

# Sarcoidosis: Una Enfermedad Inflamatoria Multisistémica

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria compleja caracterizada por la formación de granulomas no caseosos que pueden afectar prácticamente cualquier órgano del cuerpo. Aunque los pulmones son el órgano más frecuentemente comprometido, esta condición puede manifestarse en múltiples sistemas, incluyendo hígado, piel, ojos y otros tejidos. El diagnóstico definitivo requiere evidencia de afectación en dos o más sistemas orgánicos, lo que subraya su naturaleza multisistémica.

El curso clínico de la sarcoidosis es notablemente variable. Más del 50% de los pacientes experimentan remisiones espontáneas dentro de los primeros años después del diagnóstico, lo que representa un pronóstico favorable. Sin embargo, el grupo restante desarrolla una forma crónica de la enfermedad que puede persistir durante décadas, requiriendo manejo médico continuo y vigilancia estrecha. Esta variabilidad en la evolución hace que cada caso sea único y requiera un enfoque individualizado.

Es fundamental distinguir la sarcoidosis de otras condiciones que también producen granulomas. Las infecciones por micobacterias y hongos, las neoplasias malignas y la exposición a sustancias ambientales como el berilio pueden presentar hallazgos histopatológicos similares. Por esta razón, el proceso diagnóstico debe ser exhaustivo, descartando sistemáticamente estas otras causas antes de confirmar el diagnóstico de sarcoidosis.



# Etiología y Factores de Riesgo

## Teoría Infecciosa

Estudios recientes han identificado una mayor incidencia de *Propionibacterium acnes* en ganglios linfáticos de pacientes con sarcoidosis. Investigaciones en modelos animales demostraron que este microorganismo puede inducir respuestas granulomatosas similares a la sarcoidosis.

Además, se ha detectado la presencia de proteína catalasa-peroxidasa de *Mycobacterium tuberculosis* (mKatG) en granulomas de algunos pacientes. Esta proteína es extremadamente resistente a la degradación y podría actuar como antígeno persistente.

## Factores Ambientales

Las exposiciones ambientales juegan un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad. Se han identificado vínculos con insecticidas y moho, que aumentan significativamente el riesgo.

Los trabajadores de la salud presentan un riesgo elevado, sugiriendo posibles rutas de transmisión ocupacional. Casos documentados de sarcoidosis en órganos transplantados confirman la posibilidad de transmisión directa.

## Susceptibilidad Genética

La predisposición genética es un factor determinante. Estudios han relacionado exposiciones ambientales específicas con marcadores genéticos particulares, apoyando la hipótesis de que la susceptibilidad del hospedador es clave.

La teoría actual sugiere que la sarcoidosis no resulta de un único factor, sino que representa una respuesta particular del hospedador a múltiples desencadenantes ambientales e infecciosos.

# Epidemiología Global y Demografía

**20-60**

**3:1**

**3%**

**55**

## Prevalencia por 100,000

Casos en la mayoría de poblaciones estudiadas, incluyendo japoneses, italianos y caucásicos estadounidenses

## Proporción Racial

Relación entre afroamericanos y caucásicos en Estados Unidos, llegando hasta 17:1 en algunos estudios

## Riesgo de por Vida

Probabilidad de desarrollar sarcoidosis en comunidades cercanas a Suecia, la tasa más alta documentada

## Edad Promedio

Años al momento del diagnóstico en Estados Unidos, según estudio de casi 30,000 pacientes

La sarcoidosis se observa en todo el mundo con variaciones significativas según la población. La prevalencia máxima se ha documentado en poblaciones nórdicas, con tasas particularmente elevadas en Irlanda y países escandinavos. En Estados Unidos, la enfermedad afecta desproporcionadamente a afroamericanos, quienes también tienden a presentar formas más extensas y crónicas de la enfermedad pulmonar.

