colinealidad se evaluó por criterios clínicos.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 22. Los resultados con $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

En este estudio se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en humanos establecidos en la Declaración de Helsinki¹⁸ y se tuvo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.¹⁹ Asimismo, la investigación fue aprobada por los comités de ética de las instituciones participantes mediante Acta No. 10 del 28 de agosto de 2017 (Comité de Ética de Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana) y Acta No. 09/2014 del 8 de mayo de 2014 (Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe).

Resultados

Características generales

La población estuvo constituida por 45 pacientes (23 mujeres y 22 hombres) con una media de edad de 42.13 ± 15.8 años y una mediana de tiempo de hospitalización de 5 días (RIC:7) y de tiempo de resolución de la fiebre de 2 días (RIC:7). La media de temperatura máxima fue $39.5 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$. Las manifestaciones articulares fueron las más frecuentes después de la fiebre y la media de las articulaciones inflamadas fue 6 ± 5 .

En 41 (91%) casos el motivo de consulta fue fiebre, siendo este signo clínico el más frecuente, seguido de artralgias, brote y artritis. Por otro lado, los diagnósticos de ingreso fueron: ESA en 18 pacientes (40%), fiebre de origen desconocido en 8 (17.8%), síndrome febril en 2 (4.4%), artritis inflamatoria en 2 (4.4%), artritis reactiva en 1 (2.2%), lupus eritematoso sistémico en 1 (2.2%), sepsis en 1 (2.2%) y otros en 12 (26.7%). El tiempo promedio entre el primer síntoma y el diagnóstico de ESA fue de 40 días (RIC: 73).

En la Tabla 1 se presentan las manifestaciones clínicas y en la Tabla 2 los resultados de laboratorio al ingreso hospitalario.

Tabla 1. Presentación clínica al ingreso al hospital de 45 pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Manifestaciones	n	Porcentaje
Fiebre	45	100%
Artralgias	34	75.5%
Brote	28	62.2%
Artritis	24	53.3%
Hepatomegalia	22	48.9%
Odinofagia	22	48.9%
Adenopatías	17	37.8%
Esplenomegalia	15	33.3%
Pérdida de peso	13	28.9%
Pleuritis	7	15.9%
Faringitis	8	17.7%
Dolor abdominal	5	11.1%
Pericarditis	3	6.7%
Dolor pleurítico	1	2.2%

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio durante la hospitalización en 45 pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Laboratorio	Mediana σ y mediana RIC	Rangos RIC	Hallazgo	Porcentaje
Hemoglobina	12 g/dL. RIC: 4	8-12	Anemia	37.7%
Recuento de leucocitos/mm ³ *	15 137 \pm 7 303	2 080-32 110 *	Leucocitosis	66.6%
Recuento de neutrófilos/mm ³	10998. RIC: 10658	7 533-24 724	Neutrofilia	78.1%
Recuento de plaquetas/mm ³	308 000. RIC: 16 450	167 000-1 070 000	Trombocitosis	70.5%
Proteína C reactiva (mg/dL)	18. RIC: 21	7-39	Proteína C reactiva elevada	95%
Eritrosedimentación (mm/h)	100. RIC: 46	44-110	Eritrosedimentación elevada	89%
Ferritina (ng/mL)	7 000. RIC: 7567	52-33 122	Hiperferritinemia	93.3%
			Ferritina 3 ULN	82%
AST (UI/mL)	38. RIC: 50	14-434	Hipertransaminasemia	45.2%
ALT (UI/mL)	39: RIC: 77	12-503		

σ : Desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; ULN: límite superior normal; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

* El recuento de leucocitos se expresa en promedio y σ .

Fuente: Elaboración propia.

Tal como se evidencia en la Tabla 3, 41 (91.1%) pacientes cumplieron los criterios de Yamaguchi. En cuanto a las manifestaciones de mal pronóstico, 43 (97.7%) participantes las tuvieron (Tabla 4) y 2 de ellos fallecieron (4.4%).

