



*Manejo Integral de la Enfermedad de Still del Adulto: Un Enigma Clínico en  
Medicina Interna y Reumatología*

*Comprehensive Management of Adult Still's Disease: A Clinical Enigma in  
Internal Medicine and Rheumatology*

*Gestão abrangente da doença de Still do adulto: um enigma clínico em medicina  
interna e reumatologia*

Johanna Nathaly Hidalgo Guevara <sup>I</sup>  
[jhidalgog@unemi.edu.ec](mailto:jhidalgog@unemi.edu.ec)  
<https://orcid.org/0009-0004-6004-2533>

Eliana Lisbet Gaibor Colina <sup>II</sup>  
[eli\\_lis\\_03@hotmail.com](mailto:eli_lis_03@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0009-7859-6960>

Anthony Andrés López Solórzano <sup>III</sup>  
[Anthonyandreslopezsolorzano@gmail.com](mailto:Anthonyandreslopezsolorzano@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0003-0786-3693>

Daniela Estefanía Ayala Cevallos <sup>IV</sup>  
[daniela.ayalac@outlook.com](mailto:daniela.ayalac@outlook.com)  
<https://orcid.org/0009-0000-6350-3949>

**Correspondencia:** [jhidalgog@unemi.edu.ec](mailto:jhidalgog@unemi.edu.ec)

Ciencias Médicas  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 17 de marzo de 2025 \* **Aceptado:** 26 de abril de 2025 \* **Publicado:** 15 de mayo de 2025

- I. Magíster en Salud Pública con Mención en Atención Primaria de Salud; Médico General; Universidad Estatal de Milagro; Manabí; Ecuador
- II. Médico; Universidad de Guayaquil; Guayaquil, Ecuador
- III. Médico; Universidad de Guayaquil; Guayaquil, Ecuador
- IV. Médico; Universidad Central del Ecuador; Quito; Ecuador

## **Resumen**

La **enfermedad de Still del adulto** es una condición inflamatoria sistémica de origen desconocido que se caracteriza por fiebre alta, erupción cutánea, artritis y afectación de múltiples órganos. A pesar de ser una enfermedad rara, representa un desafío diagnóstico y terapéutico para los médicos debido a su presentación variable y a la falta de pruebas diagnósticas específicas. Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Cochrane Library, utilizando términos MeSH y palabras clave relevantes como "enfermedad de Still del adulto", "manejo", "tratamiento", "corticosteroides", "agentes biológicos". Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos 15 años en español. Los datos extraídos fueron analizados de forma cualitativa y cuantitativa, identificando las principales tendencias en el manejo de la enfermedad de Still del adulto. La enfermedad de Still del adulto plantea numerosos desafíos en términos de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, los avances en la investigación y el desarrollo de nuevas terapias ofrecen esperanza para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Un enfoque multidisciplinario y personalizado es esencial para abordar la complejidad de esta enfermedad.

**Palabras clave:** manejo, tratamiento, corticosteroides, agentes biológicos.

## **Abstract**

Adult-onset Still's disease is a systemic inflammatory condition of unknown origin characterized by high fever, rash, arthritis, and involvement of multiple organs. Despite being a rare disease, it poses a diagnostic and therapeutic challenge for clinicians due to its variable presentation and lack of specific diagnostic tests. To conduct this literature review, an exhaustive search was performed in scientific databases such as PubMed, Scopus, and Cochrane Library, using MeSH terms and relevant keywords like "adult-onset Still's disease," "management," "treatment," "corticosteroids," and "biological agents." Original studies, systematic reviews, and meta-analyses published in the last 15 years in Spanish were included. The extracted data was analyzed qualitatively and quantitatively, identifying the main trends in the management of adult-onset Still's disease. Adult-onset Still's disease presents numerous challenges in terms of diagnosis and treatment. However, advances in research and the development of new therapies offer hope for improving the quality of

life for affected patients. A multidisciplinary and personalized approach is essential to address the complexity of this disease.

