




Sarcoidosis: una actualización de la enfermedad multisistémica

Sarcoidosis: an update on multisystem disease


¹Dr. Gastón Gómez Chaves

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-4051-3268>

²Dra. Sofía Rojas Jiménez

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4304-8392>

Recibido
17/04/2022

Corregido
21/04/2022

Aceptado
05/05/2022

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida que puede afectar pacientes de ambos sexos, de todas las edades y razas. Tiene un pico de incidencia en la tercera y cuarta década de vida. La fisiopatología de la enfermedad se basa en la exposición a antígenos ambientales en un paciente con predisposición genética, lo cual le genera una respuesta inflamatoria granulomatosa. Su presentación clínica cubre una amplia gama de manifestaciones, desde una afectación leve y limitada hasta daño a multiorgánico y muerte. Clásicamente, el órgano más afectado es el pulmón, sin embargo, también llega a afectar órganos como la piel, el ojo, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos periféricos y el sistema nervioso central. El diagnóstico es basado en la clínica del paciente, que debe ser asociada a imágenes radiológicas y biopsia de tejido u órgano afectado, donde histológicamente se observan de forma típica granulomas no caseificantes asociados a células gigantes. El tratamiento es individualizado para la necesidad del paciente. Se puede dar un manejo expectante esperando resolución espontánea o manejo farmacológico con corticoesteroides.

PALABRAS CLAVE: sarcoidosis, granulomas, pulmón, corticoides, linfadenopatía.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology that can affect patients of both sexes, of all ages and races. It has a peak incidence in the third and fourth decades of life. The pathophysiology of the disease is based on exposure to specific environmental antigens in a patient with a genetic predisposition, generating a granulomatous inflammatory response. The clinical presentation covers a wide range of manifestations, from mild and limited involvement to multi organ damage and death. The most affected organ is the lung, however it

also affects organs such as the skin, the eye, the liver, the spleen, the peripheral lymph nodes and the central nervous system. Diagnosis is based on the patient's symptoms, which must be associated with radiological images and biopsy of the affected tissue or organ, where non caseating granulomas associated with giant cells are typically observed histologically. Treatment is based on the patient's need; expectant management can be given waiting for spontaneous resolution or pharmacological management with corticosteroids.

KEY WORDS: sarcoidosis, granulomas, lung, corticoids, lymphadenopathy.

¹Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED17401](#). Correo: gaston.goch@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED17304](#). Correo: jsafir90@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica, con manifestaciones clínicas inespecíficas, de etiología no establecida (1). Se caracteriza por producir una inflamación granulomatosa no caseificante de los órganos afectados, que se desarrolla en individuos con predisposición genética desencadenada por la exposición a antígenos no bien identificados (2). La presentación clínica más frecuente es la enfermedad pulmonar, que además puede coexistir con manifestaciones extratorácicas como compromiso ocular, cutáneo, hepático, cardíaco, esplénico, de nódulos linfáticos y del sistema nervioso central (1,2).

Esta entidad patológica fue descrita por primera vez en 1869 por Jonathan Hutchinson en un paciente con placas violáceas distribuidas en extremidades inferiores y superiores, descritas como “psoriasis papilar lívida”. Un segundo caso, de una paciente con lesiones cutáneas eritematosas elevadas localizadas en cara y antebrazos, fue descrito por Hutchinson como “padecimiento de Mortimer” (3).

Ernest Besnier describió en 1889 el término “lupus pernio” en un paciente con edema violáceo en falanges, oídos y nariz. Diez años después, Caesar Boeck hizo la

descripción de múltiples sarcoides benignos en la piel, y posteriormente presentó un caso en el que se demostró compromiso oftálmico, glandular y nervios craneales, llegando a la primera asociación de la sarcoidosis con compromiso multisistémico (1,3). Finalmente, en 1946, Sven Löfgren describe el síndrome de Löfgren como fiebre, linfadenopatía hilar bilateral, poliartritis y eritema nodoso (3).

