



MEDIKUNTZA  
ETA ERIZAINZTA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE MEDICINA  
Y ENFERMERÍA

**50**  
URTE  
AÑOS

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# Estudio clínico y epidemiológico de la sarcoidosis en el Hospital Universitario de Basurto.

Periodo 1995-2016

Egilea /Autor:  
Guillermo Fermín Ibarondo Arzua  
Zuzendaria / Director/a:  
Ricardo Franco Vicario

© 2018, Guillermo Fermín Ibarondo Arzua

Leioa, 2018ko apirilaren 18a / Leioa, 18 de abril de 2018

## **ABSTRACT**

**INTRODUCCIÓN:** La variabilidad de la afectación de la sarcoidosis y su carácter frecuentemente asintomático hacen que su manejo diagnóstico entrañe una dificultad especial. Además, el hecho de que su diagnóstico sea incidental en muchos casos tiene como consecuencia que se disponga de poca información acerca de la expresión clínica de la enfermedad sintomática y su afectación orgánica en el momento de dicho diagnóstico.

**OBJETIVOS:** El objetivo de este trabajo es analizar la clínica y la afectación orgánica en el momento del diagnóstico de aquellos pacientes con sarcoidosis que mostraron síntomas y, por otro lado, aunar y resumir en un algoritmo las recomendaciones más recientes relativas al diagnóstico y seguimiento de la enfermedad para después compararlas a la actuación desarrollada en el Hospital Universitario de Basurto en los años estudiados.

**METODOLOGÍA:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre de las diferentes afectaciones orgánicas de la sarcoidosis y su diagnóstico, así como un análisis de todos los casos diagnosticados de sarcoidosis en el H.U. Basurto que acudieron en busca de atención asistencial debido a sus síntomas entre los años 1995 y 2016, ambos inclusive.

**RESULTADOS:** Se analizaron 53 casos de sarcoidosis, donde se pudo observar un predominio de la enfermedad aguda sobre la crónica, así como del síndrome de Löfgren sobre el resto de presentaciones de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes correspondieron a los de dicho síndrome y fueron seguidos por la tos no productiva y la disnea. La afectación pulmonar fue la más frecuente, seguida por otras afectaciones muy variadas. El manejo diagnóstico y evolutivo de la enfermedad en el H.U. Basurto fue correcto en su conjunto, presentando algunos aspectos susceptibles de mejora entre los que destacan la realización de biopsia del eritema nodoso y el porcentaje de valoraciones oftalmológicas y funcionales respiratorias realizadas.

**Palabras clave:** sarcoidosis, sarcoidosis sintomática, síntomas, afectación orgánica, diagnóstico, seguimiento

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The variability of organ involvement in sarcoidosis disease and the absence of symptoms commonly found with it may result in difficulties during the process of diagnosis. In addition, due to the fact that this diagnosis is often incidental, there is little information available about the clinical manifestations and the organ involvement of the symptomatic illness at the moment of its diagnosis.

**PURPOSE OF THE STUDY:** The goal of this study is to analyze the clinical manifestations and organ involvement found at the moment of diagnosis in those patients who suffered from the symptomatic disease and, on the other hand, to gather and summarize in an algorithm the latest recommendations available regarding to sarcoidosis diagnosis and follow up, in order to assess the diagnostic process carried out in Basurto University Hospital throughout the years of study.

**METHODS:** A bibliographic review concerning different organ involvement and diagnostic of sarcoidosis was accomplished, as well as an analysis of all cases with sarcoidosis diagnosis that sought medical attention led by their symptoms from 1995 to 2016, both included.

**RESULTS:** 53 sarcoidosis cases were analyzed, being the majority of them acute forms of the disease. Löfgren syndrome turned out to be the most frequent presentation form, as well as those symptoms and manifestations found in it. After these, cough and dyspnea were found to be the most frequent manifestations, which can easily relate to the finding of pulmonary involvement in the majority of patients. Further organ involvement varied greatly. Both sarcoidosis diagnosis and follow up performance at Basurto U. H. were found to be correct as a whole, with aspects referring to biopsy of erythema nodosum and ocular and respiratory examination rates being potentially improvable.

**Key words:** sarcoidosis, symptomatic sarcoidosis, sarcoidosis manifestations, organ involvement, diagnosis, follow up

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1. <b>EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	3
1.2. <b>ETIOLOGÍA</b> .....	3
<b>1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA SARCOIDOSIS</b> .....	3
1.3.1. <b>Sarcoidosis intratorácica</b> .....	4
1.3.2. <b>Piel</b> .....	6
1.3.3. <b>Ojos</b> .....	7
1.3.4. <b>Hígado</b> .....	8
1.3.5. <b>Sistema linfático y médula ósea</b> .....	8
1.3.6. <b>Sistema nervioso</b> .....	9
1.3.7. <b>Aparato musculoesquelético</b> .....	10
1.3.8. <b>Corazón</b> .....	10
1.3.9. <b>Metabolismo del calcio</b> .....	11
1.3.10. <b>Nefropatía</b> .....	11
1.3.11. <b>Afectación de otros órganos</b> .....	11
<b>1.4. DIAGNÓSTICO</b> .....	12
1.4.1. <b>Estudio básico de la enfermedad</b> .....	12
1.4.1.1. <b>Valores de la analítica de sangre y orina y marcadores séricos</b> .....	14
1.4.1.2. <b>Radiografía de tórax</b> .....	15
1.4.1.3. <b>Pruebas de tuberculosis</b> .....	15
1.4.2. <b>Elección del sitio de biopsia</b> .....	16
1.4.3. <b>Pacientes con estudios histopatológicos negativos</b> .....	17
1.4.4. <b>Papel actual de la gammafría con galio<sup>67</sup></b> .....	18
1.4.5. <b>Método de Kviem-Siltzbach</b> .....	18
1.4.6. <b>Diagnóstico de la afectación cardíaca</b> .....	19
1.4.7. <b>Análisis de la extensión de la enfermedad</b> .....	20
1.4.7.1. <b>Exploración oftalmológica</b> .....	20
1.4.7.2. <b>Electrocardiograma</b> .....	20
1.4.7.3. <b>Análisis de orina de 24 horas</b> .....	21

1.4.7.4. Pruebas funcionales respiratorias.....	21
1.4.8. <b>Importancia del seguimiento.</b> .....	21
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	22
2.1. <b>MARCO TEÓRICO DE LA ENFERMEDAD.</b> .....	22
2.2. <b>SELECCIÓN DE LA MUESTRA.</b> .....	22
2.3. <b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS</b> .....	24
<b>3. RESULTADOS.</b> .....	25
3.1. <b>EPIDEMIOLOGÍA, PRESENTACIÓN Y AFECTACIÓN CLÍNICA.</b> .....	25
3.2. <b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE CARA AL DIAGNÓSTICO.</b> .....	30
3.3. <b>EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON SARCOIDOSIS</b> .....	33
3.4. <b>SEGUIMIENTO CLÍNICO.</b> .....	34
<b>4. DISCUSIÓN.</b> .....	35
4.1. <b>EPIDEMIOLOGÍA, PRESENTACIÓN Y AFECTACIÓN CLÍNICA.</b> .....	35
4.2. <b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE CARA AL DIAGNÓSTICO.</b> .....	38
4.3. <b>EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON SARCOIDOSIS.</b> .....	41
4.4. <b>SEGUIMIENTO CLÍNICO.</b> .....	42
4.5. <b>LIMITACIONES DEL TRABAJO Y CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA.</b> .....	43
<b>5. CONCLUSIONES.</b> .....	44
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b> .....	45
<b>7. ANEXOS</b> .....	XIII
<b>8. RECONOCIMIENTOS</b> .....	XVI

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

1. <b>Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes con afectación orgánica específica.....</b>	<b>5</b>
2. <b>Tabla 2. Estadios radiológicos de la sarcoidosis.....</b>	<b>6</b>
3. <b>Figura 1. Algoritmo sugerido para el diagnóstico de la sarcoidosis.....</b>	<b>13</b>
4. <b>Tabla 3. Causas posibles de niveles de ECA elevados en suero.....</b>	<b>XIII</b>
5. <b>Figura 2. Episodios diagnósticos por año.....</b>	<b>25</b>
6. <b>Figura 3. Casos diagnosticados por edad.....</b>	<b>26</b>
7. <b>Figura 4. Expresión clínica de la enfermedad al diagnóstico.....</b>	<b>27</b>
8. <b>Figura 5. Síntomas que motivaron la consulta.....</b>	<b>28</b>
9. <b>Tabla 4. Afectación por órganos o aparatos.....</b>	<b>28</b>
10. <b>Tabla 5. Número y porcentaje de pacientes en función de su estadio radiológico.....</b>	<b>29</b>
11. <b>Figura 6. Tiempo de hospitalización durante el episodio diagnóstico.....</b>	<b>29</b>
12. <b>Figura 7. Tiempos transcurrido desde la primera atención de la enfermedad hasta el diagnóstico.....</b>	<b>30</b>
13. <b>Figura 8. Tiempo diagnóstico en función de la presentación clínica.....</b>	<b>30</b>
14. <b>Figura 9. Porcentaje de pacientes que presentaron niveles elevados en los valores de la analítica sanguínea y orina solicitados.....</b>	<b>31</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que puede afectar a cualquier órgano de la anatomía humana y se caracteriza por la acumulación de linfocitos T, macrófagos activados y granulomas no caseificantes en los órganos afectados<sup>1</sup>.

Se trata de una enfermedad con una expresividad clínica muy variopinta, pues sus síntomas pueden variar en función de la afectación orgánica de cada paciente y no siempre es fácil llegar a su diagnóstico, siendo muchas veces las técnicas de imagen las que, con el hallazgo de adenopatías en hilios pulmonares o en otras partes del mediastino, acompañadas o no de afectación del parénquima pulmonar, nos ponen sobre la pista. De hecho, dado que el cuadro es tan variado y puede dar desde ausencia de sintomatología hasta fallo orgánico, no se conoce la frecuencia con la que surge la enfermedad de manera asintomática pero se estima que hasta en el 33% de los pacientes podría no existir síntomas<sup>2</sup>.

Una consecuencia de esto es que muchos de los casos que son diagnosticados de sarcoidosis lo son a partir de hallazgos incidentales en pruebas de imagen realizadas por otros motivos, como radiografías de tórax o tomografías computarizadas, sin que estos pacientes hubieran acudido en busca de atención asistencial a causa de síntomas producidos por la enfermedad.

Así, existen estudios que analizan la sintomatología de la enfermedad y su afectación orgánica tomando como población objetivo a pacientes diagnosticados de sarcoidosis sin hacer distinciones entre aquellos casos sintomáticos y aquellos que fueron diagnosticados por hallazgos incidentales en pruebas complementarias, mientras que no hay tantos que se centren en analizar la sintomatología y, sobre todo, la afectación orgánica presentes en el momento en el que debuta la enfermedad.

Esto, unido a que está demostrado que existen factores familiares, raciales y poblacionales que condicionan la aparición y el fenotipo de la enfermedad, hace que pueda ser un ejercicio interesante estudiar la forma de presentación de la sarcoidosis, teniendo en cuenta su sintomatología y su afectación orgánica, en una población sobre la que no existen muchos estudios actualmente como es la española<sup>3-7</sup>.



Por este motivo, uno de los objetivos de este trabajo es analizar la sintomatología, la presentación clínica y la afectación orgánica de la sarcoidosis en aquellos pacientes sintomáticos que acudieron en busca de atención asistencial en la comarca de Bilbao en el lapso de tiempo estudiado.

Por otra parte, como se decía previamente, de manera inherente a su naturaleza, el diagnóstico de la sarcoidosis no siempre es fácil pues, además de la afectación intratorácica, que es la más frecuente, pueden existir muchas otras afectaciones de manera aislada, sincrónica o metacrónica y puede llegar a ser difícil identificar aquellas actitudes rentables o costo-efectivas en el manejo diagnóstico de la enfermedad, existiendo, de hecho, controversia en muchos aspectos del mismo. Además, gran parte de la dificultad que entraña el diagnóstico de la sarcoidosis radica en la imposibilidad de establecer el diagnóstico con una certeza absoluta, pues la causa de la enfermedad es aun desconocida, lo que hace sea necesario basarse en datos de la anamnesis y signos físicos, junto con el resultado de ciertas pruebas de laboratorio y estudios histopatológicos para llevar a cabo el diagnóstico con razonable seguridad<sup>2,3</sup>. Con todo, salvo en contadas excepciones, realizar el diagnóstico en aquellos pacientes en los que no se dispone de una demostración histopatológica de granulomas no caseificantes es más complicado y existen ciertos signos y pruebas complementarias que pueden ayudar a reforzar la sospecha diagnóstica<sup>2</sup>.

Debido a esto, podría ser interesante aunar las indicaciones actuales de las pruebas complementarias más importantes en el proceso de diagnóstico y, en base a ellas, intentar sugerir un algoritmo diagnóstico de la enfermedad. Asimismo, también podría ser interesante comparar el manejo diagnóstico de la enfermedad hasta el momento en el Hospital Universitario de Basurto con el resultado de ese ejercicio, viendo qué acciones han sido llevadas a cabo de acuerdo a lo concluido y cuáles podrían, en base a la literatura actual, ser mejoradas.

Por ello, otro de los objetivos de este trabajo es el de revisar las recomendaciones actuales respecto al proceso diagnóstico de la sarcoidosis y aplicarlas a las actitudes desarrolladas en el Hospital Universitario de Basurto durante los años de estudio en los casos analizados, que, de acuerdo a lo comentado previamente, supondrán solo un porcentaje de todos los casos diagnosticados en el hospital durante ese período.

## **1.1. EPIDEMIOLOGÍA.**

La sarcoidosis es una enfermedad con distribución global, aunque su incidencia real es desconocida<sup>1</sup>. En el ámbito mundial, su prevalencia oscila entre 20 y 60 casos por 100.000 habitantes en muchos grupos, como japoneses, italianos y caucásicos estadounidenses<sup>2</sup>. Se observa una tasa más alta en Irlanda y países nórdicos y, por razones que se desconocen, las razas negra e india asiática padecen formas clínicas más graves, mientras que la enfermedad asintomática es más frecuente en caucásicos<sup>1,2</sup>.

La sarcoidosis suele afectar a adultos jóvenes por lo demás sanos, con un leve predominio del sexo femenino, y es poco común que sea diagnosticada en personas menores de 18 años de edad<sup>1,2</sup>. Sin embargo, alrededor de los 60 años de vida se observa un segundo pico de incidencia<sup>2</sup>.

Existe al menos un 5% de los pacientes con sarcoidosis que tendrá un pariente también con la enfermedad, por lo que puede existir una forma con cierta agregación familiar<sup>2</sup>.

## **1.2. ETIOLOGÍA.**

La evidencia disponible sugiere que la sarcoidosis no tiene su origen en una exposición específica, sino que se trata de una respuesta inmunológica anormal a una o varias exposiciones ambientales en un huésped genéticamente susceptible, habiéndose identificado patrones relativos a la agregación familiar, forma clínica de la enfermedad y pronóstico de la misma<sup>1-3,8</sup>.