**Keywords:** management, treatment, corticosteroids, biological agents.

## Resumo

A doença de Still do adulto é uma condição inflamatória sistémica de origem desconhecida, caracterizada por febre alta, erupção cutânea, artrite e envolvimento de múltiplos órgãos. Apesar de ser uma doença rara, representa um desafio diagnóstico e terapêutico para os médicos devido à sua apresentação variável e à ausência de exames de diagnóstico específicos. Para conduzir esta revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa abrangente em bases de dados científicas como a PubMed, Scopus e Cochrane Library, utilizando termos MeSH e palavras-chave relevantes como "doença de Still do adulto", "gestão", "tratamento", "corticosteroides" e "agentes biológicos". Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em espanhol nos últimos 15 anos. Os dados extraídos foram analisados qualitativa e quantitativamente, identificando as principais tendências na gestão da doença de Still do adulto. A doença de Still do adulto apresenta inúmeros desafios em termos de diagnóstico e tratamento. No entanto, os avanços na investigação e o desenvolvimento de novas terapêuticas oferecem esperança para melhorar a qualidade de vida dos doentes afetados. Uma abordagem multidisciplinar e personalizada é essencial para enfrentar a complexidade desta doença.

**Palavras-chave:** gestão, tratamento, corticosteróides, agentes biológicos.

## Introducción

La enfermedad de Still del adulto fue descrita inicialmente por Bywaters en 1971. Es una entidad poco común, de etiología desconocida, cuyo diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Ha sido descrita en todos los continentes y en todos los grupos raciales. Se considera como una causa frecuente del síndrome de fiebre de origen desconocido. Característicamente, es una entidad de adultos jóvenes y afecta igualmente a hombres y mujeres. En el 76 % de los pacientes la enfermedad se inicia antes de los 35 años y es poco común en pacientes mayores de 50 años (1).

Su etiología es desconocida, pero que puede desencadenar un proceso patológico en pacientes genéticamente susceptibles que finalmente conduce a la activación de una respuesta inflamatoria. IL-18 e IL-1 $\beta$  son factores claves en la patogénesis causando la secreción de citocinas IL-6 y Th1, así como la desregulación de las células NK que conduce a la activación de los macrófagos (2). Los valores de ferritina sérica por encima de 3000 ng/mL (normal < 400 ng/mL) son de especial valor para establecer el diagnóstico. La ESA debe ser reconocida como posibilidad diagnóstica cuando tenemos un paciente con fiebre, rash y artritis, más aún si tiene dolor faríngeo e hiperferritinemia. Ocasionalmente, la ESA se presenta como fiebre de origen desconocido (3).

### **Metodología**

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Cochrane Library, utilizando términos MeSH y palabras clave relevantes como "enfermedad de Still del adulto", "manejo", "tratamiento", "corticosteroides", "agentes biológicos". Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos 15 años en español. Los datos extraídos fueron analizados de forma cualitativa y cuantitativa, identificando las principales tendencias en el manejo de la enfermedad de Still del adulto.

## Resultados

### Manifestaciones clínicas

**Tabla 1.** Prevalencia de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Still del adulto.

Manifestaciones clínicas	Frecuencia (%) <sup>a</sup>
<i>Fiebre</i> $\geq 39^{\circ}\text{C}$	90-100
<i>Artralgias/artritis</i>	70-100
<i>Erupción cutánea</i>	70-90
<i>Faringitis</i>	50-90
<i>Mialgias</i>	50-80
<i>Adenomegalias</i>	40-75
<i>Pérdida de peso</i>	30-70
<i>Hepatomegalia</i>	20-75
<i>Esplenomegalia</i>	20-65
<i>Pleuritis</i>	10-40
<i>Pericarditis</i>	10-30
<i>Miocarditis</i>	5-10
<i>Infiltrados pulmonares</i>	10-20
<i>Dolor abdominal</i>	5-40
<b>Laboratorio</b>	
<i>VSG aumentada</i> ( $> 40\text{ mm/h}$ )	90-100
<i>PCR elevada</i>	90-100
<i>Leucocitosis</i>	
Leucocitos $\geq 10.000/\text{mm}^3$	80-95
Leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$	50-80
<i>Neutrófilos</i> ( $> 80\%$ )	80-90
<i>Anemia</i> ( $\text{Hb} \leq 10\text{ g/l}$ )	65-70
<i>Trombocitosis</i>	40-60
<i>Albúmina baja</i> ( $\leq 3,5\text{ g/dl}$ )	75-80
<i>Elevación de enzimas hepáticas</i>	50-75
<i>Hiperferritinemia</i>	45-60
<i>Ferritina glucosilada</i> $\leq 20\%$	70-75
<i>ANA negativos</i>	$> 90$
<i>FR negativos</i>	$> 90$

ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; Hb: hemoglobina; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

<sup>a</sup> Los porcentajes reflejados dependen de las series consultadas.