Aunque la sarcoidosis es conocida desde hace muchos años, sigue siendo una enfermedad de etiología no establecida, considerándose como base fisiopatológica una reacción inmunitaria desmedida ante antígenos no establecidos en individuos con predisposición genética (2). Debido a la heterogeneidad de su presentación clínica, el diagnóstico de la sarcoidosis continúa siendo un reto clínico y las opciones terapéuticas se deben individualizar dependiendo de la intensidad de los síntomas y el compromiso orgánico (1).

En esta revisión se hace una recopilación de la información más actualizada de la sarcoidosis con respecto a su epidemiología, etiología, mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica, diagnóstico y opciones terapéuticas, con el objetivo brindar material actualizado a todos los profesionales de la salud, de una patología poco frecuente pero que, de no ser sospechada en un tiempo

prudente, puede llegar a tener complicaciones mortales.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de este artículo, se consultaron diversas bases de datos, tales como Google Scholar, Pubmed, UptoDate y SciELO. La búsqueda realizada fue con los criterios: "sarcoidosis", "manifestaciones clínicas de la enfermedad de sarcoidosis" y "diagnóstico y tratamiento en sarcoidosis". Los criterios de inclusión utilizados fueron: artículos en idioma español o inglés, que fueran artículos de revisión, metaanálisis o revisiones sistemáticas con información actualizada. De los artículos obtenidos se excluyeron aquellos que no contenían información valiosa y actualizada que respondiera al objetivo de la presente revisión. Posterior a la exclusión se obtuvieron 21 artículos que cumplen con los requisitos propuestos.

EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis es una enfermedad de distribución global que afecta a personas de ambos sexos, de todas las edades y todas las etnias. Los datos epidemiológicos varían ampliamente debido al número de casos asintomáticos y a la diferencia en la incidencia de la enfermedad en diferentes grupos étnicos, debido a la interacción entre la susceptibilidad genética y los factores ambientales y socioeconómicos (4).

La incidencia varía entre 3-10/100000 habitantes en poblaciones escandinavas, y 35-80/100000 habitantes en poblaciones afrodescendientes. Se estima una prevalencia global promedio en 12.5/100000, con mayor incidencia en regiones de Europa y Estados Unidos,

mientras que las menores incidencias se reportan en poblaciones asiáticas (5).

La sarcoidosis se presenta en personas de ambos sexos, con una proporción entre mujeres y hombres de 1:20:1:75 (6). Es diagnosticada en 70% de los casos entre los 25 y 45 años de edad, sin embargo, se ha observado un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años en Europa y Japón (6).

En los últimos años se ha reportado un aumento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad, especialmente en casos leves que no necesitan tratamiento, que se atribuye a un aumento en los procedimientos diagnósticos (7).

La mortalidad de los pacientes con sarcoidosis se estima entre 1-7%, y varía según el sistema de salud, la severidad y el compromiso orgánico de la enfermedad, la edad, la raza y el género. Entre las causas de muerte de pacientes con sarcoidosis se encuentran: falla respiratoria, siendo la más común; causas cardíacas, neurológicas, hepáticas y edad avanzada. La tasa de mortalidad general en pacientes con sarcoidosis es 1,64 veces mayor que en la población general, y su esperanza de vida es dos años menor (5).

ETIOLOGÍA

La sarcoidosis es una patología de etiología desconocida, su desarrollo se basa en la exposición a antígenos específicos en individuos con susceptibilidad genética que produce una reacción inflamatoria granulomatosa no necrotizante (1). La sarcoidosis es una enfermedad poligénica en la que no se ha aislado un gen responsable de su desarrollo, sin embargo, se han identificado alteraciones en alelos HLA clase II y múltiples genes no HLS como

factores de riesgo (2,8). La agregación familiar también se ha identificado como un factor de riesgo, aumentando el riesgo de desarrollo de la enfermedad en 2-4 veces con un familiar con historia de sarcoidosis; y aumentando con el número de familiares afectados (8).