## **1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA SARCOIDOSIS**

En general, la sarcoidosis suele clasificarse como aguda o crónica en función de que el tiempo de sintomatología previa al diagnóstico sea inferior o superior a 6 meses<sup>1,8</sup>. El síndrome de Löfgren es el prototipo de sarcoidosis aguda en España, mientras que en la mayoría de las formas crónicas el inicio es asintomático<sup>8</sup>.

El síndrome de Löfgren, que supone la forma más frecuente de presentación en España, se encuentra en más del 40% de los casos y predomina en los meses de primavera<sup>1,8</sup>. Consiste en la asociación de eritema nodoso con un estadio radiológico I o II y suele acompañarse de artralgias o periartitis, fiebre moderada y, en ocasiones,

uveítis anterior<sup>1,8</sup>. Sin embargo, en ocasiones la inflamación periarticular de tobillos (junto con estadio radiológico I o II) se produce sin eritema nodoso asociado, lo que constituye una variante clínica simple del síndrome de Löfgren<sup>1,8</sup>.

En cuanto a la sarcoidosis no Löfgren, el cuadro inicial es muy variopinto y puede dar desde ausencia de síntomas hasta fallo orgánico<sup>2</sup>. No se conoce la frecuencia con que surge la enfermedad sin síntomas pero, en países donde se practican radiografías de tórax de manera sistemática como método de detección, entre el 20 y el 30% de los casos pulmonares se detectan en sujetos asintomáticos<sup>2</sup>. Otros estudios sugieren que en aproximadamente la mitad de los casos la enfermedad asintomática se detecta gracias a hallazgos incidentales en una radiografía de tórax<sup>9</sup>. Teniendo en cuenta la imposibilidad de identificar otras modalidades asintomáticas, hasta el 33% de los individuos con sarcoidosis podría no tener síntomas<sup>2</sup>.

En más del 90% de pacientes con sarcoidosis existe afectación pulmonar, mientras que hasta en el 30% de los pacientes se presenta la enfermedad extrapulmonar<sup>1,2,10,11</sup>. La sarcoidosis puede, en su forma extrapulmonar, afectar a cualquier órgano de la economía, por lo que su afectación es muy variada (**Tabla 1**).

Los síntomas iniciales más comunes son las molestias de vías respiratorias, como tos y disnea (generalmente sincrónicas, de dos a cuatro semanas de evolución) y dolor u opresión torácica, frecuentemente acompañados de fatiga, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso<sup>2,9,12</sup>.

### **1.3.1. Sarcoidosis intratorácica.**

En el 90% de los pacientes con sarcoidosis existe afectación intratorácica<sup>1-3,10</sup>. El paciente puede estar asintomático o presentar tos seca junto con disnea de esfuerzo sin alteraciones en la auscultación, pudiendo asimismo asociar hiperreactividad bronquial, mientras que la hemoptisis rara vez se ve<sup>1</sup>. La afectación pulmonar mayoritaria consiste en infiltrados de tipo reticulonodulillar de predominio en lóbulos superiores, por lo que el diagnóstico diferencial comprende otras patologías de afectación predominantemente en lóbulo superior, como tuberculosis, neumonitis por hipersensibilidad o *Pneumocystis*, silicosis o histiocitosis de células de Langerhans<sup>2</sup>.

**Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes con afectación orgánica específica.**

Afectación orgánica	Número	Porcentaje
Pulmones	699	95
Piel (excluyendo eritema nodoso)	117	15.9
Ganglios linfáticos	112	15.2
Ojos	87	11.8
Hígado	85	11.5
Eritema nodoso	61	8.3
Bazo	49	6.7
Sistema nervioso	34	4.6
Glándula parótida/salivar	29	3.9
Médula ósea	29	3.9
Calcio	27	3.7
ORL	22	3
Corazón	17	2.3
Riñón	5	0.7
Hueso/articulación	4	0.5
Músculo	3	0.4

Reproducido con permiso de la *American Thoracic Society*. Copyright © 2018 *American Thoracic Society*.

Baughman, RP, Teirsten, AS, Judson, MA, et al. Clinical characteristics of patients in case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885.<sup>15</sup>

La *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* es una revista oficial de la *American Thoracic Society*.

En cuanto a su diagnóstico, a pesar de la mayor sensibilidad de la TC, el sistema de calificación habitual de radiografía de tórax descrito por Scadding en 1961 sigue siendo el preferido para identificar y clasificar la afectación torácica, siendo la afectación más característica la presencia de adenopatías hiliares bilaterales<sup>1,2,9</sup>. En este sistema de clasificación se diferencian cinco estadios de la enfermedad. En primer lugar, en el estadio 0, la radiografía de tórax es normal, por lo que se trataría de una

afectación exclusivamente extratorácica<sup>1</sup>. En el estadio 1 se ven adenopatías hiliares bilaterales y/o afectación paratraqueal derecha sin infiltración pulmonar<sup>1,2</sup>. En el estadio 2, en cambio, ya se observan adenopatías hiliares bilaterales con infiltrados pulmonares asociados y en el estadio 3 únicamente se observan infiltrados pulmonares sin evidencia de adenopatías hiliares<sup>1,2</sup>. Por último, el estadio 4, descrito en ocasiones como una subdivisión del 3, incluye los casos con fibrosis pulmonar (**Tabla 2**)<sup>1,2</sup>.

**Tabla 2. Estadios radiológicos en la sarcoidosis.**

ESTADIO	PORCENTAJE
Estadio 0	8.3%
Estadio 1	39.7%
Estadio II	36.7%
Estadio III	9.8%
Estadio IV	5.4%

Reproducido con permiso de la *American Thoracic Society*. Copyright © 2018 *American Thoracic Society*.

Baughman, RP, Teirsten, AS, Judson, MA, et al. Clinical characteristics of patients in case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885.<sup>15</sup>

La *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* es una revista oficial de la *American Thoracic Society*.

De entre los pacientes afectados por sarcoidosis pulmonar, en torno a la mitad desarrolla alteraciones radiológicas permanentes y solo un pequeño porcentaje evoluciona a fibrosis pulmonar progresiva, mientras que en al menos el 5% de los enfermos aparece hipertensión pulmonar como consecuencia de fibrosis pulmonar avanzada o por afectación vascular directa<sup>1,2</sup>.

### 1.3.2. Piel.

Las manifestaciones cutáneas se identifican en un 25%-35% de los casos y frecuentemente constituyen un hallazgo temprano en la historia de la enfermedad<sup>2,9,11</sup>.

La raza negra es la más afectada por este tipo de manifestaciones, con excepción del eritema nodoso<sup>2</sup>.

Existen varios tipos de lesiones cutáneas que se clasifican, a su vez, en específicas y no específicas en base a sus características histopatológicas, siendo las específicas aquellas en las que se encuentran granulomas no caseificantes, e inespecíficas el resto de hallazgos cutáneos asociados a la sarcoidosis<sup>13,14</sup>.

Dentro de las manifestaciones específicas podemos encontrar lesiones maculopapulosas, que habitualmente se ven en cara, nuca y/o sitios de traumas previos como cicatrices o tatuajes, y nódulos, pápulas y placas<sup>2,11,13,15</sup>. Otro cuadro característico de sarcoidosis es el lupus pernio, constituido por lesiones violáceas, infiltrativas e induradas que se distribuyen habitualmente por la región central de la cara, principalmente puente de la nariz, mejillas y orejas<sup>1,2,13</sup>.

Por otro lado, en lo que a las manifestaciones inespecíficas de la sarcoidosis se refiere, existe un amplio espectro de cuadros<sup>13</sup>. El más frecuente es el eritema nodoso mientras que otros ejemplos son la calcinosis cutis, el síndrome de Sweet y las acropaquias<sup>13,14</sup>.

### **1.3.3. Ojos.**

La afectación ocular se da en un 15%-25% de los pacientes y se presenta como afección inicial en un 5%, aunque en Japón más del 70% de los sujetos afectados de sarcoidosis termina por presentar alguna oculopatía<sup>1,2,11,17</sup>.

La sarcoidosis puede afectar a la órbita, los segmentos anteriores y posteriores del ojo, la conjuntiva, las glándulas lacrimales y los músculos extraoculares<sup>11,18,19</sup>. La lesión más frecuente es la uveítis anterior, aunque la uveítis posterior, la coriorretinitis, la periflebitis, el papiledema, las hemorragias retinianas y el síndrome seco ocular son otras manifestaciones oculares comunes<sup>1,2,11,18</sup>. También pueden observarse escleritis, conjuntivitis, afección de glándula lacrimal, cataratas y glaucoma<sup>11,18</sup>.

Aunque existen casos donde se observan manifestaciones clínicas de la afectación ocular como fotofobia, visión borrosa y epífora, algunos pacientes asintomáticos pueden tener inflamación activa<sup>1,2,11</sup>. Tanto es así que los pacientes inicialmente asintomáticos que presentan sarcoidosis ocular pueden terminar por padecer ceguera, por lo que en todo paciente diagnosticado de sarcoidosis debe ser efectuado un examen

ocular de manera sistemática por un oftalmólogo, incluyendo un examen de la cámara anterior con lámpara de hendidura, del fondo de ojo mediante oftalmoscopio y, si procede, una tonometría, un examen de agudeza visual y una angiografía con fluoresceína para detectar anomalías de los vasos sanguíneos retinianos<sup>1,2,11,20</sup>.

#### **1.3.4. Hígado.**

El hígado se encuentra afectado en la mayoría de los pacientes con sarcoidosis, aunque las consecuencias clínicas de su afectación varían mucho<sup>2,21,22</sup>. Entre el 50% y el 65% de los pacientes en los que se hace biopsia hepática presentan granulomas sarcoideos predominantemente periportales, mientras que solo entre el 20% y 30% de los pacientes presentará signos de afectación hepática en los estudios de función hepática, habitualmente consistente en una elevación de la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT), y únicamente en un 5%-10% de ellos existirán síntomas de afectación hepática<sup>1,2,10,21,23,24</sup>.

En cuanto a la sintomatología de la afectación hepática, es posible observar dolor abdominal, prurito y hepatomegalia y, de manera menos frecuente, pérdida de peso e ictericia. Además, en raras ocasiones los pacientes presentan cirrosis o hipertensión portal<sup>2,21,23,25,26</sup>.

En lo que al diagnóstico de la sarcoidosis hepática se refiere, en el TC de abdomen pueden observarse nódulos de baja densidad que simulan metástasis o abscesos<sup>1</sup>.

La biopsia hepática, por su parte, está recomendada en pacientes con anomalías moderadas o severas de las pruebas de función hepática, como la elevación de ciertos valores por encima de tres veces su valor normal<sup>21,27</sup>.

#### **1.3.5. Sistema linfático y médula ósea**

En un porcentaje variable de los pacientes puede existir adenopatías en región cervical, supraclavicular, submaxilar, mediastínica, epitrocLEAR, axilar, abdominal e inguinal<sup>1,11</sup>. La afectación ganglionar periférica se ve hasta en el 40% de los pacientes, mientras que las adenopatías hiliares y/o mediastínicas paratraqueales se observan en estudios de imagen hasta en el 90% de los casos<sup>11,28</sup>. Sin embargo, solo el 30% de los pacientes presenta linfadenopatías intraabdominales en la TC<sup>11,29</sup>.

En cuanto a la afectación del bazo, a pesar de que únicamente se detecta esplenomegalia en el 5%-10% de los enfermos, la biopsia esplénica evidencia la existencia de granulomas en más del 60% de los enfermos.<sup>2</sup> Asimismo, en la TC pueden encontrarse nódulos esplénicos de baja densidad que son relativamente específicos de sarcoidosis<sup>1,2</sup>.

Por último, la afección de la médula ósea es rara<sup>1,30</sup>. El trastorno hematológico más frecuente es la linfopenia, consecuencia del secuestro de los linfocitos dentro de las áreas de inflamación, aunque también puede observarse anemia en el 20% de los enfermos y hasta pancitopenia en algunas ocasiones<sup>1,2</sup>. El estudio anatómico-patológico de la médula ósea evidencia, a su vez, granulomas en cerca del 33% de los pacientes<sup>2</sup>.

### **1.3.6. Sistema nervioso.**

En torno a un 5% de los pacientes presenta afectación neurológica, la cual puede ser en ocasiones el primer síntoma de la enfermedad<sup>1,2,10,11</sup>. La sarcoidosis puede afectar a cualquier zona del sistema nervioso central o periférico aunque los hallazgos más frecuentes son la afectación de pares craneales y meníngea basilar causando multineuritis craneal, la mielopatía y la enfermedad hipotalámica, que puede cursar con diabetes insípida o hipopituitarismo y alteraciones del sueño, sed, apetito, temperatura o libido<sup>1,2,31-33</sup>. Otras manifestaciones neurológicas son la meningitis aséptica, las convulsiones, los signos extrapiramidales, la hipertensión intracraneal, las afectaciones cognitivas y psiquiátricas y la afectación espinal<sup>1,2</sup>.

En relación con la afectación de los pares craneales, la más frecuente es la afectación del VII par, en ocasiones bilateral, que en muchos casos puede ocurrir en la fase inicial de la enfermedad y ser su primera manifestación<sup>1</sup>. Esta suele ser transitoria y puede ser diagnosticada erróneamente de parálisis de Bell<sup>2</sup>. Otra afectación común de los pares craneales es la neuritis óptica, más crónica, y que se acompaña de uveítis anterior y posterior<sup>2</sup>.

Para el diagnóstico de la afección nerviosa sarcoidea son útiles la RM y el LCR, donde pueden encontrarse disminución de la glucosa, pleocitosis linfocitaria y presencia de bandas oligoclonales<sup>1,2,31,32</sup>.



### **1.3.7. Aparato musculoesquelético.**

En torno al 10%-15% de los pacientes con sarcoidosis presentan afectación del aparato musculoesquelético, aunque su incidencia y prevalencia no están del todo claras, ya que el diagnóstico puede ser difícil cuando esta es la única afectación existente<sup>2,11,13</sup>. Las manifestaciones más comunes de esta afectación incluyen las mialgias y poliartralgias, la artritis aguda, la artritis crónica con resorción de hueso perióstico, la miositis granulomatosa difusa y tenosinovitis<sup>1,2,11,34</sup>.

En el caso de las poliartralgias y la artritis aguda, el hallazgo más frecuente es la afectación simétrica de ambos tobillos, habitualmente asociado a eritema nodoso y en ocasiones a uveítis aguda, siendo la artritis menos frecuente que las poliartralgias<sup>1,11</sup>.

En estos casos, el diagnóstico de artropatía sarcoidea se basa en la evidencia de clínica sugestiva, hallazgos compatibles en las pruebas de imagen y análisis del líquido sinovial, a los que se añade en casos seleccionados una biopsia de tejido sinovial<sup>33</sup>. Como excepción se encuentra del síndrome de Löfgren, donde el diagnóstico puede realizarse únicamente en base a sus características clínicas<sup>8,11,34</sup>.