Fuente: Modificada de Castañeda et al.<sup>8</sup>.

**Fuente:** Castañeda et al (4).

**Figura 2.** Erupción cutánea observada en el curso de una enfermedad de Still del adulto. Máculas rosadas que se localizan en la extremidad superior y la raíz del tronco.



**Fuente:** Pouchot (5).

**Figura 3.** Placas persistentes pruriginosas.



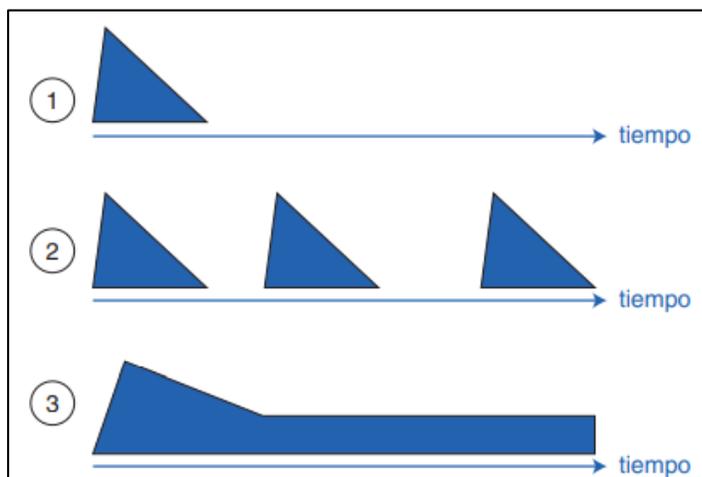
**Fuente:** Narváez (6).

La tríada característica de la ESA se caracteriza por fiebre elevada, exantema evanescente y afectación articular. La fiebre es diaria, frecuentemente  $\geq 39$  °C y típicamente en agujas. El exantema suele ser maculopapular, de coloración asalmonada, en ocasiones pruriginoso, y afecta principalmente al tronco y la zona proximal de las extremidades. Con frecuencia coincide con los picos febriles y desaparece al remitir la fiebre («exantema evanescente del residente»). En ocasiones, puede estar provocado por el roce de la piel o microtraumas locales (fenómeno de Koebner). La afectación articular se manifiesta por artralgas o franca artritis (70-100%), con

frecuencia simétrica y poliarticular. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas, las muñecas, los tobillos y las manos. La afectación de carpos es típica de la ESA y tiende a producir pinzamiento articular y anquilosis. La afectación de las caderas y los hombros al inicio de la enfermedad es un signo de mal pronóstico. Otras manifestaciones frecuentes son: mialgias, dolor de garganta (faringitis no exudativa), adenomegalias dolorosas, hepatoesplenomegalia, pleuritis, pericarditis, dolor abdominal e infiltrados pulmonares. En ocasiones se presenta como fiebre de origen desconocido (FOD), hasta el punto de que alrededor del 10-15% de las FOD del adulto son debidas a ESA. La prevalencia de la principales manifestaciones de la ESA se muestran en la tabla 1 (4).

### Formas evolutivas

**Figura 4.** Formas evolutivas de la enfermedad de Still del adulto. 1. Forma monocíclica; 2. forma policíclica; 3. forma crónica.



**Fuente:** Jamilloux (7).

Clásicamente, se han identificado tres perfiles evolutivos de la ESA (Fig. 4), basados en la evolución de los síntomas a lo largo del tiempo:

- Una forma sistémica monocíclica (30% de los casos) caracterizada por síntomas sistémicos claros y en primer plano en comparación con los signos articulares. Esta forma evoluciona en un solo episodio continuo durante varias semanas o varios meses (en promedio, 9 meses), sin exceder 1 año. Por definición, no hay recidiva.
- Una forma sistémica policíclica (30% de los casos) definida por la aparición de al menos dos episodios sistémicos o articulares, separados por intervalos de remisión clínica de más

de 2 meses o incluso varios años. Los síntomas de recaída no siempre son los mismos que los síntomas iniciales. El número y la gravedad de los accesos es impredecible y muy variable de un paciente a otro, pero los síntomas tienden a ser menos intensos con el paso del tiempo.