Tabla 3. Criterios de Yamaguchi en 45 pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Criterios	n	Porcentaje
Temperatura >39°C por más de una semana	41	91.1%
Artralgias o artritis	38	84.4%
Brote	20	57.8%
Leucocitos >10 000/mm ³ y neutrófilos >80%	33	73.3%
Odinofagia	22	48.9%
Adenomegalias	17	37.8%
Hepatomegalia o esplenomegalia	23	52.3%
Alteración de las enzimas hepáticas	20	45.2%
Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide negativos	30	68.8%

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Manifestaciones de mal pronóstico en 45 pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Manifestaciones	n	Porcentaje
Hiperferritinemia	42	93.3%
proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular elevadas	42	93.3%
Temperatura >39.5°C	21	46.7%
Linfadenopatías	17	37.8%
Esplenomegalia	15	33.3%
Poliartritis/erosiones	7	13.3%
Recuento de leucocitos >30 000/mm ³	2	4.4%
Trombocitopenia	3	6.7%

Fuente: Elaboración propia.

El seguimiento por más de un año se logró en 33 pacientes; de estos, 17 presentaron recaída con un promedio de 240 días (RIC:420). Además, 15 individuos tuvieron un curso policíclico; 14, monocíclico y 4, crónico. Por otro lado, 42 pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides, 39 lo continuaron después del alta hospitalaria y el promedio de la dosis inicial de prednisolona fue de 60 mg/día (RIC:30). 13 pacientes se

consideraron refractarios a los esteroides, 29 recibieron DMARD desde el diagnóstico (24 sujetos recibieron metotrexate y 5, azatioprina), 7 fueron tratados con inmunomoduladores y a 2 se les formuló inmunoglobulina intravenosa.

En el 26.7% de los sujetos estudiados se presentaron complicaciones: 5 (11.1%) tuvieron sepsis; 2 (4.4%), síndrome de activación de macrófago; 2 (4.4%),

tromboembolismo pulmonar, 1 (2.2%), choque hemodinámico; 1 (2.2%), hepatitis grave, y 1 (2.2%), hipertensión pulmonar.

Refractariedad a los esteroides

En el análisis de datos crudos las variables asociadas a refractariedad a esteroides fueron: curso de la enfermedad, criterios de Yamaguchi, uso de medicamentos inmunomoduladores, inmunoglobulina intravenosa y tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico. Por su parte, en el modelo multivariado se incluyeron las siguientes variables por el criterio de Hosmer-Lemeshow: artralgias, artritis por más de dos semanas, dolor pleurítico, diagnóstico de ingreso, uso de DMARD desde el inicio del tratamiento, desarrollo de complicaciones, PCR, VSG, dosis inicial de glucocorticoides, tiempo de resolución de la fiebre y ANA y factor reumatoide negativos.

El análisis de los datos crudos mostró que el uso de inmunomoduladores fue mayor en los pacientes refractarios a esteroides y que el uso de prednisolona a dosis >30 mg/día al inicio del tratamiento se comportó como un factor protector. Por su parte, el análisis multivariado mostró que los pacientes que recibieron inicialmente dosis >30 mg/día de prednisolona tuvieron menos refractariedad a esteroides que aquellos que recibieron 30mg o menos (OR:0.3, IC95%:0.002-0.52, p=0.03). Cuando en el modelo multivariado se incluyeron solo las variables con OR crudos significativos, se encontró que el uso de inmunomoduladores fue más frecuente en los pacientes refractarios a esteroides (OR:22, IC95%:2.12-228, p=0.01). Para este análisis se excluyó el tiempo de resolución de la fiebre por considerarse colineal con el desenlace.

Presentación de recaídas

Las variables asociadas con las recaídas en el análisis de datos crudos fueron: artralgias, esplenomegalia, uso de inmunomoduladores y refractariedad a los esteroides; las variables incluidas mediante el criterio de Hosmer-Lemeshow fueron: edad al diagnóstico, hepatomegalia, hiperferritinemia, temperatura >39°C por más de 1 semana, artritis por más de 2 semanas, brote,

trombocitopenia, número de polimorfonucleares/mm³, dosis de esteroides al alta y uso de antiinflamatorios no esteroides.