### **1.3.8. Corazón.**

La presentación clínica de la sarcoidosis cardíaca puede variar desde el descubrimiento accidental de la misma hasta el fallo cardíaco y la muerte súbita<sup>35</sup>.

La afectación cardíaca clínicamente evidente puede verse hasta en un 5% de los casos<sup>1</sup>. Aun así, su prevalencia real sigue siendo desconocida y puede ser potencialmente infraestimada, ya que muchos pacientes con sarcoidosis cardíaca tienen síntomas inespecíficos o no tienen síntomas en absoluto<sup>35</sup>. Sin embargo, en cuanto a su mortalidad, en algunos estudios, en EE.UU. entre el 13 y el 25% de las muertes por sarcoidosis han sido atribuidas a la sarcoidosis cardíaca, mientras que la cifra en Japón asciende al 47-85%<sup>35,36</sup>.

La enfermedad cardíaca sarcoidea se manifiesta como bloqueos auriculoventriculares o de rama, arritmias supraventriculares o ventriculares, síncope, presíncope, disnea, ortopnea, muerte súbita y miocardiopatía con insuficiencia cardíaca, siendo el miocardio ventricular la estructura que se afecta con mayor frecuencia<sup>1,35</sup>.

Entre las causas comunes de muerte en pacientes con sarcoidosis cardíaca están las arritmias ventriculares y el fallecimiento repentino por taquicardia ventricular<sup>2,35</sup>.

### **1.3.9. Metabolismo del calcio.**

Las alteraciones del metabolismo cálcico son las anormalidades renales y electrolíticas más frecuentes en enfermos de sarcoidosis<sup>11</sup>. Esto se debe a la producción extrarrenal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> por los granulomas, que es responsable del incremento en la absorción intestinal de calcio<sup>1,11</sup>.

Como consecuencia de este metabolismo alterado se encuentran hipercalciuria hasta en el 50% de los casos, hipercalcemia en el 10-20%, litiasis renal y raramente nefrocalcinosis<sup>1,11</sup>.

### **1.3.10. Nefropatía.**

En menos del 5% de pacientes con sarcoidosis existe afectación renal directa, la cual se vincula con granulomas en el riñón y puede ocasionar una nefropatía intersticial, que supone en muchos casos la primera manifestación clínica de la enfermedad y cuya causa más probable es una hipercalcemia que, de no tratarse, puede conducir a la insuficiencia renal crónica<sup>2,11</sup>.

### **1.3.11. Afectación de otros órganos.**

La sarcoidosis puede afectar a cualquier órgano del cuerpo pero rara vez afecta a mamas, testículos, ovarios o aparato digestivo, lo que obliga a realizar una biopsia en los casos de afectación de dichos órganos para descartar malignidad<sup>2</sup>.

Por otra parte, la infiltración granulomatosa hipotalámica puede producir deficiencias de ADH, ACTH, TSH, FSH, LH e IGF-1 y un aumento de prolactina asociados a su clínica correspondiente<sup>11,37</sup>.

Por último, la infiltración granulomatosa puede producir hipertrofia parotídea y xerostomía así como bocio difuso o, más raramente, un nódulo tiroideo solitario por infiltración de la glándula tiroides en pacientes eutiroideos<sup>1,11,38</sup>. Un cuadro característico es el del síndrome de Heerfordt, que consiste en una combinación de

uveítis, parotiditis, parálisis del VII par y fiebre, también denominado fiebre uveoparotídea<sup>11</sup>.

#### **1.4. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la sarcoidosis exige manifestaciones clínicas y datos histopatológicos compatibles, y se basa en la presencia de un cuadro clínico-radiológico compatible, la demostración histológica de granulomas no caseificantes en uno o más órganos con tinciones y cultivos para micobacterias y hongos negativos, o un test de Kveim-Siltzbach positivo, y la exclusión de otras enfermedades granulomatosas<sup>1,2,8,11</sup>. Debido a que su causa aún no ha sido esclarecida, no es posible establecer el diagnóstico con una certeza absoluta, pero sí es posible hacerlo con razonable seguridad en base a datos de la anamnesis y signos físicos, junto con el resultado de ciertas pruebas de laboratorio y estudios histopatológicos<sup>2</sup>.

Sin embargo, existen ciertas presentaciones clínicas en las que no es necesaria la confirmación histopatológica para establecer el diagnóstico de sarcoidosis<sup>1,8,11</sup>. Estas presentaciones son el síndrome de Löfgren, el síndrome de Heerfordt y el hallazgo accidental de adenopatías hiliares bilaterales (Estadio 1) en pacientes asintomáticos<sup>1,8,11</sup>.

En la figura 1 se sugiere un algoritmo diagnóstico para la sarcoidosis, modificado de los sugeridos por Baughman y Lower<sup>2</sup> y Mañá<sup>1</sup> a partir de lo concluido por King et al<sup>9</sup> y Blankstein et al<sup>35</sup> gracias a los trabajos de diferentes autores<sup>1,2,8,11,39,47-40</sup>.

##### **1.4.1. Estudio básico de la enfermedad**

En primer lugar, en todos los pacientes con sarcoidosis debería llevarse a cabo una evaluación inicial con el objetivo de obtener información que apoye el diagnóstico de sarcoidosis a la vez que ayude a descartar otros diagnósticos alternativos, calificar la severidad de la afectación pulmonar e identificar una afectación de órganos extratorácicos que pudieran ser susceptibles de biopsia o requerir tratamiento inmediato<sup>9</sup>.

Entre los elementos que debería incluir dicha evaluación se encuentran la historia clínica completa con antecedentes de exposición ocupacional y ambiental, una

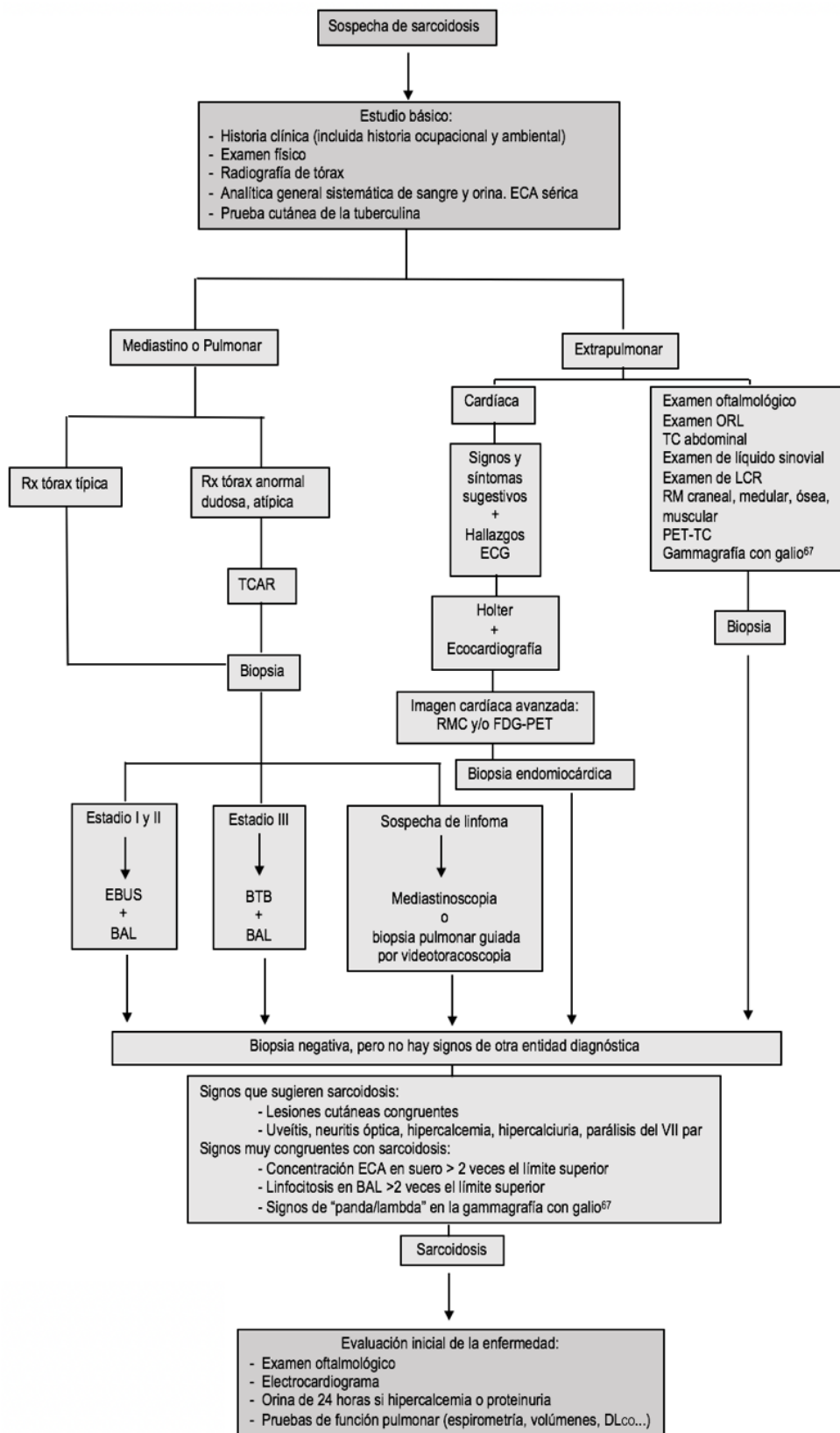


Figura 1. Algoritmo sugerido para el diagnóstico de la sarcoidosis. Modificado de los algoritmos propuestos por Baughman y Lower<sup>2</sup> y Mañá<sup>1</sup> a partir de lo concluido por King et al<sup>9</sup> y Blankstein et al<sup>35</sup> gracias a los trabajos de diferentes autores<sup>1,2,8,11,39,47-50</sup>.

exploración física completa, una radiografía de tórax, una analítica general sistemática de sangre y orina con cuantificación de la ECA sérica, una prueba cutánea de la tuberculina, un electrocardiograma, pruebas de función pulmonar y una exploración oftalmológica<sup>8,9,39</sup>.

#### 1.4.1.1. Valores de la analítica de sangre y orina y marcadores séricos.

En lo que a las analíticas de sangre y orina respecta, se suelen incluir una hematimetría, datos de función hepática, niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucosa, electrolitos, calcio sérico, ECA sérica, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y análisis de orina<sup>9,39</sup>.

En un 5-10% de los pacientes se observa leucopenia y en un 3% eosinofilia aunque la trombocitopenia y la anemia son raras<sup>9,40-43</sup>. Esta última, cuando se ve, habitualmente se trata de una anemia de procesos crónicos, aunque es cierto que el hiperesplernismo, la afectación de la médula ósea y la anemia hemolítica autoinmune también pueden verse en algunos pacientes<sup>9,40,43</sup>.

La PCR suele estar levemente elevada en un tercio de los pacientes y la VSG se encuentra también elevada de manera frecuente, pero ambas constituyen indicadores no específicos de inflamación<sup>9,44</sup>.

La hipercalciuria se observa más frecuentemente que la hipercalcemia y la elevación moderada de la fosfatasa alcalina sugiere afectación granulomatosa difusa del hígado<sup>9,21,23,24</sup>.

Asimismo, puede verse hipergammaglobulinemia en el 30%-80% de los pacientes y puede existir una positividad del factor reumatoide, aunque no es habitual verlo<sup>9</sup>.

En cuanto a los marcadores séricos de sarcoidosis como la enzima convertidora de angiotensina, la adenosina deaminasa, el amiloide sérico A y el receptor soluble de la interleucina 2, han sido analizados de cara a un posible papel en el diagnóstico o monitorización de la actividad de la enfermedad sin haberse hallado evidencia clara de su utilidad<sup>9,45,46</sup>.

La ECA se encuentra elevada en el 75% de los pacientes no tratados con sarcoidosis. Sin embargo, solo se observan niveles elevados en el 60% de los pacientes con

enfermedad aguda y en el 20% de aquellos con enfermedad crónica y existe casi un 10% de resultados falsos positivos, por lo que su sensibilidad y especificidad limitan su utilidad como test diagnóstico<sup>9,45</sup>. Además, existen otros procesos patológicos que pueden cursar con elevación de la ECA (**Tabla 3**)<sup>2,9</sup>. De cualquier manera, el papel de la monitorización del nivel de ECA para valorar del curso de la enfermedad no está claro<sup>9</sup>.

Por otro lado, la elevación de la ADA puede observarse en el suero y el lavado broncoalveolar (BAL) de pacientes de sarcoidosis, pero su baja sensibilidad y especificidad limitan mucho su uso en la práctica clínica habitual<sup>45</sup>. Lo mismo ocurre con el amiloide sérico A<sup>46</sup>.

Sin embargo, se ha señalado al receptor soluble de la interleucina 2 como un marcador útil para la detección de afectación extratorácica en pacientes con sarcoidosis<sup>46</sup>.

#### 1.4.1.2. Radiografía de tórax.

La radiografía de tórax sigue siendo el instrumento más usado para valorar la afectación pulmonar en la sarcoidosis, permitiendo su clasificación en cuatro estadios (cinco si se considera el estadio IV como un estadio en sí mismo), previamente comentados<sup>1,2,9</sup>. La TC se utiliza con frecuencia cada vez mayor para valorar la neumopatía intersticial y también es de utilidad en aquellos casos en los que la radiografía es anormal, dudosa o atípica o en los que existe una radiografía de tórax normal acompañada de una clínica de disnea y tos inexplicables<sup>1,2,9</sup>. En estos últimos supuestos también podría ser utilizada la gammagrafía con galio<sup>67</sup>, aunque está quedando relegada por la TC<sup>2,8</sup>.

#### 1.4.1.3. Pruebas de tuberculosis.

A menos que un paciente tenga una historia documentada de positividad al test de la tuberculina se debe llevar a cabo bien un test de tuberculina (PPD) o una prueba del quantiferon (QFT) para ayudar a descartar una infección por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>9</sup>. Además, debido a la anergia cutánea que produce la enfermedad, es raro encontrar una prueba de la tuberculina positiva y el 80% de los pacientes tienen una

prueba de la tuberculina negativa<sup>1</sup>. Así, la positividad de esta debería hacernos pensar más en tuberculosis que en una sarcoidosis<sup>9</sup>.

#### **1.4.2. Elección del sitio de biopsia.**

Si el cuadro clínico-radiológico es altamente sugestivo de sarcoidosis es suficiente con una sola biopsia positiva para establecer el diagnóstico<sup>1,8</sup>. Sin embargo, debido a la poca especificidad de los granulomas, cuando el cuadro no es típico de sarcoidosis, es conveniente demostrar granulomas en más de un tejido antes de establecer el diagnóstico definitivo de sarcoidosis<sup>1,8</sup>.