A diferencia de otras condiciones granulomatosas, los factores ambientales relacionados con el desarrollo de sarcoidosis no están completamente identificados. Se han relacionado varios agentes que pueden desencadenar una reacción inflamatoria granulomatosa en la sarcoidosis por diferentes mecanismos fisiopatológicos (8,9). Entre los potenciales factores ambientales que podrían desencadenar sarcoidosis se encuentran (9):

- Agentes infecciosos: *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia*, otras micobacterias y hongos.
- Agentes no infecciosos: inhalación de aerosoles orgánicos, especialmente durante la primavera; exposición laboral a aerosoles inorgánicos, exposición a productos de combustión, y habitar en zonas geográficas nórdicas con disminución a la exposición de luz solar.

Con respecto a la exposición laboral, la inhalación de aerosoles inorgánicos, como en la industria de metalurgia, construcción, tóner de fotocopiadoras y agricultura, aumentan el riesgo de sarcoidosis (2,9). Otras ocupaciones que se han relacionado con aumento del riesgo para sarcoidosis son trabajadores con exposición a polvo de sílice y bomberos, demostrado por el aumento de casos en personas expuestas al desastre del Centro Mundial de Comercio en el 2001 (8).

FISIOPATOLOGÍA

La sarcoidosis es una enfermedad con una fisiopatología compleja, que se desarrolla en individuos con predisposición genética tras la exposición a un agente ambiental. La interacción entre estos dos componentes desencadena una reacción inflamatoria granulomatosa mediante la interacción de células presentadoras de antígenos y células T, por la vía del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (10). Posterior a la presentación de antígeno, la célula T desencadena una cascada de producción de citoquinas que incluye factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ) e interleucina 2 (IL-2), lo que estimula una reacción inflamatoria que resulta en la formación del granuloma (5,11).

Los macrófagos y las células dendríticas además funcionan mediante receptores tipo Toll -2 (TLR-2), que transportan los antígenos a nódulos linfáticos donde se diferencian y se produce expresión clonal de células T auxiliares Th1 y Th17 (5, 11). Es por este mecanismo que la sarcoidosis se considera una enfermedad mediada por células T1 auxiliares. La estimulación continua provoca una acumulación de células T alrededor del granuloma (11).

Los macrófagos activados estimulan la diferenciación de macrófagos tisulares en células epitelioides y células gigantes multinucleadas, y células NK (natural killers) a través de la producción de IFN- γ (5). El granuloma formado tiene un núcleo compuesto por macrófagos, rodeado por células CD4+T y algunas CD8+T (10).

El granuloma tiene dos posibles desenlaces en su evolución natural. En el primer caso, puede resolver en los próximos 2-5 años sin necesidad de tratamiento sistémico, lo que ocurre en la mitad de los casos. El segundo

posible escenario es la persistencia del granuloma con empeoramiento de la reacción inflamatoria y formación de fibrosis (5).

La lesión histológica típica de la sarcoidosis es el granuloma epitelioides no caseificante. Este presenta un cúmulo de células epitelioides, con un halo de linfocitos T CD4 circundantes. La fusión de los macrófagos forma células gigantes multinucleadas que se pueden observar en el análisis histopatológico, además de fibroblastos que tienden a aumentar la síntesis de colágeno con fibrosis de la lesión. Adicionalmente, se pueden observar cuerpos de Schaumann, que son depósitos laminados de calcio, e inclusiones estrelladas en las células gigantes llamadas cuerpos asteroides (2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sarcoidosis tiene una presentación clínica muy variable, que depende del órgano afectado y la severidad del compromiso. Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos, como tos, molestias en el pecho, disnea y febrícula. La presencia de síntomas constitucionales como astenia, pérdida involuntaria de peso y sudoración nocturna es frecuente (1,2). La sarcoidosis se conoce como el gran imitador, por lo que es crucial la historia de exposición a antígenos para excluir otras condiciones granulomatosas (10). La presentación aguda más frecuente de la enfermedad se conoce como síndrome de Löfgren, y consiste en adenopatías hiliares bilaterales, poliartritis y eritema nodoso. Esta triada está presente en 60% de los casos al momento del diagnóstico y cursa con fiebre de bajo grado y astenia, y en algunas ocasiones se acompaña de uveítis anterior, parálisis facial o lesiones cutáneas (1,2).