El análisis de datos crudos mostró que los pacientes con refractariedad a esteroides, hepatomegalia y esplenomegalia tuvieron mayor frecuencia de recaídas que aquellos sin estas manifestaciones, mientras que el análisis multivariado mostró que la refractariedad a esteroides fue el único factor asociado de forma independiente a las recaídas (OR:49; IC95%:1.8-1349, p=0.021).

Cuando en el análisis multivariado solo se incluyeron las variables con OR crudos significativos se encontró que la esplenomegalia (OR:31, IC95%:1.77-569, p=0.019) y la refractariedad a los esteroides (OR:32.9, IC95%:1.79-606, p=0.019) se asociaron con sufrir recaídas.

Desarrollo de complicaciones

Las variables asociadas con la presentación de complicaciones en el análisis de datos crudos fueron: PCR, AST, uso de inmunoglobulina intravenosa, temperatura máxima >39.5°C y edad al momento de diagnóstico. Las variables incluidas mediante el criterio de Hosmer-Lemeshow fueron: brote, temperatura máxima, hepatomegalia, dolor abdominal, diagnóstico de ingreso, artritis, número de articulaciones inflamadas, PCR o VSG aumentadas, ALT, hiperferritinemia, trombocitopenia, refractariedad a esteroides, dosis de glucocorticoides y tiempo de resolución de la fiebre.

El análisis de datos crudos mostró que los pacientes que tenían más de 50 años al momento del diagnóstico y temperatura máxima >39.5°C tuvieron mayor frecuencia de complicaciones que aquellos sin estas condiciones. Asimismo, el análisis multivariado mostró que tener más de 50 años fue el único factor asociado de manera independiente con las complicaciones (OR:1.48, IC95%:1.11-197, p=0.04).

Cuando en el análisis multivariado solo se incluyeron las variables con OR crudos significativos, se encontró que la temperatura máxima >39°C fue la única que se asoció a complicaciones (OR:5, IC95%:1.034-24.4, p=0.045) (Tabla 5).

Durante el estudio solo se presentaron dos decesos, ambos relacionados con choque séptico

Tabla 5. Factores asociados a la refractariedad a los esteroides, recaídas y de complicaciones.

Factor		OR ajustado (IC 95%)	Valor p
Refractariedad a los esteroides	Uso de inmunomoduladores	22 (2.12-228)	0.01
	Esplenomegalia	31 (1.77-569)	0.019
Presentación de recaídas	Refractariedad a los esteroides	32.9 (1.79-606)	0.019
	Temperatura máxima >39°C	5 (1.034-24.4)	0.045

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

En el presente estudio se describen las características clínicas y de laboratorio, así como los factores pronósticos, de 45 pacientes con ESA. Mediante al análisis se encontró que los sujetos que recibieron inmunomoduladores fueron más refractarios a esteroides, lo que, junto con la presencia de esplenomegalia, se asoció a más recaídas; a su vez, la temperatura >39°C se asoció a complicaciones.

En la muestra se evidenció una leve predominancia del género femenino y una edad promedio al momento del diagnóstico de 42.13 años, un poco mayor a lo reportado en la literatura.^{16,20} Los síntomas más frecuentes al momento de consultar fueron fiebre, brote y artritis, lo que coincide con lo registrado por otros autores.^{4,13,15,16,21} No obstante, en comparación con 2 estudios europeos^{4,22} y 1 asiático,¹⁵ se encontró una menor incidencia de pleuritis, pericarditis y linfadenopatías.

Los hallazgos de laboratorio fueron similares a los reportados en otros estudios,^{4,13,15,22} siendo las alteraciones más frecuentes las elevaciones de PCR, VSG y ferritina. Es importante anotar que en algunos pacientes no fue posible identificar el valor exacto de ferritina, pues en la mayoría de los casos el límite de detección de esta proteína fue 2 000 ng/mL. Se encontraron pruebas hepáticas anormales en el 45.2% de la muestra, una frecuencia menor a la reportada por varios autores.^{18,22-24}

Los ANA y el factor reumatoide suelen ser negativos en pacientes con ESA.^{3,5} No obstante, en el presente estudio se observó un porcentaje importante de participantes con resultados positivos a estas pruebas, aunque la mayoría de los que tuvieron positividad fue a títulos bajos, lo que se podría explicar por el comportamiento de este examen en población general.