La enfermedad típicamente afecta a adultos jóvenes previamente sanos, siendo poco común en menores de 18 años. Sin embargo, existe un segundo pico de incidencia alrededor de los 60 años. Las mujeres muestran mayor susceptibilidad que los hombres en la mayoría de los estudios epidemiológicos.

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, existe una forma familiar bien documentada. Al menos el 5% de los pacientes con sarcoidosis tienen un familiar afectado. Los individuos irlandeses y afroamericanos con sarcoidosis presentan tasas de enfermedad familiar dos a tres veces superiores al promedio, sugiriendo un componente genético significativo en estos grupos poblacionales.

# Fisiopatología: El Granuloma y la Respuesta Inmune

El granuloma representa el sello patológico distintivo de la sarcoidosis, manifestándose como una acumulación focal de células inflamatorias. Estudios extensos mediante lavado broncoalveolar (BAL) han revelado que la respuesta inflamatoria inicial se caracteriza por una infiltración predominante de linfocitos T colaboradores, acompañada por la acumulación de monocitos activados en el sitio de la lesión.

01

## Presentación Antigénica

Las células presentadoras de antígeno exhiben un antígeno desconocido al linfocito T colaborador mediante el complejo HLA-CD4. Haplótipos específicos como HLA-DRB1\*1101 se asocian con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

03

## Liberación de Citocinas

Se produce la liberación de interleucina-2 (IL-2) por los linfocitos T, junto con interferón gamma y factor de necrosis tumoral (TNF) por los macrófagos, amplificando la respuesta inflamatoria.

El linfocito T colaborador es indispensable para la respuesta inflamatoria inicial. Esta dependencia se evidencia en pacientes con infección por VIH avanzada no tratada, quienes rara vez desarrollan sarcoidosis debido a la depleción de linfocitos T. Paradójicamente, varios informes documentan la aparición de sarcoidosis en pacientes VIH positivos tras iniciar terapia antirretroviral, coincidiendo con la restauración del sistema inmunitario.

En más del 20% de los pacientes, la enfermedad evoluciona hacia una forma crónica persistente. Esta variante se caracteriza por elevaciones sostenidas de IL-8, IL-7 y CXCL9 en sangre y líquido de lavado broncoalveolar. Las investigaciones han identificado que en casos crónicos, las áreas de inflamación liberan cantidades excesivas de factor de necrosis tumoral. Los casos más graves, incluyendo sarcoidosis cardíaca, neurológica y fibrosis pulmonar, se han vinculado con firmas génicas específicas que podrían servir como biomarcadores pronósticos.

El síndrome de Löfgren representa una variante particular con excelente pronóstico. Esta forma se caracteriza por eritema nudoso, adenopatía hilar bilateral y, en algunos casos, artritis periartricular. Más del 90% de estos pacientes experimenta resolución completa en dos años. Estudios genéticos han demostrado que HLA-DRB1\*03 está presente en dos tercios de los pacientes escandinavos con este síndrome, y más del 95% de los portadores de este haplotipo logran remisión en menos de dos años.

02

## Activación Celular

El cúmulo de macrófagos y linfocitos T colaboradores desencadena una cascada de activación celular, resultando en la liberación masiva de citocinas proinflamatorias.

04

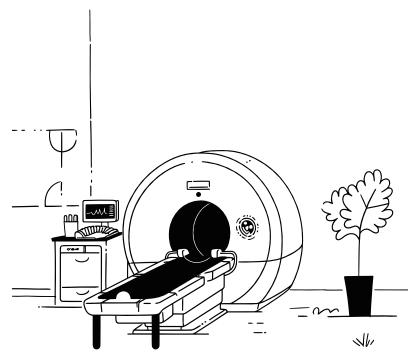
## Formación del Granuloma

La respuesta inflamatoria sostenida culmina en la formación del granuloma no caseoso característico, que puede resolverse espontáneamente o progresar a fibrosis.