Este cuadro tiene un pronóstico excelente en la mayoría de casos (1, 10). Una manifestación clínica de menor incidencia es el síndrome de Heerfordt que consiste en parálisis facial periférica, tumefacción parotídea y uveítis anterior, que también tiene un buen pronóstico (2).

Los individuos con sarcoidosis subaguda presentan síntomas inespecíficos, como fiebre, pérdida de peso, artralgias, y linfadenopatías periféricas; mientras que los pacientes con sarcoidosis crónica presentan compromiso pulmonar persistente de aparición insidiosa y alto nivel de variabilidad individual (1).

El compromiso orgánico tiene diferentes prevalencias, siendo el pulmón el órgano afectado con mayor frecuencia, hasta en 90% de los casos. Otros sistemas afectados son: cardíaco (20-27%), endocrino y exocrino (20-50%), ocular (40%), cutáneo (20-30%), nódulos linfáticos (20%), hepático y esplénico (18%), óseo (1-13%), sistema nervioso (10%) y renal (5%) (1).

Sarcoidosis pulmonar

La sarcoidosis pulmonar tiene una presentación clínica variable, que incluye pacientes asintomáticos con detección de anomalías en la radiografía de tórax realizada como parte de estudios de rutina. La sintomatología suele constar de síntomas crónicos inespecíficos, como tos, disnea de esfuerzo y fatiga (10,12).

Los hallazgos patológicos para la radiografía de tórax se clasifican según la escala de Scadding en grados del 0 al IV; y es común encontrar linfadenopatías hiliares bilaterales o mediastinales, y nódulos pulmonares en la tomografía de tórax (8). Las técnicas de broncoscopia tienen el mayor rendimiento

diagnóstico por la accesibilidad para toma de muestras biológicas y estudios patológicos (12).

Sarcoidosis cutánea

La sarcoidosis cutánea representa una de las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis extrapulmonar más comunes, y sus signos y síntomas se desarrollan antes o en el momento del diagnóstico en el 80% de los pacientes (10,13). Los hallazgos se pueden clasificar en específicos o inespecíficos, dependiendo de la presencia o ausencia de granuloma sarcoideo a la examinación histológica (13). Entre las manifestaciones específicas se encuentran (2,13):

- Pápulas y nódulos numerosos, firmes, típicamente no descamativos, menores a 1cm, de coloración variable, distribuidos en la cara típicamente.
- Placas ovaladas o anulares, bien delimitadas, firmes y descamativas en ocasiones. Presentan coloración variable y se localizan en tronco, glúteos, hombros y extremidades superiores.
- Lupus pernio que consta de lesiones eritemato-violáceas induradas y telangiectasias en la nariz, mejillas y orejas, que pueden producir desfiguración de la estructura facial y asociarse a sarcoidosis en senos paranasales.
- Lesiones inflamatorias en tatuajes o cicatrices antiguas.

Entre las manifestaciones inespecíficas se encuentra (10,13):

- El eritema nodoso presente en el síndrome de Löfgren ya que no presenta granulomas en los hallazgos patológicos.

Sarcoidosis ocular

La sarcoidosis ocular afecta cualquier estructura ocular o periocular, y se presenta en un tercio de los pacientes con sarcoidosis, con mayor frecuencia en pacientes afrodescendientes del sexo femenino (2,10). Los hallazgos más frecuentes son uveítis, ojo seco y nódulos conjuntivales, y se clasifican en uveítics y no uveítics (2). Los síntomas varían entre dolor ocular agudo, eritema, fotofobia y aumento de lagrimeo. Ante la sospecha clínica se debe derivar a valoración oftalmológica urgente por posible deterioro irreversible de la visión (10).