El tipo y la rentabilidad de la biopsia a realizar dependerán en cada caso del cuadro clínico<sup>1,8,9</sup>.

En caso de una lesión cutánea específica compatible, será conveniente obtener un fragmento de piel para la biopsia<sup>2,11,13</sup>. No es este el caso de las lesiones inespecíficas como, particularmente, el eritema nodoso donde la biopsia únicamente aportará el diagnóstico de paniculitis sin granulomas, por lo que no es de utilidad, y, por tanto, está contraindicada<sup>8,13</sup>.

Otras biopsias a tomar en consideración pueden ser las hepáticas, las de ganglio linfático extratorácico o de músculo<sup>2</sup>. En otras ocasiones no es fácil obtener un fragmento del tejido afectado para la biopsia (como en el caso del encéfalo o de la médula espinal) y, en otros casos, como en el de la biopsia endomiocárdica, su rentabilidad es muy baja<sup>2,35</sup>.

Además, el hallazgo de granulomas en una biopsia hepática o en una adenopatía periférica es mucho menos específico que en una biopsia transbronquial, por lo que será muy importante considerar el cuadro clínico-radiológico y llevar a cabo un diagnóstico diferencial correcto, efectuando test y cultivos de micobacterias y hongos<sup>2,3,8</sup>.

Ante la alta frecuencia de afectación pulmonar en los pacientes enfermos de sarcoidosis (>90%), en muchas ocasiones puede resultar más fácil obtener una biopsia de la afectación pulmonar a través de una broncoscopia<sup>2</sup>. Además, en muchos pacientes puede ser necesario llevarla a cabo, pues la presencia de síntomas constitucionales sugestivos de infección, clínica atípica o ciertos hallazgos

radiográficos como nódulos cavitados obligan a excluir infecciones fúngicas o por micobacterias antes de iniciar ningún tratamiento inmunosupresor<sup>9</sup>.

Mediante la broncoscopia se puede obtener una biopsia transbronquial, una biopsia bronquial o una muestra a través de aspiración transbronquial por aguja<sup>2</sup>. En los estadios I y II, la ecobroncoscopia (EBUS) con PAAF de las adenopatías mediastínicas es altamente rentable y específica, mientras que la biopsia transbronquial, con un mínimo de cuatro muestras, y la criobiopsia tienen mayor rendimiento diagnóstico cuando hay afectación del parénquima pulmonar<sup>1,2</sup>. Sin embargo, ambos estudios son complementarios y pueden llevarse a cabo juntos<sup>2</sup>.

Si en la biopsia se detectan granulomas habrá que descartar otras entidades diagnósticas como las infecciones o el cáncer<sup>2</sup>. El líquido del BAL se utilizará para el cultivo de hongos y bacilos tuberculosos, así como para una posible citometría, donde el aumento de porcentaje de linfocitos reforzaría el diagnóstico de sarcoidosis, siendo más sensible que el aumento del cociente CD4/CD8<sup>2</sup>. La aspiración con aguja fina podría ser suficiente en un paciente con un cuadro típico de sarcoidosis, pero puede no serlo en una persona en la que exista sospecha de linfoma o micosis<sup>2</sup>. Debido a que en la periferia de los linfomas pueden encontrarse granulomas, quizá sea más conveniente realizar una mediastinoscopia en los casos en los que se sospeche una enfermedad linfomatosa para así obtener una muestra más grande que permita confirmar la presencia o ausencia de linfoma mediastínico<sup>2</sup>.

En aquellos casos en los que exista sospecha de una enfermedad extratorácica aparentemente aislada (como hepática, uveítis, del sistema nervioso o monoviscerales), la realización de una gammagrafía con galio<sup>67</sup> o un PET podría ser útil para identificar áreas silentes de sarcoidosis y zonas potenciales de biopsia<sup>2</sup>.

#### **1.4.3. Pacientes con estudios histopatológicos negativos.**

En aquellos casos en que los estudios histopatológicos son negativos, los resultados de los exámenes complementarios pueden aumentar la probabilidad de diagnóstico de sarcoidosis<sup>2</sup>.

Así, la elevación de la ECA por encima de dos veces su valor normal, una linfocitosis en el BAL por encima de dos veces su valor normal, un PET positivo para afectación



de otros órganos y la presencia de signos de “panda/lambda” o, de manera más específica, de ambos signos de manera conjunta en la gammagrafía con galio<sup>67</sup> mejoran la probabilidad diagnóstica de sarcoidosis<sup>2</sup>.

Además, cuando estos hallazgos complementarios se combinan con las manifestaciones clínicas más frecuentes, pero no diagnósticas de la enfermedad, como uveítis, hipercalcemia, cálculos renales o hipercalciuria, parálisis del VII par o eritema nodoso mejoran aun más la probabilidad diagnóstica de sarcoidosis<sup>2</sup>.

#### **1.4.4. Papel actual de la gammagrafía con galio<sup>67</sup>.**

La gammagrafía con galio tiene, como se ha ido comentando a lo largo del trabajo, pocas indicaciones en el diagnóstico de la sarcoidosis hoy en día. Se recomienda en aquellos casos en los que exista dificultad diagnóstica. Por ejemplo, puede ser utilizada en aquellos casos en los que la radiografía de tórax es dudosa, aunque para este uso está siendo relegada casi completamente por la TC<sup>1,4,9</sup>. Asimismo, de la misma manera que el PET, puede ser de utilidad en aquellos casos en los que exista sospecha de enfermedad extratorácica aparentemente aislada para identificar áreas de enfermedad silente y zonas potenciales de biopsia<sup>2</sup>. Por otro lado, puede ser utilizada, junto con otros datos, para reforzar la sospecha diagnóstica en aquellos casos en los que no es posible conseguir una confirmación anatomopatológica de la enfermedad<sup>2,9</sup>.

Por último, Mañá<sup>8</sup> considera la gammagrafía con galio<sup>67</sup> una prueba que podría resultar de utilidad en el control evolutivo de pacientes con sarcoidosis en los cuales se sospeche enfermedad pulmonar en fase fibrótica con el objetivo de confirmar o excluir actividad de la enfermedad y ayudar en la decisión de continuar o retirar el tratamiento.

Sin embargo, no se recomienda el uso de la gammagrafía con galio<sup>67</sup> en la evaluación rutinaria de la sarcoidosis, ya que un resultado negativo no excluye la posibilidad de la enfermedad y el incremento de la captación en los pulmones no es específico de la sarcoidosis<sup>2</sup>.

#### **1.4.5. Método de Kviem-Siltzbach.**

El método de Kviem-Siltzbach es una prueba diagnóstica específica de sarcoidosis<sup>1,2,9</sup>. Consiste en la inyección intradérmica de un preparado a base de una muestra de bazo

homogeneizado de paciente enfermo de sarcoidosis y la extracción de un fragmento de piel para biopsia de cuatro a seis semanas después<sup>2</sup>. Si se detectan granulomas no caseosos, se posee un dato muy específico para diagnosticar sarcoidosis. Sin embargo, no existe en el mercado tal reactivo de Kveim-Siltzbach y ciertos lotes preparados localmente tienen una menor especificidad, lo que hace que este método solo tenga interés histórico y rara vez se use en la práctica clínica habitual<sup>2</sup>.

#### **1.4.6. Diagnóstico de la afectación cardíaca.**

Para el diagnóstico de la afectación cardíaca de la sarcoidosis se debería llevar a cabo en primer lugar una historia clínica detallada y un electrocardiograma de doce derivaciones<sup>35</sup>.

Por otro lado, la presencia de signos y síntomas y alteraciones en el electrocardiograma podrían hacer necesaria la realización de un ecocardiograma y la monitorización ambulatoria por medio de un Holter<sup>35</sup>. Entre estos se encontraría la presencia de palpitaciones, dolor torácico atípico, disnea, intolerancia al ejercicio, presíncope o signos como plétora yugular, soplos, ritmos de galope S3 o S4, fallo cardíaco inexplicado y la sospecha de miocardiopatía dilatada o restrictiva o cualquier evidencia de bloqueo auriculoventricular o enfermedad del sistema de conducción infrahisiano o arritmia<sup>35</sup>.

En segundo lugar, se debería identificar, en base a la presencia de síntomas específicos, hallazgos en el ECG y/o alteraciones ecocardiográficas, a aquellos pacientes candidatos a pruebas de imagen cardíaca avanzada (resonancia magnética cardíaca o PET con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa)<sup>35</sup>.

Aquellos pacientes que no cumplan los criterios para ser evaluados mediante imagen cardíaca avanzada no requerirían ningún examen adicional de una posible afectación cardíaca<sup>34</sup>. En el caso de pacientes con sarcoidosis extracardíaca podría estar recomendado una evaluación seriada a lo largo del tiempo a la espera de una posible progresión de los síntomas o signos sugestivos de sarcoidosis cardíaca<sup>35</sup>.

Existe cierta controversia en cuanto al uso rutinario del ecocardiograma como screening de sarcoidosis cardíaca<sup>35</sup>. Algunos expertos (entre ellos la Heart Rythm Society) sugieren el uso de la ecocardiografía para evaluar a pacientes con sarcoidosis

extracardíaca, así como el uso de la monitorización ambulatoria con un Holter en estos pacientes<sup>35,37</sup>. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que, a pesar de tener un alto valor predictivo positivo, la ecocardiografía presenta una baja sensibilidad (entre el 25 y el 60%) frente a la RMC o el FDG-PET en la detección de la afectación cardíaca en pacientes con sarcoidosis extratorácica<sup>35,48-50</sup>. Esto hace pensar que quizá no debiera usarse la ecocardiografía como método de screening en pacientes con sarcoidosis extratorácica que presenten síntomas o signos de posible afectación cardíaca, pues un resultado negativo no hace posible descartarla<sup>35</sup>.

Por último, en aquellos casos de pacientes en los que no exista evidencia histológica de sarcoidosis se debe valorar la posibilidad de realizar una biopsia extracardíaca o endomiocárdica, teniendo en cuenta que la rentabilidad de esta última es baja<sup>1,2,35</sup>.

#### **1.4.7. Análisis de la extensión de la enfermedad**

Una vez ha sido confirmado el diagnóstico de sarcoidosis, se debe determinar la extensión de la enfermedad en otros órganos que no presenten síntomas pero que podrían tener repercusiones importantes en caso de estar afectados mediante la realización de una exploración oftalmológica, un electrocardiograma y un análisis de orina de 24 horas en caso de existir hipercalcemia<sup>9</sup>. Asimismo, en todos los pacientes diagnosticados de sarcoidosis deben realizarse unas pruebas de función pulmonar<sup>8,9</sup>.

##### **1.4.7.1. Exploración oftalmológica.**

Como ha sido comentado anteriormente, existen pacientes inicialmente asintomáticos que pueden presentar afectación con inflamación activa ocular, pudiendo terminar por padecer ceguera<sup>1,2</sup>. Por ello debe llevarse a cabo un examen ocular de manera sistemática por un oftalmólogo, incluyendo un examen de la cámara anterior con lámpara de hendidura, del fondo de ojo mediante oftalmoscopio y, si procede, una tonometría, un examen de agudeza visual y una angiografía con fluoresceína<sup>1,2,11,20</sup>.

##### **1.4.7.2. Electrocardiograma.**

La afectación granulomatosa cardíaca puede dar lugar a los signos, síntomas y alteraciones en el electrocardiograma que han sido comentados previamente en el apartado de valoración de la afectación cardíaca<sup>1,2,11,35</sup>.

#### 1.4.7.3. Análisis de orina de 24 horas.

En caso de que exista hipercalcemia se recomienda llevar a cabo un análisis de calcio en orina de 24 horas para valorar la excreción renal de calcio y el aclaramiento de creatinina, así como realizar un análisis de proteínas en orina de 24 horas si existe proteinuria en el análisis de orina inicial<sup>9</sup>.

#### 1.4.7.4. Pruebas funcionales respiratorias.

Las pruebas funcionales respiratorias deben ser realizadas a todos los pacientes diagnosticados de sarcoidosis para valorar la neumopatía intersticial, ya que puede existir afectación funcional subclínica con una radiología de tórax aparentemente normal<sup>2,8</sup>. Son de gran utilidad para tomar decisiones terapéuticas y para el control evolutivo, no así para el diagnóstico<sup>8,9</sup>.

La capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>) es el método más sensible para identificar neumopatía intersticial y las alteraciones más frecuentes son la disminución de la difusión de CO y la presencia de un patrón restrictivo en la espirometría, aunque existe un 33% de los enfermos que tendrá inicialmente volúmenes pulmonares normales a pesar de las alteraciones radiográficas y la disnea y en casi la mitad de los enfermos el cuadro clínico al inicio consistirá en una enfermedad obstructiva<sup>1,2,8</sup>.

#### **1.4.8. Importancia del seguimiento.**

El diagnóstico de sarcoidosis nunca será certero al 100% y con el tiempo pueden aparecer otros signos que orienten hacia otro diagnóstico<sup>2</sup>. De la misma manera, la aparición de signos de afectación de nuevos órganos puede confirmar el diagnóstico de sarcoidosis<sup>2</sup>.

Por este motivo, estos pacientes deben estar sometidos a un seguimiento con el objetivo de detectar posibles signos de afectación de nuevos órganos, recurrencias por supresión del tratamiento o progresión de la disfunción orgánica<sup>1</sup>.

Este seguimiento debe incluir la realización de pruebas de función pulmonar y pruebas de imagen, así como una evaluación sintomática periódica<sup>1,8</sup>.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. MARCO TEÓRICO DE LA ENFERMEDAD.**

Para la realización de este trabajo fue llevada a cabo una revisión bibliográfica sobre la sarcoidosis y su clínica y diagnóstico en la plataforma UpToDate. Se utilizaron las siguientes palabras clave: sarcoidosis, sarcoidosis clinical manifestations, sarcoidosis pathogenesis, sarcoidosis diagnosis.

Además, se consultaron los libros Harrison: Principios De Medicina Interna<sup>2</sup> y Ferreras-Rozman: Medicina Interna<sup>1</sup>.

Por otro lado, para reproducir ciertos contenidos del estudio realizado por Baughman et al<sup>10</sup> y publicado por la revista oficial de la American Thoracic Surgery sobre las características clínicas de los pacientes enrolados en el estudio ACCESS se contactó al autor principal del trabajo y autor del capítulo sobre la sarcoidosis del Harrison: Principios De Medicina Interna<sup>2</sup>, Robert Baughman, y a la revista en cuestión.

Para la elaboración del algoritmo diagnóstico sugerido para la sarcoidosis en este trabajo se modificaron los algoritmos sugeridos por Mañá<sup>1</sup> y Baughman y Lower<sup>2</sup> y se completaron con las conclusiones acerca del diagnóstico de la sarcoidosis obtenidas en las revisiones realizadas por King et al<sup>9</sup> y Blankstein et al<sup>35</sup> a partir de los trabajos de diferentes autores<sup>1,2,8,11,39,47-50</sup>.