# Manifestaciones Clínicas Pulmonares

La afectación pulmonar ocurre en más del 90% de los pacientes con sarcoidosis, constituyendo la manifestación más común de la enfermedad. La presentación clínica varía desde hallazgos radiográficos incidentales en pacientes asintomáticos hasta insuficiencia respiratoria grave. Los síntomas respiratorios más frecuentes incluyen tos seca persistente y disnea progresiva, típicamente presentes durante dos a cuatro semanas antes de la consulta inicial.

La radiografía de tórax permanece como el método estándar para detectar y clasificar la enfermedad pulmonar. El sistema de estadificación de Scadding identifica cuatro etapas: Etapa 1 con adenopatía hilar aislada, Etapa 2 combinando adenopatía e infiltrados, Etapa 3 con infiltrados sin adenopatía, y Etapa 4 caracterizada por fibrosis. Los infiltrados típicamente predominan en lóbulos superiores, un patrón que también se observa en neumonitis por hipersensibilidad, silicosis e histiocitosis de células de Langerhans.



## Función Pulmonar

La capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) es el método más sensible para identificar enfermedad intersticial. La disminución de volúmenes pulmonares refleja el patrón restrictivo característico, aunque 33% de pacientes mantienen volúmenes normales a pesar de alteraciones radiográficas.

## Obstrucción de Vías Aéreas

Aproximadamente 50% de pacientes presenta enfermedad obstructiva con disminución del cociente FEV1/FVC. La tos frecuente se debe a alteración de vías respiratorias con grados variables de obstrucción. La hiperreactividad bronquial puede responder a broncodilatadores o glucocorticoides inhalados.

## Hipertensión Pulmonar

Se documenta en al menos 5% de pacientes, resultando de afectación vascular directa o consecuencias de cambios fibróticos. En pacientes con fibrosis terminal en lista de trasplante, 70% presenta hipertensión pulmonar, una tasa significativamente mayor que en otras enfermedades fibróticas.

# Manifestaciones Extrapulmonares: Piel, Ojos y Otros Órganos

## Afectación Cutánea

Presente en más del 33% de pacientes. Las lesiones incluyen eritema nudoso, lesiones maculopapulosas, alteraciones de pigmentación y lupus pernio. Este último afecta nariz, zona retroorbitaria y mejillas, indicando enfermedad crónica. Las lesiones maculopapulosas son la forma crónica más común.

## Compromiso Ocular

La frecuencia varía según etnia: >70% en Japón, 30% en Estados Unidos. La uveítis anterior es más común, pero 25% presenta inflamación de cámara posterior. Algunos pacientes asintomáticos tienen inflamación activa, por lo que se recomienda examen oftalmológico rutinario para prevenir ceguera.

## Enfermedad Hepática

Detectada por biopsia en >50% de casos, pero solo 20-30% muestra alteraciones en pruebas de función hepática. La fosfatasa alcalina elevada es la anomalía más frecuente. Solo 5% requiere tratamiento específico, generalmente por colestasis intrahepática con hipertensión portal.

## Alteraciones del Calcio

Hipercalcemia o hipercalciuria aparece en aproximadamente 10% de pacientes, más común en caucásicos y varones. El mecanismo involucra producción aumentada de 1,25-hidroxivitamina D por el granuloma, incrementando la absorción intestinal de calcio. La exposición solar y suplementos de vitamina D pueden exacerbar el problema.

## Médula Ósea y Bazo

La linfopenia es el trastorno hematológico más frecuente, reflejando secuestro de linfocitos en áreas inflamadas. La anemia ocurre en 20% de pacientes. Los granulomas en médula ósea se detectan en 33% de casos, mientras que la biopsia esplénica los revela en 60%, aunque la esplenomegalia clínica solo aparece en 5-10%.