Sarcoidosis cardíaca

Los pacientes con sarcoidosis cardíaca pueden tener compromiso extracardiaco mínimo, o enfermedad torácica asintomática. Los síntomas dependen de la localización y la extensión de los granulomas. Su manifestación clínica más frecuente son alteraciones de la conducción, como arritmias ventriculares y bloqueos atrio-ventriculares, y miocardiopatías, que pueden producir insuficiencia cardíaca congestiva (14). Se detecta clínicamente en 5% de los pacientes, pero se ha encontrado evidencia de compromiso cardíaco hasta en 40% de las autopsias (10).

Neurosarcoidosis

La neurosarcoidosis se presenta en 5-16% de los pacientes, y la gran mayoría de casos

también tienen compromiso de otros órganos. Los nervios craneales y espinales son las estructuras afectadas con mayor frecuencia; además, la formación de granulomas en el parénquima cerebral puede presentarse clínicamente con cefalea, trastornos cognitivos o del comportamiento y convulsiones (2,10). El diagnóstico definitivo se hace después de la exclusión de otras etiologías, con clínica sugestiva de neurosarcoidosis, histopatología del sistema nervioso central, y con respuesta positiva a inmunoterapia por más de un año en ausencia de confirmación patológica (10).

DIAGNÓSTICO

La sarcoidosis es considerada una enfermedad de difícil diagnóstico por su naturaleza multisistémica y su etiología no identificada, por lo que en ocasiones tiende a verse retrasada por sus mismas características (1,15).

El diagnóstico se debe sospechar en pacientes jóvenes o adultos de mediana edad que se presentan con tos persistente, disnea o síntomas constitucionales. Es importante recordar que el cuadro clínico se debe reforzar con pruebas radiológicas y se realiza la confirmación con el estudio histológico de la biopsia de pulmón o de otro órgano afectado (16,17). Al ingreso de un paciente con sospecha de sarcoidosis se realizan múltiples pruebas diagnósticas, por ejemplo:

- Examen oftalmológico de rutina donde, en caso de haber enfermedad, se pueden observar granulomas orbitales.
- Hemograma. En dicho examen es común observar linfopenia.

- Pruebas de función renal. En la mayoría de los casos de sarcoidosis se observan altos niveles de calcio, urea y creatinina.
- Examen general de orina, en el que es frecuente que se observe hipercalciuria.

En general, en la evaluación inicia con el examen físico se pueden encontrar signos y síntomas como la fiebre, la fatiga, pérdida de peso y eritema nodoso; de ser así, se evalúa con estudios radiológicos y se realizan pruebas complementarias, donde, de encontrarse alguna anomalía, se debe realizar biopsia del tejido afectado en busca de granulomas (1).

En el caso de los estudios de imagen, en la radiografía simple de tórax se puede observar afectación pulmonar con un patrón clásico que consiste en linfadenopatías hiliares bilaterales simétricas y con adenopatías paratraqueales derechas (también conocido como la triada de Garland) (1,16).

Por medio de la radiografía de tórax, se puede realizar un estadiaje que se correlaciona inversamente con la probabilidad de resolución espontánea (17). La escala se presenta con estadios del 0 al 4, e indica lo siguiente:

- Estadio 0: es una radiografía de tórax normal.
- Estadio I: se observan linfadenopatías hiliares bilaterales. En este panorama se considera que el porcentaje de resolución espontánea es del 55% al 90%, y se debe dar seguimiento cada 6 meses. Si después de un tiempo el paciente persiste estable, el seguimiento puede pasar a ser anual.

- Estadio II: se observan en la radiografía de tórax, además de las linfadenopatías hiliares bilaterales, infiltrados pulmonares. En este estadio, la resolución espontánea es del 40-70%. El seguimiento de estos pacientes debe ser trimestral o semestral y mantenerse de forma indefinida.
- Estadio III: se observan infiltrados pulmonares, sin embargo, no hay linfadenopatías hiliares. Para estos pacientes, el porcentaje de resolución espontánea es del 10-20%, y su seguimiento es indefinido cada tres meses.
- Estadio IV: hay datos de fibrosis pulmonar. Al ser el estadio más complicado de la enfermedad, su porcentaje de resolución es del 0-5%, y su seguimiento es cada tres meses de forma indefinida (17).