Es de resaltar que, a diferencia de otras investigaciones, el criterio de inclusión no fue solo cumplir con los criterios de Yamaguchi, sino que también se tuvo en cuenta el descarte de otras enfermedades y la opinión de expertos para cumplir en un 91.1% los criterios. Sin embargo, el hecho de que en la literatura se encuentren varios criterios diagnósticos —como los de Calabro y Londino, los de Medsger, los de Kahn, los de Reginato, los de Goldman y los de Yamaguchi—^{12,23-25} demuestra que no hay parámetros definitivos para confirmar la enfermedad, y que para llegar al diagnóstico se deben excluir otras entidades como malignidad, autoinmunidad e infección; además, el criterio clínico de un reumatólogo también es importante.

El carácter retrospectivo del estudio limita la disponibilidad de algunos datos, razón por la cual el seguimiento por más de un año solo se hizo en el 73% de los pacientes; lo anterior se explica por el hecho de que el estudio se condujo en hospitales de referencia de alto nivel de complejidad a los que, con frecuencia, los pacientes solo acuden para fines diagnósticos y para la instauración del manejo. Durante este seguimiento se observó que la frecuencia del patrón crónico fue menor que en otros estudios.^{20,26,27}

En el 93.3% de los pacientes se inició manejo con monoterapia con esteroides, tal y como se reporta en otras investigaciones;^{24,27} sin embargo, el 32% de los participantes del presente estudio fueron refractarios, un porcentaje menor al reportado por Kim *et al.*,²⁸ quienes indicaron refractariedad para el 42% de los casos estudiados. Por otro lado, como factor protector para este desenlace se encontró el consumo de glucocorticoides a dosis >30 mg/día de prednisolona o su equivalente, una dosis un poco inferior a la reportada en el estudio de Kong *et al.*,¹³ en donde los pacientes recibieron prednisolona o su equivalente en dosis >40 mg/día y presentaron tasas más altas de remisión completa. Kim *et al.*²⁸ también reportaron la esplenomegalia como variable asociada a la refractariedad a los esteroides; sin embargo, en el presente estudio no se evidenció dicha asociación, quizás por la poca frecuencia de esta manifestación clínica (15%).

De los 33 sujetos que tuvieron seguimiento mayor a 1 año, 17 (51.5%) presentaron recaídas, un porcentaje alto en comparación con lo descrito por Kalyoncu *et al.*,⁸ donde estas solo ocurrieron en el 36.1% de los casos; además, en el presente estudio se encontró que el único factor asociado a recaídas fue la refractariedad a esteroides, mientras que en el de Kalyoncu *et*

*al.*⁸ se asociaron a la demora en el diagnóstico (más de 6 meses), el sexo masculino, el no logro de remisión completa a los 6 meses y la artritis de codos y muñecas. Es posible que la diferencia en los factores asociados se deba a diferencias étnicas (mestizos latinoamericanos vs. turcos).

Con respecto a los factores de mal pronóstico, la hiperferritinemia y la elevación de los reactantes de fase aguda fueron los hallazgos paraclínicos más frecuentes, mientras que la fiebre alta, las adenopatías y la esplenomegalia fueron los hallazgos clínicos que más se presentaron. Gerfaud-Valentin *et al.*⁴ encontraron que al inicio de la ESA, la artritis (especialmente la de tipo erosiva) y la trombocitopenia se asociaron de forma independiente a mal pronóstico. La causa de las diferencias en ambos trabajos podría ser la baja frecuencia de estas dos últimas manifestaciones en el presente estudio (13.3 vs. 6.7%, respectivamente).

De los 45 pacientes analizados, 12 presentaron complicaciones; es importante mencionar que, de estos, 5 tuvieron sepsis, una complicación que no se ha reportado en otras investigaciones y que posiblemente se asocia a la alta dosis inicial de prednisolona utilizada en el presente estudio. Del mismo modo, fue llamativa la baja frecuencia de síndrome de activación del macrófago (n=2), pues difirió con lo encontrado en la serie de Gerfaud-Valentin *et al.*,⁴ donde 8 sujetos presentaron esta complicación.