# Sarcoidosis Cardíaca y Neurológica: Manifestaciones Graves

## Cardiopatía Sarcoidótica

La afectación cardíaca muestra marcada variación étnica: 25% en japoneses versus 5% en poblaciones occidentales. Se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias por infiltración granulomatosa del miocardio. La granulomatosis difusa puede reducir la fracción de expulsión a <10%, aunque el tratamiento sistémico puede mejorarla significativamente.

Las arritmias ventriculares y taquicardia ventricular son causas importantes de muerte súbita. La infiltración del nódulo AV produce bloqueo cardíaco detectable por electrocardiografía. La vigilancia ambulatoria de 24 horas es superior a los estudios electrofisiológicos para detectar arritmias. La MRI cardíaca y PET son fundamentales para el diagnóstico.

Dado que las arritmias suelen ser multifocales por múltiples granulomas dispersos, la ablación terapéutica es ineficaz. Se recomienda implantación de desfibrilador en pacientes con arritmias ventriculares significativas, estrategia que ha reducido la mortalidad. Las arritmias malignas pueden persistir hasta seis meses después de iniciar tratamiento adecuado.

## Neurosarcoidosis

Afecta 5-10% de pacientes, con igual frecuencia en todos los grupos étnicos. Puede comprometer cualquier área del sistema nervioso central o periférico. La MRI con gadolinio demuestra lesiones expansivas, aunque puede ser normal en lesiones pequeñas o tras tratamiento sistémico.

El líquido cefalorraquídeo muestra meningitis linfocítica con aumento leve de proteínas y glucosa generalmente normal. Las áreas más frecuentemente afectadas incluyen pares craneales, meninges basales, médula espinal e hipotálamo anterior con diabetes insípida asociada. También ocurren convulsiones y cambios cognitivos.

La parálisis del VII par puede ser transitoria, a menudo diagnosticada erróneamente como parálisis de Bell. La neuritis óptica es más crónica y requiere tratamiento sistémico prolongado, frecuentemente asociada con uveítis. La diferenciación con esclerosis múltiple puede ser difícil; la intensificación meníngea o afectación hipotalámica sugieren neurosarcoidosis.

# Diagnóstico y Evaluación Clínica

El diagnóstico de sarcoidosis requiere la integración de manifestaciones clínicas compatibles con evidencia histopatológica de granulomas no caseosos. Dado que la etiología permanece desconocida, el diagnóstico nunca alcanza certeza absoluta, pero puede establecerse con seguridad razonable mediante la combinación de historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio y hallazgos histopatológicos.



## Confirmación Histológica

Obtención de tejido mostrando granulomas no caseosos en pulmón u órgano extrapulmonar. Si el cuadro clínico es congruente y se excluyen otras causas de granulomas, se establece el diagnóstico de sarcoidosis.



## Broncoscopia

Por la alta frecuencia de afectación pulmonar, la broncoscopia facilita el acceso al tejido. La aspiración transbronquial con aguja guiada por EBUS es óptima para adenopatía mediastínica, mientras la biopsia transbronquial tiene mayor rendimiento en enfermedad parenquimatosa.

## Evaluación Clínica

Ante síntomas sugestivos como adenopatía bilateral, uveítis o exantema compatible, se elabora estrategia diagnóstica. La biopsia de lesiones cutáneas, hepáticas, ganglios linfáticos o músculo puede confirmar el diagnóstico.

## Exclusión de Diagnósticos

Es imperativo descartar infecciones (micobacterias, hongos), neoplasias malignas y exposición a berilio. El líquido de lavado se envía para cultivos y el patólogo requiere tejido suficiente para distinguir sarcoidosis de linfoma o micosis.

## Estudios Complementarios

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) sérica tiene utilidad limitada: sensibilidad de 60% en enfermedad aguda y solo 20% en crónica. Niveles  $>50\%$  del límite superior sugieren fuertemente sarcoidosis, lepra, enfermedad de Gaucher o tuberculosis miliar.