### **2.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

Por otro lado, gracias al servicio de Documentación clínica del hospital se rastrearon todos los episodios de ingreso con código diagnóstico de sarcoidosis en el Hospital Universitario de Basurto entre los años 1995 y 2015, ambos inclusive, obteniendo así 264 ingresos. Posteriormente, se clasificaron por diagnósticos primarios y secundarios. Así, se obtuvieron los datos relativos a 80 episodios de ingreso con código de diagnóstico primario de sarcoidosis y 184 con código de diagnóstico secundario de sarcoidosis.

Dado que este trabajo se centra en estudiar la expresividad clínica de la enfermedad y ver cómo se estudia la enfermedad al diagnóstico en el H.U.B., el interés se centró en los 80 episodios de ingreso con código de diagnóstico primario de sarcoidosis.

Posteriormente, el servicio de documentación clínica proporcionó los datos relativos a los años 2016 y 2017. Dado que la información del año 2017 solo estaba parcialmente codificada, solo se incorporaron al estudio los 4 episodios de ingreso registrados en el año 2016 con código de diagnóstico primario.

Por tanto, se partió de 84 episodios de ingreso con diagnóstico primario de sarcoidosis en el Hospital Universitario de Basurto en el periodo 1995-2016.

Entre ellos se seleccionó aquellos episodios de ingreso con diagnóstico primario de sarcoidosis que hubieran sido diagnosticados por primera vez de la enfermedad en el H.U.B. entre el año 1995 y 2016, ambos inclusive, que hubieran sido diagnosticados a partir de un episodio sintomático que los llevase a buscar asistencia sanitaria, y de los cuales estuviera disponible la información del episodio diagnóstico en su historia clínica.

Tras analizar dichos datos, de estos 84 episodios, 5 de ellos fueron excluidos por no haber sido finalmente diagnosticados de sarcoidosis (en 3 de los casos se trataba de tuberculosis y en 2 de linfoma B de células grandes), 4 fueron excluidos por haber sido diagnosticados previamente a 1995, 4 por no existir información del episodio clínico del diagnóstico en la historia clínica, 3 por no encontrarse disponible su historia clínica en el archivo del hospital, 7 por tratarse de reingresos de pacientes ya diagnosticados e incluidos previamente en el trabajo, 7 por tratarse de pacientes asintomáticos que fueron derivados por hallazgos casuales por técnicas de imagen o analíticas alteradas y 1 por haber sido diagnosticado y estar en tratamiento de su sarcoidosis fuera del Hospital Universitario de Basurto.

Así, la muestra final estuvo constituida por 53 pacientes con diagnóstico “de novo” de sarcoidosis, de los que se analizaron los siguientes datos:

- Datos administrativos y de filiación.
- Datos clínicos: motivo de consulta, forma de presentación, antecedentes de infección viral, órganos o sistemas afectados por la enfermedad, estadio radiológico, presencia de síntomas propios del síndrome constitucional, fiebre o adenopatías.

- Datos asistenciales: tiempo de diagnóstico y de hospitalización, confirmación anatomopatológica y pruebas realizadas al diagnóstico (ECG, ecocardiograma, pruebas de función respiratoria, broncoscopia con BTB y/o BAL, gammagrafía con galio<sup>67</sup>, TC craneal, TC toraco-abdominal o Rx tórax y Eco abdominal, PPD y parámetros analíticos como presencia de autoanticuerpos, ECA, proteinograma, beta-2 microglobulina, PCR, VSG, calcemia y calciuria).
- Datos evolutivos: evolución general, existencia de recidivas que cursen con reingreso y seguimiento mediante pruebas funcionales respiratorias, pruebas de imagen y analíticas.

### 2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

La explotación de los datos se realizó en un ordenador con el sistema operativo Linux - distribución Open SuSE Leap 42.3 - con el entorno para cálculo y gráficos estadísticos R<sup>51</sup>, y, dentro de él los paquetes Hmisc<sup>52</sup>, gmodels<sup>53</sup> y MASS<sup>54</sup>.

Para todas las variables se realizó la estadística descriptiva ajustada a cada tipo de variable y se realizaron las pruebas de hipótesis no paramétricas descritas a continuación para analizar las posibles asociaciones entre: origen de los pacientes, edad, sexo, afectación orgánica, fiebre, síndrome constitucional, estadio radiológico, presencia de síndrome de Löfgren, alteraciones en la espirometría, alteraciones de la DLco, presencia de autoanticuerpos, tuberculosis concomitante, test de tuberculina, enfermedades autoinmunes concomitantes y valores de ECA, gammaglobulina, alfa-1 y alfa-2 globulinas, beta-2 microglobulina, ferritina, VSG, PCR, calcio total en sangre, calcio en orina.

Entre variables nominales -categóricas-, de acuerdo a sus tablas de contingencia, se realizó un test de Chi cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates para aquellas tablas con un grado de libertad y un test de Chi cuadrado de Pearson para aquellas tablas con más de un grado de libertad, siendo la prueba significativa, siguiendo las recomendaciones de Cochran, si la frecuencia esperada mínima era mayor que 5 o si la frecuencia esperada mínima era menor que 5 pero mayor que 1 en caso de que las celdas con frecuencia esperada fueran menos del 20%.

Entre variable nominal y otra con nivel de medida mejor, se realizó un análisis de la varianza de una clasificación por rangos de Kruskal-Wallis y una prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon.

El nivel de significación se estableció en un valor alfa menor o igual a 0,01.

### 3. RESULTADOS.

En el período comprendido entre los años 1995 y 2016, ambos inclusive, fueron diagnosticados 66 casos de sarcoidosis a causa de su sintomatología. De estos 66 pacientes únicamente pudieron ser analizados 53, pues en 4 de los casos no existía información relativa al episodio diagnóstico en la historia clínica de los pacientes y en 3 de los casos dicha historia no se encontraba disponible en el archivo del hospital.

#### 3.1. EPIDEMIOLOGÍA, PRESENTACIÓN Y AFECTACIÓN CLÍNICA.

Así, se analizaron 53 casos diagnosticados entre 1995 y 2016, que se repartieron de forma más o menos regular a lo largo de los años, con casi 3 (2,79) casos diagnosticados de media al año, con un máximo de 6 casos en 1998 y un mínimo de 1 en 1999, 2012, 2015 y 2016 (**Figura 2**).

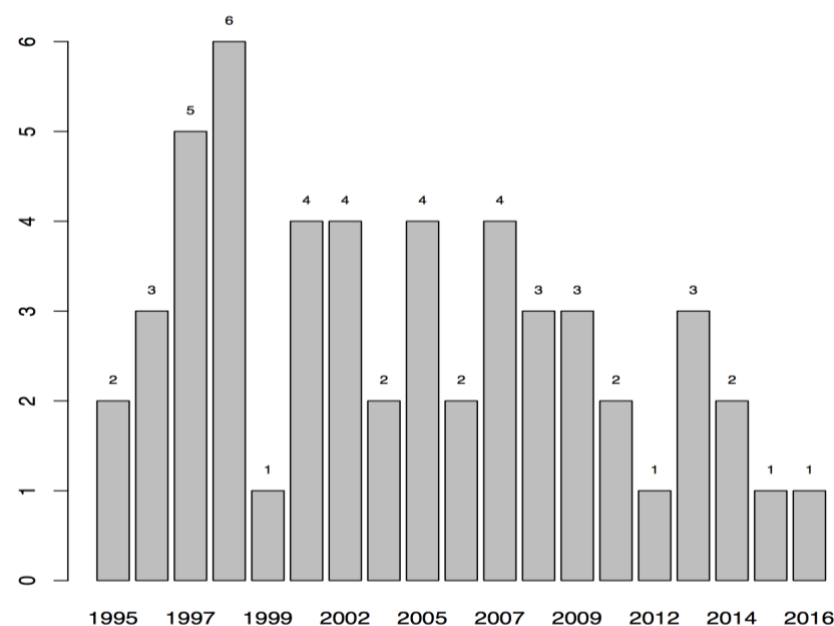
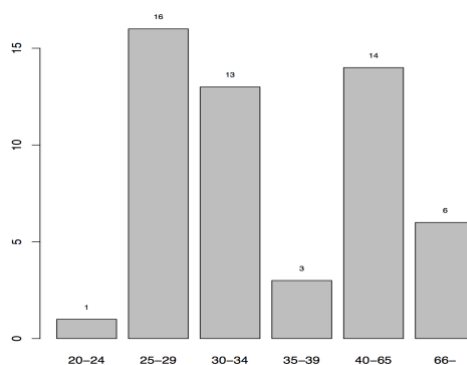


Figura 2. Episodios diagnósticos por año.



Fue en el servicio de medicina interna donde más casos fueron diagnosticados (26, el 49.1%), seguido por los servicios de reumatología (15, el 28.3%), neumología (10, el 18.9%) e infecciosas (2, el 3.8%).

En cuanto a sus características demográficas, de entre los 53 casos estudiados, 28 (58.2%) correspondieron a hombres y 25 (47.2%) a mujeres. El mayor número de casos se dio en la franja de edad de los 25 a los 29 años, seguida por las franjas de edad de los 40 a los 65 años y la de los 30 a los 34 (**Figura 3**).



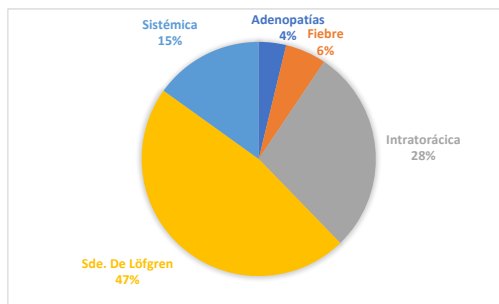
**Figura 3. Casos diagnosticados por franjas de edad.**

En cuanto a su procedencia, únicamente 7 casos (13.2%) correspondieron a pacientes extranjeros, de los cuales 3 procedían de África y 4 de países latinoamericanos.

Únicamente en un caso, que supuso el 1,9% del total, existieron antecedentes familiares de sarcoidosis, que en este caso resultaron ser primer grado.

En cuanto a la aparición de los síntomas, 45 de los 53 casos correspondieron a una presentación aguda de la sintomatología, es decir, el 84.9% de los casos, mientras que únicamente en 8 casos (un 15.1%) se dio una presentación crónica de los síntomas.

La expresión clínica mayoritaria de la enfermedad fue el síndrome de Löfgren, presente en 25 de los casos (el 47,1%), cursando con su variante clásica en todos ellos excepto en 2 en los que se dio sin eritema nodoso asociado. Otras expresiones clínicas frecuentes fueron la intratorácica y la sistémica, que se dieron en 15 y 8 ocasiones, respectivamente, mientras que la fiebre y las adenopatías fueron la expresión clínica de la enfermedad en tan solo 3 y 2 casos, respectivamente (**Figura 4**).



**Figura 4. Expresión clínica de la enfermedad al diagnóstico.**

De estos 25 casos de síndrome de Löfgren, en 4 de los casos (el 16%) el cuadro estuvo precedido por un episodio viral previo, pero no se halló una relación estadísticamente significativa entre ellos.

En cuanto al motivo de consulta, se analizaron los síntomas que presentaban los pacientes al diagnóstico del cuadro. Los síntomas más frecuentes fueron la fiebre, que se dio en 25 casos (el 47.2%), el eritema nodoso, que se dio en 22 casos (el 41.5%) y las artralgias, que se dieron en 21 pacientes (el 39.6% de los casos). Otros síntomas frecuentes fueron el síndrome constitucional, con 16 casos (30.2%), la tos no productiva, con 11 casos (20.8%), y la disnea, con 8 casos (15.1%). Entre el resto de síntomas que fueron presentados se encontraron las artromialgias, otras lesiones cutáneas diferentes al eritema nodoso, las molestias oculares, la tumefacción parotídea, los vómitos, el estreñimiento, el dolor epigástrico, la presencia de adenopatías cervicales, el presíncope, la disfonía, el estridor, el malestar general, la sensación de opresión torácica y síntomas producidos por pancitopenia (**Figura 5**).

Por otro lado, fueron 12 los pacientes que presentaron afectación intratorácica exclusiva (el 22.6%), mientras que solo 3 (el 5.7%) presentaron únicamente afectación extratorácica, presentando, así, 38 de ellos (el 71.7%) afectación tanto intra como extratorácica. A continuación, se describe la frecuencia de la afectación de la enfermedad por órganos o aparatos (**Tabla 4**).

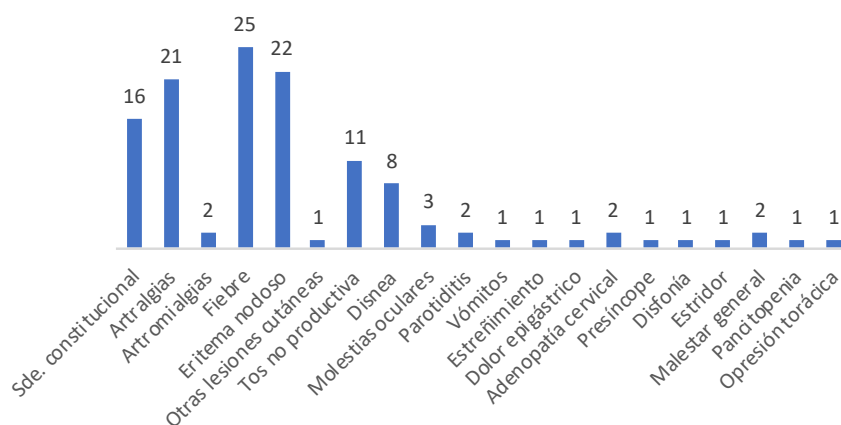


Figura 5. Síntomas que motivaron la consulta.

Tabla 4. Afectación por órganos o aparatos

Afectación	Número	Porcentaje
Intratorácica	50	94.3
Cutánea (incluyendo eritema nodoso)	23	43.4
Aparato musculoesquelético	23	43.4
Ganglios linfáticos periféricos	9	16.9
Ocular	4	7.5
Esplénica	4	7.5
Médula ósea	3	5.7
Hepática	2	3.8
Neurológica	2	3.8
Parotídea	2	3.8
Renal	1	1.9
Vesical	1	1.9
Tracto respiratorio superior	1	1.9

En lo que al estadio radiológico se refiere, el estadio más frecuente fue el estadio I, seguido por el II, el III y, por último, el 0 (**Tabla 5**). No hubo ningún paciente que presentase la enfermedad en estadio IV.