Aunque la frecuencia de choque hemodinámico y de hepatitis fulminante registrada por Gerfaud-Valentin *et al.*⁴ fue similar a la observada en el presente trabajo, en dicha investigación se registraron complicaciones como miocarditis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, taponamiento cardíaco, falla orgánica multisistémica y coagulación intravascular diseminada, mientras que aquí solo se registraron casos de tromboembolismo e hipertensión pulmonares. En la literatura solo se encontraron dos casos de embolia pulmonar: uno de origen séptico por *Staphylococcus aureus*²⁹ y otro de origen trombótico;³⁰ también se encontró un caso de hipertensión pulmonar en una mujer de 29 años sin explicación diferente a su enfermedad de base.³¹

En la presente investigación se registraron dos muertes que no se relacionaron con la ESA o su tratamiento. Respecto a lo encontrado en la literatura, Gerfaud-Valentin *et al.*⁴ también describieron tres decesos no relacionados con la enfermedad, mientras que Panqueva *et al.*¹⁶ reportaron dos casos de muertes relacionadas con síndrome de dificultad respiratoria aguda, una complicación descrita para la ESA.

Un hallazgo llamativo del presente estudio, y que no ha sido reportado por otros autores, fue tener más de 50 años como factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones; esto podría explicarse por una mayor exposición a dosis altas de glucocorticoides y a una mayor respuesta inflamatoria sistémica.

Cuando se contrasta la información obtenida en el presente estudio con la de otras investigaciones publicadas en Colombia, se encuentra que en el trabajo de Panqueva *et al.*¹⁶ hubo una frecuencia mayor de brote y un porcentaje menor de elevación de reactantes de fase aguda, hiperferritinemia y patrón policíclico, y que Muriel *et al.*¹⁷ encontraron una frecuencia menor de hiperferritinemia. Estas diferencias pueden ser explicadas por la historia natural de la ESA, una patología

autoinflamatoria recurrente y heterogénea en su presentación clínica.

Las principales debilidades del estudio fueron su carácter retrospectivo, el tamaño de la población y la inclusión de pacientes provenientes de hospitales en los que se atienden enfermos de alto nivel de complejidad, por lo que los resultados pueden extrapolarse únicamente a sujetos con estas mismas características. Asimismo, solo el 73% de los pacientes tuvieron seguimiento por un año o más, de modo que no fue posible determinar la probabilidad de tener recaídas o de presentar complicaciones a largo plazo. Los sesgos inherentes a este tipo de estudio se controlaron desde el proceso de recolección de la información y durante el análisis, sin embargo el tamaño poblacional no permitió controlar completamente la confusión, por lo que los resultados deben ser considerados exploratorios.

Como fortaleza se destaca que se analizaron los principales desenlaces pronósticos de la enfermedad y de todas las variables descritas en la literatura como factores asociados a pronóstico. Además, aunque la población fue pequeña, esta es la cohorte más grande sobre la que se han hecho estudios en el país.

Conclusiones

Los hallazgos de la presente investigación difirieron de lo reportado en la literatura: se encontró mayor predominancia del género femenino, mayor edad promedio de desarrollo de la enfermedad, menor frecuencia de refractariedad a esteroides y menor dosis de prednisolona como factor protector. Las complicaciones y recaídas de estos sujetos también fueron diferentes a lo publicado y, contrario a lo que reportan otros autores, se asociaron a refractariedad a glucocorticoides. Dadas estas diferencias, se requieren estudios colaborativos que incluyan un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento para conocer mejor el comportamiento clínico, las complicaciones, la resistencia al tratamiento y los factores asociados a la ESA en Colombia.

Los pacientes que recibieron inmunomoduladores fueron más refractarios a esteroides; por su parte, la refractariedad a esteroides y la esplenomegalia se asociaron a un mayor número de recaídas, y la temperatura >39°C se asoció a al desarrollo de complicaciones.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Clínica Universitaria Bolivariana y al Hospital Pablo Tobón Uribe.