El lavado broncoalveolar muestra aumento de linfocitos en casos activos. Un cociente CD4/CD8  $>3.5$  sugiere fuertemente sarcoidosis, aunque es menos sensible que el aumento aislado de linfocitos. La PET positiva puede demostrar afectación multiorgánica.

## Puntuación Diagnóstica

Se ha desarrollado un sistema de puntuación que incorpora información de compromiso orgánico múltiple, permitiendo cuantificar la probabilidad de sarcoidosis. Manifestaciones como uveítis, cálculos renales, hipercalcemia, parálisis del VII par y eritema nudoso aumentan la certeza diagnóstica.

Con el tiempo pueden surgir nuevos signos que orienten hacia diagnósticos alternativos o confirmen sarcoidosis. La afectación de nuevos órganos generalmente refuerza el diagnóstico inicial.

# Tratamiento y Pronóstico

La decisión de tratar la sarcoidosis se fundamenta en dos indicaciones principales: prevenir desenlaces peligrosos y mejorar la calidad de vida. Los resultados potencialmente graves incluyen enfermedad que amenaza órganos vitales o la vida misma, como compromiso ocular, cardíaco o del sistema nervioso. Los pacientes con alteraciones leves en pruebas de función hepática o radiografía de tórax anormal pueden no beneficiarse del tratamiento, pero requieren vigilancia estrecha para detectar progresión o desarrollo de síntomas.

## 1. Enfermedad Aguda: Observación

Para pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves, la observación sin tratamiento es una opción viable. Si los síntomas se limitan a un solo órgano, se prefiere el tratamiento tópico específico.

## 2. Ahoradores de Esteroides

Los antipalúdicos como hidroxicloroquina son efectivos en enfermedad cutánea. El metotrexato es el citotóxico más utilizado, efectivo en 66% de pacientes. Azatioprina, leflunomida y micofenolato son alternativas.

Todos requieren vigilancia específica de toxicidad.

1

2

3

4

## 3. Glucocorticoides: Primera Línea

Los glucocorticoides permanecen como tratamiento sistémico inicial preferido. La dosis típica es 20-40 mg/día de prednisona, aunque dosis más altas se usan en neurosarcoidosis y menores en afectación cutánea. La toxicidad con uso prolongado motiva búsqueda de alternativas.

## 4. Terapias Biológicas

El infliximab ha demostrado mejoría significativa en función pulmonar en sarcoidosis crónica refractaria. Adalimumab en dosis altas también muestra efectividad. Etanercept y golimumab tienen función limitada. Los anti-TNF conllevan riesgo de reactivación de tuberculosis.

## Pronóstico General

El riesgo de muerte o pérdida de función orgánica es generalmente bajo. La mortalidad global es cercana a 5%, relacionada principalmente con fibrosis pulmonar (>20% en CT torácica o DLCO <50%) e hipertensión pulmonar. La mortalidad ha aumentado en las últimas dos décadas en Estados Unidos e Inglaterra.

Más del 50% de pacientes experimenta remisión en 2-5 años, calificándose como enfermedad aguda autolimitada. Los pacientes que requieren glucocorticoides en los primeros seis meses tienen >50% de probabilidad de enfermedad crónica. Factores de mal pronóstico incluyen fibrosis radiográfica, lupus pernio, quistes óseos, cardiopatía, neurosarcoidosis e hipercalciuria con cálculos renales.

## Síndrome de Löfgren

Esta variante específica que incluye eritema nudoso, adenopatía hilar y ocasionalmente artritis periarticular tiene excelente pronóstico. Más del 90% de pacientes logra curación en dos años. La presencia de HLA-DRB1\*03 en pacientes escandinavos se asocia con >95% de resolución en <2 años.

Es crucial equilibrar los beneficios del tratamiento con sus riesgos. La toxicidad del tratamiento no debe ser más problemática que la enfermedad misma. La vigilancia cuidadosa y el ajuste individualizado de la terapia son fundamentales para optimizar resultados a largo plazo.