- Una forma crónica, con compromiso articular predominante (40%), que se asemeja a la artritis reumatoide seronegativa. Los signos sistémicos están presentes durante los primeros accesos de la enfermedad. Posteriormente, el reumatismo articular se desarrolla por cuenta propia y puede aparecer destrucción articular o, por el contrario, evoluciones anquilosantes como la clásica fusión bilateral no erosiva de los huesos del carpo (7).

## Diagnostico

**Signos biológicos.** Ninguno es específico de la ESA, pero existen dos que son sugestivos del diagnóstico: la leucocitosis con polimorfonucleares neutrófilos y la hiperferritinemia con descenso de su fracción glucosilada.

- **Leucocitosis:** Una leucocitosis igual o superior a 15.000/mm<sup>3</sup> con polinucleosis (>80%) es sugestiva del diagnóstico cuando se han descartado las causas infecciosas y hematológicas; está presente en el 60% de los pacientes y a veces se han comunicado cifras superiores a 50.000/mm<sup>3</sup>. La presencia de mielema no resulta excepcional. El mielograma y la biopsia de médula ósea sólo muestran una médula rica y granulosa.
- **Hiperferritinemia y descenso de su fracción glucosilada:** La hiperferritinemia, a veces considerable, que puede observarse en la ESA puede tener interés diagnóstico, ya que los valores observados son a menudo mucho mayores de lo que correspondería a un simple síndrome inflamatorio; no resultan excepcionales niveles iguales o superiores a 10.000 o, incluso, 100.000 ng/ml. Sin embargo, la hiperferritinemia no es constante y sólo se encuentran valores superiores a cuatro veces lo normal en el 67% de los pacientes; a la inversa, la presencia de hiperferritinemia, incluso elevada, no es muy específica. En cambio, las anomalías de la glucosilación de la ferritina parecen tener un mayor interés diagnóstico. En el curso de cualquier síndrome inflamatorio, se observa la disminución de la fracción glucosilada de la ferritina, que pasa del 50-80% al 20-50%, probablemente debido a un fenómeno de saturación de los mecanismos de glucosilación. En la ESA, el porcentaje de ferritina glucosilada desciende mucho ( $\leq 20\%$ ), lo que traduce un fenómeno

quizá más específico de la enfermedad. Sin embargo, son posibles las excepciones y pueden observarse niveles muy bajos de ferritina glucosilada en algunas infecciones graves y en los síndromes de activación macrofágica.

- **Otras pruebas de laboratorio:** El síndrome inflamatorio es constante y a veces importante durante los accesos. Todas las proteínas inflamatorias se encuentran elevadas. Una hipoalbuminemia, a veces profunda, y una anemia microcítica con trombocitosis acompañan al síndrome inflamatorio. Las pruebas inmunológicas sólo tienen interés por su normalidad. A excepción de una hipergammaglobulinemia policlonal frecuente, no se encuentran estigmas de autoinmunidad ni, en particular, factor reumatoideo, anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado, antinucleares, antiácido desoxirribonucleico nativo, antiextractos de células tímicas ni antitejidos. El estudio infeccioso (hemocultivos, estudio citobacteriológico de la orina, frotis faríngeos, punción articular, serologías, etc.) resulta negativo. Se ha propuesto la procalcitonina para diferenciar una infección grave de la ESA, pero su interés parece limitado (5).

El diagnóstico diferencial de la ESA es bastante amplio. Se deben descartar patologías de origen neoplásico, enfermedades infecciosas de diferente origen, enfermedades inflamatorias sistémicas granulomatosas y otras patologías de origen autoinmune que pueden presentar un cuadro clínico similar. En algunos estudios se ha considerado de buen pronóstico; sin embargo, en otros se ha demostrado una importante morbilidad asociada al Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA); el Síndrome de Activación del Macrófago, infección y pobre respuesta a los esteroides (8).