Por otro lado, la tomografía con emisión de positrones 18F-FDG es sumamente sensible para la detección de afectación cardiaca o pulmonar, sin embargo, al igual que la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, son métodos radiológicos muy útiles para la detección y la evaluación de los pacientes con sarcoidosis, pero entre ellos no se considera que alguno tenga mejor sensibilidad o especificidad y, por ende, ninguno en específico se considera el estándar de oro (1).

Actualmente, no hay biomarcadores sensibles que ayuden a confirmar el diagnóstico de sarcoidosis, sin embargo, se ha observado que la enzima convertidora de angiotensina se muestra elevada en plasma en el 75% de los pacientes con diagnóstico de sarcoidosis pero sin tratamiento (17).

Debido a que los órganos más afectados son los pulmones y los linfáticos intratorácicos, la broncoscopia flexible es un método muy útil y con bajo riesgo de complicaciones para la toma de biopsia (17). Histológicamente, se describe una acumulación de linfocitos T, fagocitos mononucleares, y es sumamente característico que se encuentren granulomas no caseificantes asociados con células gigantes multinucleadas (18).

TRATAMIENTO

El tratamiento en sarcoidosis se debe decidir con base en la condición del paciente. Existe la posibilidad de darle tratamiento farmacológico o no. La decisión se toma según el desarrollo de síntomas específicos y de la evidencia de progresión (16).

Para pacientes asintomáticos en estadio I o II, la farmacoterapia no está indicada (17). Pero, en los casos que exista enfermedad ocular, cardiaca o del sistema nervioso central, se debe iniciar tratamiento farmacológico. De existir únicamente enfermedad pulmonar, se inicia tratamiento en caso de haber datos de disnea o encontrarse un deterioro significativo en las pruebas de función pulmonar o en las imágenes radiológicas (2,16).

Es importante tomar en cuenta que las estrategias terapéuticas van dirigidas al buen estado psicológico, emocional y físico (1).

En los pacientes con los cuales se decide no dar manejo farmacológico, se mantienen controles y evaluaciones periódicas, ya que existe la posibilidad de resolución espontánea. Por su parte, en caso de ser necesaria la terapia farmacológica, como regla general, la primera línea de tratamiento son los corticoesteroides, ya que se ha observado que proveen un adecuado alivio

sintomático y ayudan a revertir la disfunción orgánica. Como elección es la prednisolona, en una dosis de 0,5 a 0,75 mg/kg/día por cuatro semanas, y se reduce en 10mg cada cuatro semanas según sea la respuesta a la enfermedad, y en un tiempo aproximado de 6-12 meses, con el fin de cumplir la mínima dosis efectiva (1,18).

Para aquellos pacientes con intolerancia o efectos adversos graves a los esteroides, se utiliza la segunda línea de tratamiento con fármacos inmunomoduladores, como lo son el metotrexate, azatioprina, micofenolato o la hidroxicloroquina. Estos fármacos son útiles para el alivio sintomático, mas no son tan efectivos como los corticoesteroides (1).

Como tercera línea de tratamiento están los fármacos biológicos tales como infliximab y adalimumab, que han sido muy útiles en el manejo de sarcoidosis crónica refractaria a tratamiento de primera y segunda línea (1,19).

Se ha visto que diferentes citoquinas tienen un rol fundamental en la inmunopatogénesis de la sarcoidosis, debido a esto, los anticuerpos monoclonales anti-citoquinas tienen una forma directa de modular la enfermedad generando enlentecimiento en la progresión de esta. De igual forma, se ha visto que el TNF- α tiene un rol importante en la formación de granulomas, los cuales son típicos de la enfermedad, por lo que fármacos anti TNF, como el infliximab o adalimumab, han demostrado grandes beneficios en la progresión de la enfermedad (1,19).