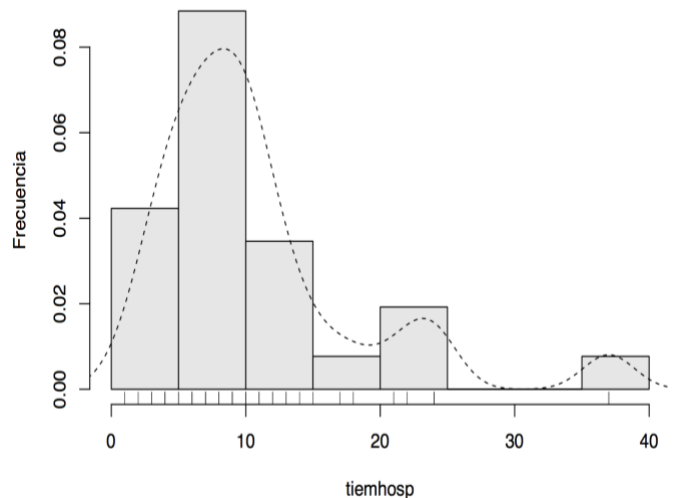
**Tabla 5. Número y porcentaje de pacientes en función de su estadio radiológico.**

Estadio radiológico	Número	Porcentaje
Estadio 0	2	3.7
Estadio I	26	49
Estadio II	18	34
Estadio III	7	13.2

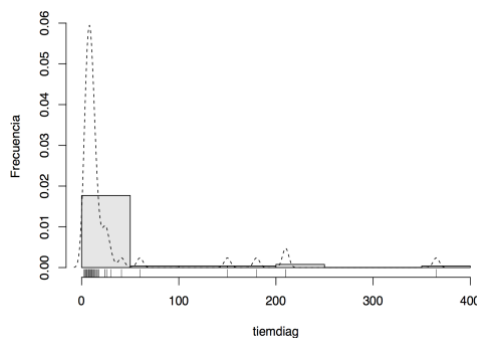
En cuanto a la concomitancia de enfermedades autoinmunes, únicamente se vio en 4 de los casos, es decir, en el 7.5% de los pacientes (1 paciente sufría vitíligo, 1 paciente sufría hipertiroidismo, 1 paciente sufría policondritis recidivante y 1 paciente presentaba asma y rinitis alérgicas).

En cuanto a la tuberculosis, únicamente 3 de los casos (el 5.7%) presentaron un cuadro de tuberculosis, uno sincrónico, otro pasado y otro futuro.

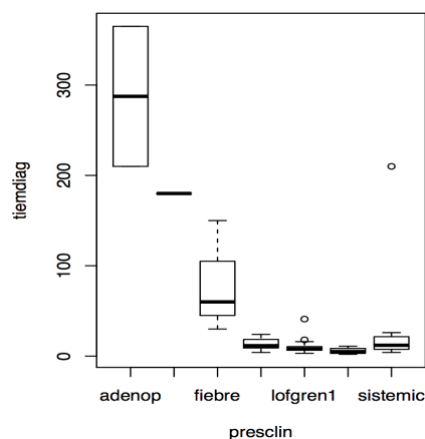
El tiempo de hospitalización medio durante el ingreso del episodio del diagnóstico fue de 10.81 días (**Figura 6**) y el tiempo de diagnóstico medio fue de 32.6 días (**Figura 7**). Sin embargo, el tiempo de diagnóstico varía de manera importante en relación a la presentación clínica correspondiente (**Figura 8**).



**Figura 6. Tiempo de hospitalización durante el episodio diagnóstico.**



**Figura 7. Tiempo transcurrido desde la primera atención de la enfermedad hasta el diagnóstico.**



**Figura 8. Tiempo diagnóstico en función de la presentación clínica.** De izquierda a derecha: adenopatías, afectación esplénica, fiebre, afectación intratorácica, Löfgren clásico, Löfgren sin eritema nodoso, afectación sistémica.

### **3.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE CARA AL DIAGNÓSTICO.**

En cuanto a los resultados de las pruebas analíticas (**Figura 9**), los niveles de ECA fueron analizados en 49 de los 53 pacientes (el 92.5%) y se encontró elevada en 33 de ellos, es decir, en el 67.3% de los casos. A este respecto, se halló una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de síndrome de Löfgren y el resultado elevado de la ECA y la alfa-1 globulina.

Por otra parte, se les pidió un proteinograma a 44 de los pacientes (el 83%), que mostró hipergammaglobulinemia heterogénea en 9 de los casos, suponiendo esto el 21.4%, elevación de la alfa-1 globulina en 13 de ellos, suponiendo el 29.5%, y elevación de la alfa-2 globulina en 12 de los casos, lo que supuso un 27.3% del total. En un paciente,

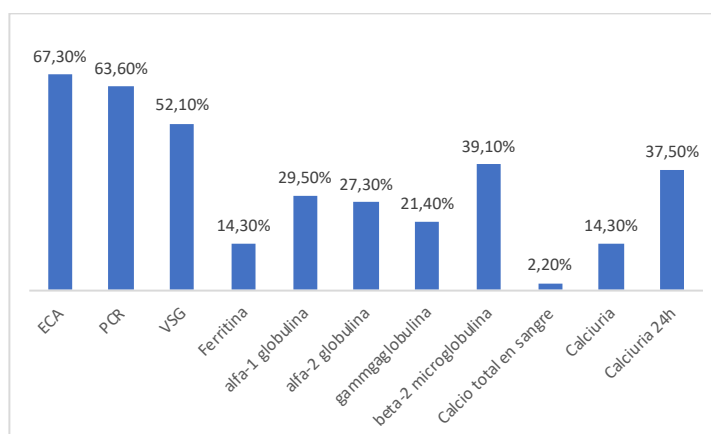
que posteriormente fue diagnosticado de mieloma múltiple, se halló una hipogammaglobulinemia con un pico monoclonal IgG kappa.

Por otro lado, los niveles de VSG fueron analizados en 48 de los casos (el 90.6%), ofreciendo un resultado por encima del límite del valor normal en 25 de ellos (el 52.1%) y resultando igualmente una asociación estadísticamente significativa entre este y el síndrome de Löfgren.

Los niveles de PCR fueron también analizados en 44 casos (el 83%), ofreciendo en este caso un resultado superior a la normalidad en 28 de ellos (el 63.6%). Por último, los niveles de ferritina fueron examinados en 35 de los 53 casos (el 66%), dando como resultado un valor superior a la normalidad en 5 de ellos (el 14.3%).

Asimismo, los valores de beta-2 microglobulina fueron analizados en 23 casos (el 43%), obteniendo un resultado por encima del límite de la normalidad en 9 de ellos (3.9%).

El calcio total en sangre fue medido en 45 de los casos (84.9%), obteniendo un resultado superior al normal en únicamente 1 caso (2.2%). En cuanto a la medición del calcio en orina, en 7 casos (13.2%) se cuantificaron los niveles de calcio en una orina aislada, obteniendo 1 resultado de calciuria elevada entre ellos (14.3%). En cambio, de entre los 8 casos (15.1%) en los que se cuantificó el nivel de calcio en orina de 24 horas, en 3 de ellos (37.5%) se cuantificó una calciuria por encima de la normalidad.



**Figura 9. Porcentaje de pacientes que presentaron niveles elevados en los valores de la analítica sanguínea y de orina analizados.**

Por último, en lo que a los estudios de autoinmunidad se refiere, en 30 de los 53 casos (56.6%) se solicitaron niveles de autoanticuerpos séricos (bien fueran ANAs, ANCAs, factor reumatoide o de otro tipo) y únicamente en 3 casos de estos 30 (10%) se encontraron niveles positivos de autoanticuerpos en el suero.

Por otro lado, en cuanto a la demostración histológica de granulomas de cara al diagnóstico de la enfermedad, de los 53 casos diagnosticados de sarcoidosis existió dicha demostración en 24 de ellos (45.3%), de entre los que en 5 casos se trató de pacientes con síndrome de Löfgren. En 1 de los 53 casos no fue posible llevar a cabo los procedimientos necesarios para obtenerla debido a la mala situación del paciente. De entre los 28 casos restantes en los que no se demostró la presencia de granulomas 20 de ellos correspondieron a pacientes con síndrome de Löfgren y, por tanto, no requerían una demostración histológica para su diagnóstico. Así, únicamente en 8 pacientes de los 53 (15.1%) se requería una demostración anatomopatológica de granulomas que no fue obtenida.

Sin embargo, de estos 8 pacientes en 4 de ellos se trató de obtenerla sin éxito, en 1 mediante mediastinoscopia y en 3 de ellos mediante biopsia transbronquial. En otro de los casos, se debió a que las lesiones se encontraron en una paciente que acudió por síndrome constitucional, tras lo que se le detectaron lesiones torácicas y esplénicas que, cuando ingresó tras unos meses para su estudio, ya habían remitido, por lo que se diagnosticó de sarcoidosis probable en remisión. En otro de los casos, se trató de una paciente previamente diagnosticada de tuberculosis con resultado anatomopatológico de linfadenitis granulomatosa caseificante en la cual persistían algunas adenopatías, que respondieron al tratamiento con corticoterapia (diagnóstico ex-juvantivus). En los dos casos restantes simplemente no se indicó.

Así, únicamente en 4 pacientes de los 53 pacientes (el 7.5%) se requería demostración histopatológica de los granulomas y no fue indicada ninguna toma de biopsia.

Por otra parte, es importante señalar que en 8 de los 22 casos de eritema nodoso, es decir, en el 36.4% de ellos, se realizó una toma de biopsia del mismo.

En 35 de los casos (el 66%) se llevó a cabo un test de la tuberculina, que resultó positivo solo en 2 de los casos, siendo negativo en 33, lo que supuso el 94.3% de los test.

Únicamente en 1 de los 53 casos se utilizó un preparado local de bazo sarcoidótico homogeneizado de pacientes enfermos de sarcoidosis, que fue enviado desde el Hospital Universitario de Bellvitge para ser utilizado en una paciente con anemia aplásica posteriormente atribuida a su diagnóstico de sarcoidosis.

Con respecto a las pruebas de imagen realizadas en el manejo diagnóstico de los pacientes, en 45 de ellos (el 84.9%) fueron realizados una radiografía de tórax seguida de una TC toracoabdominal, mientras que en 3 de los casos (el 5.7%) la TC que siguió a la radiografía de tórax se limitó a la cavidad torácica, siendo completadas con sendos estudios ecográficos abdominales. En cambio, en 5 pacientes (9.4%) únicamente se llevó a cabo una radiografía de tórax.

Asimismo, en 15 casos (el 28.3% del total) fue llevada a cabo una gammagrafía con galio<sup>67</sup>. De estos, únicamente en 2 de los casos se trató de pacientes en los que no fuera posible demostrar histopatológicamente la presencia de granulomas. De los 13 casos restantes (el 24.5%), en 6 de ellos se trató de pacientes con síndrome de Löfgren, en 5 de ellos de pacientes con afectación intratorácica y demostración positiva granulomatosa, en 1 de los casos se trató de un paciente con afectación pulmonar y esplénica en quien fue demostrada la presencia de granulomas en el bazo y el otro de ellos se trató de un paciente con afectación intratorácica y TC realizada en la cual no se trató de obtener dicha demostración granulomatosa.

Por otro lado, de los 28 pacientes en los que se llevó a cabo una broncoscopia, únicamente en 4 de ellos (el 14.3%) no se tomó una muestra de líquido de BAL.

Por último, a uno de los pacientes, que buscó asistencia médica a causa de un cuadro presincopeal y en el que se demostró sarcoidosis intratorácica, le fue realizado un ECG y un ecocardiograma que resultaron normales. Sin embargo, no se le realizó un estudio electrocardiográfico ambulatorio ni una prueba de imagen cardíaca avanzada, a pesar de presentar criterios de indicación para esto último<sup>34,36</sup>.

### **3.3. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON SARCOIDOSIS**

En el proceso de evaluación inicial del paciente con sarcoidosis a 41 de los pacientes (el 77.4%) les fue hecho un ECG y a 9 de ellos les fue realizado un ecocardiograma (el 17%),



En cambio, únicamente a 29 de los pacientes, es decir, al 54.7% del total les fueron realizadas pruebas de función pulmonar al diagnóstico. De entre ellos, en el 19 de los casos (el 65.5%) el resultado de la espirometría fue normal. Por el contrario, en 10 de los casos el resultado se vio alterado, por un patrón obstructivo en 6 de los casos (el 20.7%) y por un patrón restrictivo en los 4 restantes (el 13.7%). Por otro lado, de estos 29 pacientes, en 8 de ellos se vio disminuida la DLco (en el 27.6%), mientras que en los 21 restantes fue normal.

Por último, únicamente en 13 de los casos (el 24.5%) fue llevado a cabo un reconocimiento oftálmico al diagnóstico.

### **3.4. SEGUIMIENTO CLÍNICO.**

En cuanto al tipo de seguimiento realizado en el momento inmediato tras el diagnóstico, en 52 de los casos (el 98.1%) se realizó a través de las consultas externas del hospital mientras que únicamente en uno de los casos se llevó a cabo a través de su médico de atención primaria.

Este seguimiento fue realizado mediante pruebas de imagen, pruebas de función pulmonar y analítica sanguínea.

En 41 de los casos (el 77.4%) se siguió a los pacientes por uno o varios de los siguientes métodos: radiografía de tórax, TC o ecografía abdominal. En 2 de los 12 casos restantes, el seguimiento fue realizado mediante gammagrafía mientras que, en 10 de los casos, es decir, el 18.9% del total, no fue llevado a cabo ningún tipo de seguimiento por imagen.

En esta línea, se realizó un seguimiento mediante gammagrafía con galio<sup>67</sup> en 5 de los casos (9.43%).

En cuanto al seguimiento de la función pulmonar, únicamente en 8 de los 53 casos (el 15.1%) fue llevado a cabo un seguimiento de los pacientes mediante pruebas de función pulmonar.

Por último, existió un seguimiento mediante analítica de sangre en 42 de los casos, es decir, en el 79.2%.

En cuanto a la evolución general de los pacientes, únicamente 8 de los 53 (el 15.1%) sufrieron reingresos posteriores a causa de recidivas de su enfermedad.

## **4. DISCUSIÓN.**

### **4.1. EPIDEMIOLOGÍA, PRESENTACIÓN Y AFECTACIÓN CLÍNICA.**

En primer lugar, cuanto a las características demográficas de la población estudiada, es posible observar que apenas existe diferencia de incidencia entre hombres y mujeres, existiendo un levísimo predominio masculino, que en todo caso debería ser interpretado en el contexto del tamaño de la muestra. Sin embargo, sí que se observa claramente el pico de incidencia en adultos jóvenes del que se hablaba con anterioridad, con un evidente predominio de pacientes entre los 25 y 34 años. En cambio, en cuanto al segundo supuesto pico en la franja de edad 40-65 años, si se tiene en cuenta que abarca cinco lustros, se verá que la incidencia es similar a la de la franja 35-39 años, con en torno a tres pacientes en cada grupo de edad.

Es evidente, asimismo, que la inmigración no tiene un peso importante en la incidencia de la enfermedad, suponiendo solo un 13,3% de la casuística y sin poder observarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la expresión de la enfermedad ni su evolución con relación a la raza de los pacientes.