## Tratamiento

Las indicaciones actuales del tratamiento biológico en la ESA son: 1) respuesta insuficiente después de 3 meses de tratamiento estándar con glucocorticoides +  $\geq 1$  fármaco modificador de la enfermedad (incluyendo al metotrexato); 2) desarrollo de efectos adversos o contraindicación al tratamiento estándar, y 3) aparición en cualquier momento de la evolución de la enfermedad de complicaciones graves potencialmente mortales (6).

Aunque de forma global los antagonistas de la IL-1 y de la IL6 han demostrado su eficacia tanto para las formas sistémicas como para las articulares, basándonos en las diferencias existentes en el

perfil de citocinas, en las formas sistémicas el tratamiento biológico de primera línea más aconsejable serían los antagonistas de la IL-1 (anakinra o canakimumab), mientras que en las formas predominantemente articulares sería el tocilizumab (u otros anti-IL6 como sarilumab o sirukumab). En caso de refractariedad o efectos adversos tras el primer biológico se puede hacer un cambio de diana entre anti-IL1 y anti-IL6. Resaltar que los inhibidores del TNF son también eficaces en las formas articulares. Para información más detallada sobre el diagnóstico y tratamiento de la ESA, el lector puede consultar la revisión realizada por Castañeda et al. publicada recientemente en esta revista. Como nueva diana terapéutica en la ESA se está ensayando el bloqueo de la IL-18 con Tadekining Alfa (recombinant human IL-18 binding protein), habiéndose finalizado un ensayo multicéntrico en fase II de 12 semanas de duración del cual aún no se han dado a conocer los resultados y, como vía prometedora de investigación, se tienen muchas esperanzas en el bloqueo de la actividad del interferón (6).

## **Conclusión**

La enfermedad de Still del adulto representa un enigma clínico debido a su presentación heterogénea y a la falta de pruebas diagnósticas definitivas. El manejo de esta enfermedad requiere un enfoque multidisciplinario y personalizado, dada la amplia variedad de manifestaciones clínicas y la respuesta variable a los tratamientos.

Los corticosteroides siguen siendo el pilar del tratamiento inicial, pero su uso a largo plazo se ve limitado por los efectos adversos. Los agentes biológicos han demostrado eficacia en algunos pacientes, pero su uso aún está siendo investigado y se requieren más estudios para establecer las mejores indicaciones.

La fisiopatología de la enfermedad de Still del adulto aún no se comprende completamente, lo que dificulta el desarrollo de terapias dirigidas. La investigación futura debe centrarse en identificar biomarcadores específicos que permitan un diagnóstico más temprano y preciso, así como en el desarrollo de nuevos tratamientos que modulen la respuesta inflamatoria de forma más específica. La colaboración entre reumatólogos, internistas y otros especialistas es fundamental para el manejo óptimo de estos pacientes. Los registros de pacientes y los estudios colaborativos a nivel internacional son esenciales para avanzar en el conocimiento de esta enfermedad y mejorar los resultados para los pacientes.

## Bibliografía

1. Cartas US, de Armas Hernandez A, González VG. Comportamiento de la enfermedad de Still del adulto en el centro de reumatología. *Rev Cuba Reumatol.* 2014;16(3):297–303.
2. Cedeño NA, Cantos YS, Cansino AB. Enfermedad de Still del adulto (ESA), un desafío diagnóstico. Reporte de caso. *Reumatol al Día.* 2024;18(3).
3. León Álvarez JL, Roselló Silva N, Ochoa Montes LA, Vásquez Biset A, Barbón Fellové N, Douglas Álvarez C. Valor de la ferritina sérica para el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto. *Rev Cubana Med.* 2008;47(3).
4. Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA. Enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016 Sep;147(5):217–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775316300665>
5. Pouchot J. Enfermedad de Still del adulto. *EMC - Tratado Med* [Internet]. 2013 Jun;17(2):1–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541013645237>
6. Narváez J. Enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2018 May;150(9):348–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317308436>
7. Jamilloux Y. Enfermedad de Still del adulto. *EMC - Tratado Med* [Internet]. 2020 Mar;24(1):1–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541020433458>
8. 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* [Internet]. 2009 Dec;16(4):336–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812309700970>