COMPLICACIONES

La sarcoidosis puede llegar a ser una causa de enfermedad inflamatoria sistémica que llegue a requerir el manejo en una unidad de cuidados intensivos, razón por la que asocia

alto porcentaje de morbimortalidad en sus presentaciones moderadas y graves (20).

Lo más comúnmente afectados son los pulmones. Esta patología se asocia con enfermedad pulmonar intersticial, lo cual, en la mayoría de los casos, cursa de forma asintomática, por esta razón es común el desarrollo de enfermedad fibrótica pulmonar que conlleva el desarrollo de bronquiectasias y distorsión de la anatomía normal del pulmón, ambas situaciones predisponiendo al fallo respiratorio agudo (20).

Otras complicaciones que se asocian con sarcoidosis son la hemoptisis, el embolismo pulmonar, la hipertensión pulmonar y, en caso de verse afectado, el corazón, mediante fallo cardíaco y trastornos del ritmo (20).

La mayoría de los pacientes con enfermedad aguda quedan sin secuelas y responden adecuadamente al tratamiento, sin embargo, en la enfermedad moderada o grave se dice que el 50% quedará con cierto grado de disfunción orgánica permanente, y el 10-15% fallecerá como consecuencia directa de la enfermedad. La mortalidad se debe principalmente a la fibrosis pulmonar y a la hipertensión pulmonar asociada a afectación cardíaca; sin embargo, en recientes estudios se dice que la mortalidad general para la sarcoidosis es de un 5% o menos (2,16,17).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis incluye neoplasias, infecciones y otros procesos granulomatosos (16). En el caso de las causas infecciosas, se consideran tanto bacterianas como fúngicas. Es importante considerar las enfermedades granulomatosas, donde principalmente destaca la tuberculosis, que es una

enfermedad multisistémica que afecta pulmón, nódulos linfáticos, piel, hígado y médula ósea, y su diagnóstico es por medio de cultivo (21).

En otras causas infecciosas, destacan las infecciones bacterianas, donde se consideran las micobacterias no tuberculosas, la neumonía por aspiración, la brucelosis, y otras afecciones producidas por bacterias como: *Mycobacterium leprae*, *Francisella tularensis* y *Bartonella henselae* (21).

Las infecciones por hongos son importantes de considerar y de descartar. La mayoría de estas se diagnostican por medio de cultivo y las principales son las causadas por *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Cryptococcus* (21).

En las causas no infecciosas es importante considerar la malignidad, donde el diagnóstico diferencial principal es con el linfoma; sin embargo, también el tumor de células germinales y la granulomatosis linfomatoide se deben tomar en consideración para estudios de extensión, con el fin de descartar el diagnóstico (16,21). Las disfunciones inmunes son parte de los diagnósticos diferenciales a considerar, entre ellos las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), sobre todo la granulomatosis con poliangeitis; son un diferencial obligado, pues inducen necrosis sin caseificación, compromiso pulmonar, ocular y de otros órganos, donde la presencia de vasculitis en la biopsia será una de las formas de diferenciarlo (15,21).

CONCLUSIÓN

La sarcoidosis sigue siendo, con el paso de los años, una enfermedad desafiante, ya que, pese a los múltiples estudios y avances

tecnológicos, no se ha logrado determinar una etiología clara. Se ha propuesto como fundamento fisiopatológico una reacción inflamatoria secundaria a interacción antígeno-huésped, con un importante componente genético en el desarrollo de la enfermedad. La presentación clínica tiene amplia variabilidad, lo que dificulta su diagnóstico precoz, y supone un reto para el personal de salud, ya que en ocasiones las lesiones desarrolladas representan alta morbi-mortalidad para el paciente.