Solo en uno de los casos existieron antecedentes familiares de sarcoidosis, lo que, al no estar clara la prevalencia de la enfermedad con agregación familiar, es difícilmente interpretable fuera de el hecho obvio de que no supone apenas parte del total (apenas un 2%).

Por otro lado, en cuanto a la aparición de los síntomas, el predominio de la presentación aguda, con casi un 85% de los casos, es algo esperable de acuerdo a la selección muestral realizada. Aquellos pacientes con una clínica más larvada tienen una mayor probabilidad de que su enfermedad sea detectada a partir de hallazgos incidentales, así como de no acudir en busca de asistencia sanitaria, lo cual debe ser tenido en cuenta.

De igual manera, en consonancia con lo anterior y siendo el síndrome de Löfgren el prototipo de sarcoidosis aguda y la forma de sarcoidosis más frecuente en España, es perfectamente esperable que suponga la presentación clínica más frecuente.

En el transcurso de la recogida de los datos la presencia de un episodio viral previo a la presentación de un síndrome de Löfgren en algunos pacientes motivó que se investigase si figuraban antecedentes de episodios similares en el resto de historias clínicas de los casos con síndrome de Löfgren por si pudiera existir algún tipo de asociación entre ellos, aunque finalmente no se halló una relación estadísticamente significativa.

En cuanto a los signos y síntomas más frecuentes, lo recogido cuadra dentro de los resultados esperados. Así, si no son tenidos en cuenta los síntomas relativos al síndrome de Löfgren (fiebre, eritema nodoso y artralgias), que fueron, evidentemente, los más frecuentes, se observa que el predominio de la tos no productiva y la disnea coincide con los datos disponibles en la literatura y el predominio de la afectación intratorácica registrada en el estudio ACCESS<sup>10</sup>.

Asimismo, se aprecia que la afectación intratorácica es, efectivamente, la más frecuente, existiendo un número importante de pacientes sin síntomas relativos a la misma. Esto, unido al hecho anteriormente comentado de que, según Baughman y Lower<sup>2</sup>, en torno al 20 y 30% de los casos pulmonares se encuentran en pacientes asintomáticos, hace que necesario tener en cuenta que, aunque únicamente en el 22,6% de los pacientes se halló afectación intratorácica exclusiva, es probable que la prevalencia de la afectación intratorácica exclusiva sea mayor.

También se observa que los estadios radiológicos más frecuentes fueron los estadios I y II, lo que coincide con los resultados del análisis de los datos del estudio ACCESS realizado por Baughman et al<sup>10</sup>. En los datos analizados en este trabajo es apreciable un mayor número de pacientes con estadio radiológico I, lo que pudiera ser atribuible al predominio de la afectación aguda en el estudio. A este hecho puede atribuirse asimismo el hecho de que no fuese hallado ningún paciente con estadio radiológico IV, es decir, con presencia de fibrosis pulmonar asociada.

Sin embargo, es remarcable que en el estudio ACCESS la segunda afectación más frecuente era la cutánea, dejando a un lado el eritema nodoso, mientras que en este

trabajo únicamente en un caso se encontraron lesiones cutáneas diferentes al eritema nodoso. Esta diferencia podría ser atribuible al hecho de que las lesiones cutáneas específicas constituyan una forma de presentación más común en las formas crónicas y que la raza negra sea la más afectada por este tipo de presentación (con excepción, precisamente, del eritema nodoso) pues el estudio ACCESS fue conducido en población estadounidense<sup>2</sup>.

En cuanto a las afectaciones menos frecuentes encontradas en el estudio, es interesante resaltar el debut de la enfermedad en una paciente con afectación de la médula ósea con una anemia aplásica<sup>30</sup>, así como la presencia de afectación cerebelosa con trastorno de la marcha asociado en un paciente. La otra afectación neurológica hallada en el trabajo fue una polineuritis de los pares craneales VII, VIII, IX, X y XI que debutó con forma de una parálisis facial recurrente.

Por otra parte, con la intención de explorar posibles asociaciones entre la sarcoidosis y la concomitancia de enfermedades autoinmunes o tuberculosis, se registraron dichas variables, así como la presencia de autoanticuerpos en el suero. Sin embargo, únicamente en el 7,5%, el 5,7% y el 10%, respectivamente, fue hallada dicha concomitancia. El hecho de que en este trabajo únicamente estén incluidos los pacientes que acudieron por síntomas al hospital hace difícil obtener una información representativa de la posible relación de la enfermedad con estas dos variables, por lo que, independientemente de que para explorar de manera adecuada la posibilidad de dicha asociación hiciese falta hacerlo a través del diseño y consecución de un estudio de casos y controles, no aportan información significativa en el contexto estudiado.

Por último, en lo que a los tiempos de hospitalización y diagnóstico se refiere, se observa que el tiempo transcurrido desde la primera atención de la enfermedad hasta el diagnóstico (32.6 días de media) es en torno al triple que el tiempo de hospitalización del episodio del diagnóstico (10.8 días de media). Esto, que *a priori* parece reflejar que el diagnóstico no se hace en la primera búsqueda de atención asistencial, debe ser interpretado dentro de su contexto, pues todos aquellos casos de síndrome de Löfgren y sarcoidosis intratorácica fueron diagnosticados durante su primera atención. Sin embargo, en algunos de los casos con un diagnóstico más complejo, existió un intervalo mayor. Esto simplemente refleja que el diagnóstico es inmediato en el caso

de las presentaciones típicas o muy sintomáticas de sarcoidosis y más complejo en aquellos casos menos evidentes, particularmente aquellos caracterizados por presencia únicamente de adenopatías, aquellos cuadros que se presentaron como fiebre de origen desconocido de larga evolución, y el caso del paciente que comenzó como una parálisis facial periférica recurrente (que fue el caso que más tardó en diagnosticarse, cuatro años después de la primera consulta).

#### **4.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE CARA AL DIAGNÓSTICO.**

En cuanto al manejo diagnóstico de la enfermedad, el estudio básico de la sospecha de sarcoidosis es llevado a cabo de manera correcta en su conjunto en el H.U. Basurto.

Aunque no en todos los casos con sospecha de sarcoidosis se vieron recogidos antecedentes de exposición ocupacional y ambiental, en todos los pacientes se realizó el examen físico correspondiente, así como una radiografía de tórax. Además, en la mayoría de los casos estudiados se llevó a cabo asimismo un TC de rutina para valorar la presencia de neumopatía intersticial asociada, sin necesidad por tanto de la existencia de una radiografía dudosa o atípica. Esto, si bien no es estrictamente necesario, permite una mejor valoración de la afectación pulmonar y es una práctica que se da cada vez con más frecuencia<sup>1,2,9</sup>.

Asimismo, en todos los pacientes se llevó a cabo una analítica general de sangre y en el 92,5% de ellos se analizaron los niveles de ECA. A pesar de ser un porcentaje elevado, cabe recordar que el nivel del ECA es un valor importante de cara al diagnóstico pues, aun contando con una sensibilidad y especificidad limitadas, el hecho de encontrar un nivel superior a dos veces su valor normal es un dato muy congruente con sarcoidosis que puede reforzar el diagnóstico de sospecha incluso en casos de ausencia de demostración histopatológica de granulomas. Por ello, sería conveniente que fuera solicitada en todos los casos de sospecha de sarcoidosis, siempre teniendo claras sus limitaciones.

Los niveles de ECA se encontraron elevados en el 67,3% de los casos, aunque en el caso de aquellos pacientes crónicos se vio elevada en 4 casos (el 57,1%), fue normal en 1 y no fue realizada en 2. La sensibilidad de la ECA en el cómputo global se aproxima así al 75% referido en la literatura, siendo el hallazgo de una sensibilidad

mayor en pacientes crónicos un dato meramente anecdótico en el contexto actual, teniendo en cuenta el número de casos analizados<sup>9,45,46</sup>. Además, se halló una asociación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de ECA y alfa-1 globulina y la presencia de síndrome de Löfgren aunque, ya que el diagnóstico de este último se realiza en base a hallazgos clínicos y radiológicos, no tiene demasiado interés práctico.

Por otra parte, se realizó un proteinograma en el 83% de los casos, mostrando una hipergammaglobulinemia heterogénea, una elevación de la alfa-1 globulina y de la alfa-2 globulina en el 21,4%, 29,5% y 27,3% del ellos, respectivamente. Está descrita una hipergammaglobulinemia en un 30-80% de los pacientes según series, pero en la bibliografía consultada no se mencionan las variaciones de la alfa-1 o alfa-2 globulinas<sup>9</sup>. La sensibilidad y aparente utilidad diagnóstica de dichas pruebas en este estudio fueron, por tanto, limitadas y no se han encontrado en la bibliografía recomendaciones ni a favor ni en contra de su determinación.

Asimismo, la PCR y la VSG, marcadores no específicos de inflamación que se encuentran elevados de manera frecuente en la sarcoidosis, fueron analizados en un 83% y un 90,6% de las veces, encontrándose sus valores elevados en un 63,6% y un 66% de las veces, respectivamente. A este respecto, a pesar de que, según la bibliografía consultada, la PCR suele encontrarse elevada únicamente hasta en un tercio de los pacientes, el hallazgo de un porcentaje mayor de casos en los que se encuentra alterada podría deberse al predominio de casos de síndrome de Löfgren este trabajo, pues al tener una presentación aguda cabría esperar que presentaran unos niveles más elevados de marcadores de inflamación<sup>9,44</sup>. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre la presencia de síndrome de Löfgren y la elevación de la PCR, cosa que sí se hizo en el caso de asociación del síndrome de Löfgren y la elevación de la VSG. A pesar de ello, no se han encontrado en la bibliografía consultada recomendaciones ni a favor ni en contra de la utilización de estos valores en el curso de la evaluación diagnóstica de la sarcoidosis y, dado que el diagnóstico del síndrome de Löfgren se basa en hallazgos clínicos y radiológicos, este hecho no debería influir en la valoración diagnóstica de otras formas de la enfermedad.

Los niveles de ferritina, también reactante de fase aguda, fueron analizados en el 66% de los casos, obteniendo un valor elevado únicamente en el 14,3%, por lo que parecen menos útiles en la valoración diagnóstica de la sarcoidosis que los anteriores. Como pasara con ellos, tampoco se han encontrado recomendaciones ni a favor ni en contra de su valoración de cara al diagnóstico.

Asimismo, tan solo en el 66% de los casos se llevó a cabo un test de tuberculina, tratándose de una prueba que debería ser realizada en todos los pacientes con sospecha de sarcoidosis.

Por último, el calcio total fue medido en el casi el 85% de los casos, obteniendo un resultado superior al normal solo en un caso. Sin embargo, este parámetro debería ser medido en todos aquellos casos de sospecha, pues es un hallazgo que sugiere sarcoidosis y refuerza la sospecha diagnóstica incluso en ausencia de demostración histológica. Además, una vez diagnosticada la enfermedad debe hacerse una valoración de la orina en 24h si se encuentra hipercalcemia en la analítica sanguínea para valorar la función renal.

Sin embargo, en cuanto a la analítica de orina, únicamente fue medido el calcio en orina en el 13,2% de los casos. Dado que la hipercalciuria también es un hallazgo que sugiere sarcoidosis y refuerza, como la hipercalcemia, la sospecha diagnóstica, debería ser medido en todos aquellos casos de sospecha.

En cuanto a la demostración histopatológica de la enfermedad, en 4 de los 28 de los pacientes que requerían demostración histopatológica de la enfermedad (el 14,3%) no fue indicada ninguna toma de biopsia.

En contraposición, en el 36,4% de los pacientes con eritema nodoso fue realizada una biopsia del mismo, actitud que, en base a la bibliografía consultada, no tiene valor diagnóstico y por tanto dicha biopsia no debería haber sido llevada a cabo.

Por otro lado, de los 15 casos en los que fue realizada una gammagrafía con galio, únicamente en 2 de ellos se trató de situaciones de dificultad diagnóstica con valor relevante, según la bibliografía consultada, por lo que en las 13 ocasiones restantes (el 86,7% del total) podría no haber sido necesaria.

Asimismo, en 4 de los 28 pacientes en los que fue llevada a cabo una broncoscopia no se tomó una muestra de lavado broncoalveolar. El hallazgo de linfocitosis en el BAL por encima de dos veces su valor normal es un dato que mejora la probabilidad diagnóstica de sarcoidosis y puede contribuir a reforzar la sospecha diagnóstica incluso en casos en los que no es posible disponer de una demostración anatomopatológica de los granulomas por lo que es interesante resaltar este 14,3% de los casos en los que no fue realizado<sup>2</sup>.

En último lugar en lo que a las pruebas complementarias se refiere, en el caso del paciente que consultó a causa de un episodio presincopeal y que fue diagnosticado de sarcoidosis intratorácica, fue realizado un ECG y un ecocardiograma que resultaron normales. Sin embargo, a pesar de la baja sensibilidad del ecocardiograma en estos casos y de presentar criterios de indicación para la realización de un estudio electrocardiográfico ambulatorio y una prueba de imagen cardíaca, no le fue realizado ninguno de ellos<sup>35,37</sup>.

#### **4.3. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON SARCOIDOSIS.**

En lo referente a las pruebas recomendadas para la evaluación inicial del paciente con sarcoidosis y las realizadas a este respecto en el H.U. Basurto, observamos que, en lo que a la evaluación de la afectación cardíaca respecta, el ECG fue llevado a cabo en el 77,4% y el ecocardiograma en el 17% de los pacientes sin síntomas de afectación cardíaca. Mientras que está recomendada la realización de un ECG a todos los pacientes diagnosticados de sarcoidosis, la recomendación en cuanto a la ecocardiografía no está clara, por lo que no es posible valorar la actitud desarrollada en este sentido en el hospital.

En segundo lugar, es importante señalar que únicamente en el 54,7% de los pacientes se llevaron a cabo pruebas de función pulmonar. Ya que son de gran utilidad para valorar la afectación pulmonar subclínica y a la hora de tomar decisiones terapéuticas y de control evolutivo (en base a la comparación con pruebas previas), se trata de una prueba que debería ser llevada a cabo en todos los pacientes, como se recomienda en la bibliografía consultada<sup>8,9</sup>.



Se observó que, del 44,5% de los casos en los que la espirometría resultó alterada, en 6 de los casos se debió a un patrón obstructivo mientras que únicamente 4 de ellos presentaron el patrón restrictivo típico asociado a la sarcoidosis. Este patrón obstructivo bien podría deberse a que la enfermedad se encuentra en fases iniciales o a otras patologías respiratorias diferentes a la sarcoidosis presentes en los pacientes, mientras que en fases iniciales la espirometría puede asimismo ser normal<sup>1,2,8,9</sup>.

Por último, es importante resaltar que únicamente en un 24,5% de los casos fue llevado a cabo un reconocimiento oftálmico al diagnóstico, siendo algo que debería realizarse en todos los pacientes diagnosticados de sarcoidosis<sup>1,2,11</sup>.