Referencias

- Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60.9.
- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121-33. <http://doi.org/dmf99s>.
- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):708-22. <http://doi.org/c8ht>.
- Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(2):91-9. <http://doi.org/c8hv>.
- Kadavath S, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Ann Med.* 2015;47(1):6-14. <http://doi.org/c8hw>.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):773-92. <http://doi.org/bjdb62>.
- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarry F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(2):118-36.
- Kalyoncu U, Solmaz D, Emmungil H, Yazici A, Kasifoglu T, Kimyon G, et al. Response rate of initial conventional treatments, disease course, and related factors of patients with adult-onset Still's disease: Data from a large multicenter cohort. *J Autoimmun.* 2016;69:59-63. <http://doi.org/c8hx>.
- Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2530-5. <http://doi.org/cjhs24>.
- Owlia MB, Mehrpoor G. Adult-onset Still's disease: a review. *Indian J Med Sci.* 2009;63(5):207-21. <http://doi.org/fpk592>.
- Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger TA Jr, Partridge AJ, Yeadon C, Senécal JL, et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med.* 1995;98(4):384-8. <http://doi.org/d57zb5>.
- Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Madoux MH, Mausservey C, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(1):37-46. <http://doi.org/dfk3vb>.
- Kong XD, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1015-9. <http://doi.org/c4tn4n>.
- Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003;49(5):633-9. <http://doi.org/brdgjt>.
- Zeng T, Zou YQ, Wu MF, Yang CD. Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China. *J Rheumatol.* 2009;36(5):1026-31. <http://doi.org/cmtv32>.
- Panqueva U, Ramírez LA, Restrepo JF, Rondón F, Mora S, Valle R, et al. Enfermedad de Still del adulto: Estudio de Cohorte. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2009;16(4):336-41. <http://doi.org/f2mbbp>.
- Muriel AJ, Rueda JM, González-Buriticá H, Castaño O. Una patología poco frecuente: la enfermedad de Still del adulto. Experiencia clínica con 17 casos. *Rev. Colomb. reumatol.* <http://doi.org/c8hz>.
- World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013 [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://bit.ly/2rJdF3M>.
- Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993 [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://bit.ly/2nH9STI>.

20. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(1):48-51. <http://doi.org/fnjd2q>.
21. Riera-Alonso E, Olivé-Marqués A, Sallés-Lizarzaburu M, Hologado-Pérez S, García-Casares E, Tena-Marsà X. Enfermedad de Still del adulto: revisión de 26 caso. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(7):258-61. <http://doi.org/c7cf85>.
22. 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. <http://doi.org/dbhtp5>.
23. Chen PD, Yu SL, Chen S, Weng XH. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):175-81. <http://doi.org/fbr3j>.
24. Louthrenoo W, Aramsareewong T, Sukitawut W. Adult onset Still's disease: clinical features and outcome in 16 Thai patients. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(5):301-7. <http://doi.org/czjnj>.
25. Vanderschueren S, Hermans F, De Munter P, Knockaert D. Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4):514-9.
26. Sfriso P, Priori R, Valesini G, Rossi S, Montecucco CM, D'Asciano A, *et al*. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1683-9. <http://doi.org/c8jw>.
27. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;17(1):39-57. <http://doi.org/b3gksc>.
28. Kim HA, Sung JM, Suh CH. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2012;32(5):1291-8. <http://doi.org/d56h9s>.
29. Horai Y, Izumikawa K, Oka S, Nakashima Y, Suzuki T, Nakajima H, *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related septic pulmonary embolism and sacroiliitis treated with long-term linezolid in a patient with adult-onset Still's disease. *Intern Med*. 2014;53(9):1023-7. <http://doi.org/c8jx>.
30. Al-Temimi FA, George P. Adult Onset Still's Disease in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2006;6(1):41-5.
31. Zen A, Yamashita N, Ueda M, Asakawa Y, Yoshikawa Y, Funai T, Hashimoto T. [A case of adult Still's disease with pulmonary hypertension]. *Ryumachi*. 1990;30(1):45-52.