Pese que las pautas para su diagnóstico están claras y establecidas, este, en ocasiones, se retrasa, ya que la presentación es variable entre pacientes, y se deben realizar múltiples estudios para poder descartar cualquier otra afección que tenga una presentación similar. Una vez determinado el diagnóstico, se debe establecer el paso a seguir en cuanto al manejo, ya que depende de la condición, las comorbilidades y la evolución de la enfermedad que presente el paciente. Un enfoque multidisciplinario sigue siendo el mejor abordaje para pacientes con sarcoidosis; y aunque los esteroides forman parte del pilar de su manejo, se debe impulsar el desarrollo de tratamiento farmacológico dirigido y específico con mejores perfiles de tolerabilidad como opciones terapéuticas futuras.

Los autores no declaran tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin J-O. Sarcoidosis: Causes, diagnosis, clinical features, and treatments. J Clin Med [Internet]. 2020;9(4):1081. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9041081>

2. Albarrán F, Pérez AA, Gómez AP, Soto MÁ-M. Sarcoidosis. *Medicine* [Internet]. 2021;13(32):1824-36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221001141>
3. Spagnolo P. Sarcoidosis: A critical review of history and milestones. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2015 [cited Apr 10, 2022];49(1):1-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737246/>
4. Innabi A, Alzghoul BN, Kalra S, Al-Hakim T, Buchanan M, Shivas T, et al. Sarcoidosis among US Hispanics in a nationwide registry. *Respir Med* [Internet]. 2021;190(106682):106682. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106682>
5. Obi ON, Baughman R. Sarcoidosis. In: Janes S, ed. by. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Elsevier; 2021. p. 381-431.
6. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* [Internet]. 2014 [citado 02 de mayo, 2022];383(9923):1155-67. Disponible a partir de: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60680-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60680-7/fulltext)
7. Sikjær MG, Hilberg O, Ibsen R, Løkke A. Sarcoidosis: A nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up. *Respir Med* [Internet]. 2021;187(106548):106548. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106548>
8. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 [citado 11 de abril, 2022];5(1):45. Disponible a partir de: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0096-x>
9. Judson MA. Environmental risk factors for sarcoidosis. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cited Apr 11, 2022];11:1340. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676081/>
10. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019;103(3):527-34. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.011>
11. Beijer E, Veltkamp M, Meek B, Moller DR. Etiology and immunopathogenesis of sarcoidosis: Novel insights. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 [cited Apr 11, 2022];38(4):404-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750457/>
12. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018;6(5):389-402. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30064-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30064-x)
13. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 [cited Apr 12, 2022];41(5):689-99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593176/>
14. Markatis E, Afthinos A, Antonakis E, Papanikolaou I. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2020;21(3):321.
15. Chavarriaga-Restrepo A, López-Amaya JE, Mesa-Navas MA, Velásquez-Franco CJ. Sarcoidosis: muchas caras, una enfermedad. Revisión narrativa de la literatura. *IATREIA* [Internet]. 2019 [citado el 07 abril, 2022];32(3). Disponible a partir de: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v32n3/0121-0793-iat-32-03-00191.pdf>
16. Sánchez García-Altare MJ, González Sendra FJ, Parra Gordo ML, Laganã C, Luchsinger Heitmann J, Largo Flores P. Sarcoidosis. *Med gen fam* [Internet]. 2016 [citado el 12 de abril de 2022];5(2):71-4. Disponible a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-general-familia-edicion-digital--231-articulo-sarcoidosis-S1889543315000778>
17. Soto-Gómez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and management of sarcoidosis. *Am Fam Physician*. 2016;93(10):840-8.
18. Mainieri-Hidalgo J, Monge-Bonilla C, Sánchez-Ramírez A. Sarcoidosis: experiencia con 15 casos en el Hospital Calderón Guardia. *Acta méd costarric* [Internet]. 2002 [citado el 12 de abril, 2022];44(2):82-6. Disponible a partir de: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022002000200008
19. Raghu G, Berman JS, Govender P. Treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018;197(6):P9-10. Doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.1976P9>
20. Lui JK, Mesfin N, Tugal D, Klings ES, Govender P, Berman JS. Critical care of patients with cardiopulmonary complications of sarcoidosis. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2022;37(4):441-58. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0885066621993041>
21. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020;201(8):e26-51. Doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>