#### **4.4. SEGUIMIENTO CLÍNICO.**

En cuanto al seguimiento, como se ha comentado previamente, este debe incluir la realización de pruebas de función pulmonar y pruebas de imagen<sup>1,8</sup>.

En el 81,1% de los casos fue realizado un seguimiento mediante pruebas de imagen, consistiendo bien en una ecografía abdominal, una radiografía o una TC de tórax en la mayoría de los casos, con excepción de 2, en los que fue llevada a cabo mediante gammagrafía.

De los casos en los que se realizaron pruebas de imagen excluyendo a la gammagrafía, en 3 de ellos fue también solicitada esta última. De acuerdo a la bibliografía consultada, la gammagrafía no parece tener una gran utilidad en el seguimiento evolutivo de los pacientes con sarcoidosis excepto en aquellos en los que pudiera sospecharse enfermedad pulmonar en fase fibrótica, lo que, debido a su carácter subjetivo, a partir de la información analizada en la historia clínica, no parece ser posible determinar en este trabajo<sup>8</sup>. Sin embargo, es importante conocer la utilidad de la gammagrafía en el seguimiento evolutivo de estos pacientes, para no ser indicada en casos en aquellos casos en los que pudiera no resultar de utilidad.

En cuanto al seguimiento mediante pruebas de función pulmonar, únicamente fue realizado en el 15,1% de los casos, lo que supone un porcentaje bajo del total de los casos.

En un porcentaje muy alto de pacientes se llevó a cabo un seguimiento mediante analítica, aunque no existen recomendaciones claras a este respecto, pues el papel de la ECA, la PCR y la VSG para el control evolutivo de la enfermedad no está claro<sup>44,45,46</sup>.

#### **4.5. LIMITACIONES DEL TRABAJO Y CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA.**

En primer lugar, debe tenerse en cuenta la naturaleza retrospectiva del trabajo y el uso como fuente de información de la historia clínica digital, en muchos casos, y en papel en aquellos en los que se carecía información del episodio diagnóstico en la historia digital o faltaba información al respecto.

Es posible que existan pruebas que hayan sido realizadas pero que por su resultado normal o aparentemente poco significativo para el episodio en cuestión no hayan sido incluidas en el informe de alta, así como que exista información que haya podido perderse con el transcurso del tiempo en el caso de la historia clínica en papel o en el paso de la historia clínica en papel a la digital en el caso de esta última.

Por ello, todos los datos obtenidos reflejados y analizados en el trabajo deben ser interpretados con cautela.

Por otra parte, en lo referente a la selección de la muestra a estudio, es importante tener en mente que se ha restringido el análisis a únicamente un porcentaje de pacientes con sarcoidosis de los diagnosticados y tratados en el H.U. Basurto, cabiendo esperar que aquellos con afectación más aguda o más grave hayan podido tener una mayor visibilidad en el trabajo, así como que algunas afectaciones de la enfermedad que se ven con mayor frecuencia en fases tardías, como la fibrosis pulmonar, se hayan visto infraestimadas.

Por último, el pequeño tamaño muestral del trabajo es responsable de que algunas asociaciones estadísticamente significativas que pudieran existir puedan no ser observadas debido a una falta de potencia del estudio y que las características demográficas, porcentajes de afectación orgánica de la enfermedad y resultados de las pruebas complementarias tengan una validez externa limitada.

Así, podría ser interesante de cara a futuros trabajos profundizar en el análisis de la enfermedad sarcoidea aumentando el número de casos estudiados y analizando tanto

aquellos pacientes con diagnóstico incidental como aquellos con diagnóstico sintomático de sarcoidosis, diferenciando que síntomas y afectaciones estuvieron presentes al inicio de la enfermedad y cuáles aparecieron durante su evolución.

De la misma manera, la actuación diagnóstica y evolutiva llevada a cabo en el H.U.B podría ser valorada de manera más precisa si se analizara la actuación en todos los casos de sarcoidosis diagnosticados en el hospital, extendiendo así el estudio a aquellos casos diagnosticados a partir de hallazgos incidentales.

## **5. CONCLUSIONES.**

En primer lugar, se observa que la mayoría de los casos sintomáticos corresponden a cuadros agudos, en particular al síndrome de Löfgren, lo que es coherente con su frecuencia en España.

Por otro lado, en cuanto a los síntomas más frecuentes, los presentes en el síndrome de Löfgren se vieron seguidos por la tos no productiva y la disnea, coincidiendo con el predominio de la afectación intratorácica sobre las demás, mientras que la afectación cutánea específica fue hallada únicamente en uno de los casos. La afectación global en los pacientes analizados en el trabajo ha resultado ser muy variada.

En la mayor parte de los casos el tiempo transcurrido desde la primera atención médica hasta el diagnóstico fue corto, a excepción de aquellos que se presentaron en forma de cuadros adenopáticos o fiebre de origen desconocido, que fueron los que más dificultad diagnóstica entrañaron.

En cuanto al diagnóstico, la sensibilidad de la PCR, la VSG, la ferritina y el proteinograma no parece ser muy alta, y no está clara su indicación en el manejo diagnóstico.

El manejo diagnóstico llevado a cabo en el H.U. Basurto fue correcto en su conjunto, pudiendo, en base a la bibliografía consultada, ser ligeramente mejorable en los aspectos relativos a la realización de la prueba de la tuberculina, las pruebas de calcio en sangre y en orina, la demostración histopatológica de la enfermedad y el análisis del BAL.

Sin embargo, es importante hacer hincapié en la carencia de valor de la biopsia del eritema nodoso de cara al diagnóstico de sarcoidosis.

Por otro lado, sería interesante valorar cuidadosamente en qué situaciones clínicas puede resultar de utilidad la gammagrafía con galio<sup>67</sup>.

En último lugar en lo que al manejo desarrollado en el H.U. Basurto se refiere, es necesario remarcar la importancia de la realización de pruebas de función respiratoria y la valoración oftalmológica en la evaluación inicial de pacientes diagnosticados de sarcoidosis, así como el valor de las pruebas de función respiratoria en el seguimiento de los mismos, que constituyen aspectos con amplio margen de mejora de la actitud hospitalaria.

Por último y no por ello menos importante, es vital interpretar los resultados y las conclusiones de este trabajo con cautela, teniendo en cuenta el método utilizado y las limitaciones que supone.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Rozman C, Cardellacha F. Farreras – Rozman: Medicina interna. 18ª ed. Madrid: Elsevier España; 2016
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo, editors. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 19ª ed. México, D.F.: McGraw Hill Interamericana; 2016.
3. Fontenot A, King TE. Flahery KR, Nicholson A, Hollingsworth H, editors. Pathology and pathogenesis of sarcoidosis. [Internet]. Uptodate.com. 2018 [cited 6 February 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-pathogenesis-of-sarcoidosis?search=pathology%20and%20pathogenesis%20of%20sarcoidosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-pathogenesis-of-sarcoidosis?search=pathology%20and%20pathogenesis%20of%20sarcoidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, et al. HLA-DRB1\*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. Am J Hum Genet 2003; 73:720.

5. Martinetti M, Tinelli C, Kolek V, et al. "The sarcoidosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:557.
6. Mehra NK, Bovornkitti S. HLA and sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5:87.
7. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1601.
8. Mañá J. Diagnóstico y tratamiento de la sarcoidosis. *JANO*. 2007;1.650:25-29.
9. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H, editors. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 6 February 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis?search=clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20pulmonar%20sarcoidosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~124&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis?search=clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20pulmonar%20sarcoidosis&source=search_result&selectedTitle=1~124&usage_type=default&display_rank=1)
10. Baughman, RP, Teirsten AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885.
11. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H, editors. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 6 February 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/extrapulmonary-manifestations-of-sarcoidosis?search=extrapulmonary%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20pulmonar%20sarcoidosis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/extrapulmonary-manifestations-of-sarcoidosis?search=extrapulmonary%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20pulmonar%20sarcoidosis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)
12. Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 13:713.
13. Prystowsky S, Sanchez M, Callen J, Ofori AO, editors. Cutaneous manifestations of sarcoidosis. [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 6 February 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-manifestations-of-sarcoidosis?search=cutaneous%20manifestations%20of%20sarcoidosis&sour>

[ce=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](#)

14. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. *Chest* 2009; 136:583.
15. Roberts SD, Mirowski GW, Wilkes D, et al. Sarcoidosis. Part II: extrapulmonary and systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:628.
16. Lynch PJ, Sams WM Jr. Principles and practice of dermatology, Churchill Livingstone Inc., New York 1996.
17. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13:840.
18. Evans M, Sharma O, LaBree L, et al. Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis. *Ophthalmology* 2007; 114:325.
19. Birnbaum AD, French DD, Mirsaeidi M, Wehrli S. Sarcoidosis in the national veteran population: association of ocular inflammation and mortality. *Ophthalmology* 2015; 122:934.
20. Herbolt CP, Rao NA, Mochizuki M, members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17:160.
21. Berman JS, Govender P, Flaherty KR, King TE, Feldman M, Hollingsworth, editors. Gastrointestinal and hepatic sarcoidosis. [Internet]. Uptodate.com. 2018 [cited 6 February 2018]. Available from:  
[https://www.uptodate.com/contents/gastrointestinal-and-hepatic-sarcoidosis?search=gastrointestinal%20and%20hepatic%20manifestations%20of%20sarcoidosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/gastrointestinal-and-hepatic-sarcoidosis?search=gastrointestinal%20and%20hepatic%20manifestations%20of%20sarcoidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
22. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3184.
23. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:83.

24. Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, et al. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest* 2011; 139:144.
25. Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, et al. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:1272
26. Russi EW, Bansky G, Pfaltz M, et al. Budd-Chiari syndrome in sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:71.
27. Cremers JP, Drent M, Baughman RP, et al. Therapeutic approach of hepatic sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18:472.
28. Müller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152:1179.
29. Warshauer DM, Lee JK. Imaging manifestations of abdominal sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:15.
30. Franco-Vicario R, Montero-Aparicio E, Montero-Gato V, Mañá J. Anemia aplásica como forma de comienzo de la sarcoidosis pulmonar. *Med Clin*. 2006;126:137
31. Stern BJ, Aminoff MJ, King TE, Wilterdink JL, editors. Neurologic sarcoidosis. [Internet]. Uptodate.com. 2015 [cited 6 February 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/neurologic-sarcoidosis?search=neurologic%20%20sarcoidosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~30&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/neurologic-sarcoidosis?search=neurologic%20%20sarcoidosis&source=search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=default&display_rank=1)
32. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:297.
33. Bihan H, Christozova V, Dumas JL, et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:259.
34. Sequeira W, Aggarwal R, Schur PH, Romain PL, editors. Sarcoid arthropathy. [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 6 February 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/sarcoid-arthritis?search=SARCOID%20ARTHROPATY&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sarcoid-arthritis?search=SARCOID%20ARTHROPATY&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

35. Blankstein R, Stewart GC, Calkins H, McKenna WJ, Yeon SB, editors. Clinical manifestations and diagnosis of cardiac sarcoidosis. [Internet]. Uptodate.com. 2018 [cited 6 February 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cardiac-sarcoidosis?search=cardiac%20sarcoidosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~49&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cardiac-sarcoidosis?search=cardiac%20sarcoidosis&source=search_result&selectedTitle=1~49&usage_type=default&display_rank=1)
36. Yigla M, Badarna-Abu-Ria N, Tov N, et al. Sarcoidosis in northern Israel; clinical characteristics of 120 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19:220.
37. Murialdo G, Tamagno G. Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:650.
38. Vailati A, Marena C, Aristia L, et al. Sarcoidosis of the thyroid: report of a case and a review of the literature. *Sarcoidosis* 1993; 10:66.
39. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736.
40. Yanardağ H, Pamuk GE, Karayel T, Demirci S. Bone marrow involvement in sarcoidosis: an analysis of 50 bone marrow samples. *Haematologia (Budap)* 2002; 32:419.
41. Renston JP, Goldman ES, Hsu RM, Tomashefski JF Jr. Peripheral blood eosinophilia in association with sarcoidosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:586.
42. Spagnolo P, Cullinan P, duBois RM. Sarcoidosis. In: *Interstitial Lung Disease*, 5th, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), People's Medical Publishing House, Shelton, CT 2011. p.433.
43. Lower EE, Smith JT, Martelo OJ, Baughman RP. The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5:51.
44. Marcellis RG, Lenssen AF, Elfferich MD, et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38:628.



45. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1989; 26 ( Pt 1):13.
46. Gungor S, Ozseker F, Yalcinsoy M, et al. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis. *Int Immunopharmacol* 2015; 25:174.
47. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014; 11:1305.
48. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008; 133:1426.
49. Freeman AM, Curran-Everett D, Weinberger HD, et al. Predictors of cardiac sarcoidosis using commonly available cardiac studies. *Am J Cardiol* 2013; 112:280.
50. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10:1437.
51. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>.
52. Frank E Harrell Jr, with contributions from Charles Dupont and many others. (2017). Hmisc: Harrell Miscellaneous. R package version 4.0-3. <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>
53. Gregory R. Warnes, Ben Bolker, Thomas Lumley, Randall C Johnson. Contributions from Randall C. Johnson are Copyright SAIC-Frederick, Inc. Funded by the Intramural Research Program, of the NIH, National Cancer Institute and Center for Cancer Research under NCI Contract NO1-CO-12400. (2015). gmodels: Various R Programming Tools for Model Fitting. R package version 2.16.2. <https://CRAN.R-project.org/package=gmodel>
54. Venables W. N. & Ripley, B. D. (2002) *Modern Applied Statistics with S*. Fourth Edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0

## 7. ANEXOS

**Tabla 3. Causas posibles de niveles de ECA elevados en suero.**

Asbestosis	Enfermedad de Hodgkin
Beriliosis	Hipertiroidismo
Cáncer de pulmón	Lepra
Cirrosis biliar primaria	Neumonitis por hipersensibilidad
Coccidiomicosis	Sarcoidosis
Diabetes Mellitus	Silicosis
Enfermedad de Gaucher	Tuberculosis

## 8. RECONOCIMIENTOS

En primer lugar, al profesor Ricardo Franco Vicario, que me ha ido guiando con sus buenos consejos cuando he tenido dudas sobre cómo proceder en el trabajo.

En segundo lugar, al profesor Luis Cubas, por su inestimable ayuda para la realización del análisis estadístico de los datos del estudio.

En tercer lugar, a Elena Gutiérrez, del servicio de documentación clínica, por facilitarme los datos relativos a los episodios diagnósticos necesarios para llevar a cabo el estudio.

En cuarto lugar, a Maite Rodríguez, de la biblioteca del Hospital Universitario de Basurto, por haberse mostrado disponible siempre que he necesitado su ayuda.

En quinto lugar, al doctor Robert. P. Baughman y a la American Thoracic Society, por haberme facilitado el acceso a su estudio y permitirme reproducir parte de su contenido en este trabajo.

Y por último, pero no por ello menos importante, a mi familia, que tanto me ha apoyado a lo largo de estos años.