
Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Sarcoidosis

Estudio retrospectivo de una serie de casos de sarcoidosis con afectación pulmonar en Guipúzcoa

Autor:

María Vázquez Bizarro

Director/a:

Iñaki Salegi Etxebeste

© 2019, María Vázquez Bizarro

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida y que se caracteriza por la acumulación de granulomas no caseificantes. La forma de presentación más frecuente es la pulmonar y la mayoría de los casos se presentan inicialmente de forma asintomática; o con clínica respiratoria leve.

La evaluación diagnóstica inicial se basa en la realización de una batería de pruebas complementarias, que permiten reunir criterios radiológicos, analíticos y funcionales característicos de la enfermedad. Y la confirmación se realiza con el hallazgo de granulomas no caseificantes en la biopsia de la región afectada.

El tratamiento depende principalmente de la presencia de manifestaciones clínicas y se basa en la administración de corticoides; o en caso de que resulte infeccioso, el empleo de fármacos inmunosupresores.

En cuanto al seguimiento, la mitad de los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad suelen regresar de forma espontánea durante los 2 primeros años de evolución. En el resto, la enfermedad suele extenderse a órganos inicialmente sanos. Por lo que es imprescindible realizar un seguimiento con pruebas de imagen y pruebas funcionales respiratorias (PFR).

OBJETIVOS

- Revisar las guías y protocolos de diagnóstico, manejo y seguimiento Sarcoidosis.
- Analizar de modo retrospectivo una serie de casos de sarcoidosis con afectación pulmonar en Guipúzcoa; comparando las características demográficas, clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento de nuestra serie con lo descrito en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la sarcoidosis en general, y sobre su forma de presentación pulmonar en concreto. Tras la aprobación del comité de Ética, se realizó una búsqueda de todos los pacientes diagnosticados de sarcoidosis entre los años 2008 y 2019 en consultas externas del hospital Donostia,

que atiende una población de referencia de 360.000 pacientes. Para ello se realizó una búsqueda en Osabide-Global, utilizando el código-135 ICD-9. A continuación se realizó un análisis descriptivo (valores absolutos, porcentajes y medias) de diferentes variables demográficas, clínicas, de diagnóstico y de tratamiento; que se recogieron en una base de datos utilizando el programa Excel. Y por último, se procedió a la comparación de los datos de nuestra serie con los de la literatura.

RESULTADOS

Se analizó una muestra de 75 pacientes con sarcoidosis pulmonar confirmada o probable. La prevalencia de la enfermedad se estimó en 30/100.000; mientras que la incidencia era entorno a 1,9/100.000 al año. La edad media fue de 51.48 años; y se encontró un 49% de hombres frente a un 51% de mujeres. Los motivos de consulta más prevalentes fueron el hallazgo incidental de patrón radiológico (36%) y la clínica respiratoria (52%). El síndrome de Löfgren fue detectado solamente en 6 casos (8%); y la clínica sistémica acompañante, principal fue la astenia. Respecto a la evaluación diagnóstica, destacan el 71% de casos en los que no se preguntaron antecedentes familiares; el 16% de casos diagnosticados en estadio-III; el 43% de Enzima convertidora de angiotensina (ECA) no patológica; y el 25% de bronoscopias sin estudio de lavado broncoalveolar (BAL). La confirmación diagnóstica se obtuvo en el 71% de los casos. De los cuales, el 89% fue por granulomas y el 11% por Löfgren. Para las biopsias, la técnica más utilizada fue el Ecobroncoscopio (EBUS), seguido de la Punción transbronquial aspirativa (PTA). El 49% de los pacientes no tenían tratamiento. En el resto, lo más empleado fueron los corticoides (40%); salvo un 11% tratados con inmunosupresores, principalmente por clínica extrapulmonar. Por último, el 90% de los pacientes tenían seguimiento cada 6-12 meses en consultas. Además, el 83% tenían pruebas de imagen de seguimiento; y el 76% tenían pruebas de función pulmonar de seguimiento.

CONCLUSIONES

En primer lugar, destaca el hallazgo de mayor prevalencia e incidencia de sarcoidosis en este estudio, que en otras series de nuestro entorno; especialmente durante los últimos años. Además, se han encontrado pacientes de mayor edad y sin predominio

femenino; una muy baja proporción de Síndrome de Löfgren; y estadios radiológicos más avanzados en el momento del diagnóstico.

Para la obtención muestras histológicas destaca el empleo predominante de EBUS y PTA; a diferencia de otras series, en las que se utilizan la biopsia transbronquial o la mediastinoscopia como técnicas de elección.

En cuanto al diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes, se ha observado que se realizan de forma adecuada a lo recomendado por las guías. Aunque, destacan como puntos de mejora, la recogida de antecedentes familiares de sarcoidosis; la determinación de calciuria; la realización de PFR en pacientes no controlados por neumología; y dentro del seguimiento, la valoración oftalmológica especialmente en pacientes bajo tratamiento corticoideo.

Palabras clave: Sarcoidosis, Sarcoidosis Pulmonar, clínica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

ÍNDICE

RESUMEN.....	I
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ¿QUÉ ES LA SARCOIDOSIS?.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	1
1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	2
1.3.1. Formas de presentación clínica.	2
1.3.2. Características clínicas de la forma pulmonar.	3
1.4. DIAGNÓSTICO	3
1.4.1. Evaluación inicial.....	4
1.4.2. Estudio histológico.....	10
1.5. MANEJO	13
1.5.1. Tratamiento médico de la sarcoidosis.	13
1.5.2. Seguimiento.	17
2. OBJETIVOS	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	18
3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	18
3.1.1. Búsqueda bibliográfica de artículos y revisiones sobre la sarcoidosis. ...	18
3.1.2. Resumen de las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad.....	18
3.2. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS EN GUIPÚZCOA.....	18
3.2.1. Selección de variables y casos clínicos a estudio.....	18
4. RESULTADOS	20
4.1. DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	20
4.2. EVALUACIÓN INICIAL.....	22

4.3. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.....	26
4.4. EVOLUCIÓN, MANEJO Y SEGUIMIENTO.....	28
4.5. DIFERENCIAS DURANTE EL PROCESO Dx EN FUNCIÓN DE LA ÉPOCA.....	30
5. DISCUSIÓN	31
5.1. DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	31
5.2. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL	33
5.3. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.....	38
5.4. EVOLUCIÓN, MANEJO Y SEGUIMIENTO.....	38
5.5. DIFERENCIAS DURANTE EL PROCESO Dx EN FUNCIÓN DE LA ÉPOCA.....	41
6. CONCLUSIONES	41
7. BIBLIOGRAFÍA	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadíos radiológicos de la enfermedad.....	5
Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la sarcoidosis.....	12
Tabla 3. Tipos de fármacos inmunosupresores con sus características principales, indicaciones de uso y las recomendaciones de control y seguimiento relacionadas con cada uno de ellos.	14
Tabla 4. Datos de exposición laboral/ambiental a algún antígeno.....	20
Tabla 5. Patrón radiológico y hallazgo de adenopatías observadas en el TCAR.....	23
Tabla 6. Tipos de Biopsias pulmonares realizadas en los 70 pacientes biopsiados y resultados obtenidos.....	26
Tabla 7. Tratamiento recibido en función del estadío radiológico, la situación funcional y la severidad clínica.....	28

Tabla 8. Diferencias observadas durante el proceso diagnóstico en función de la época en la que se inició la sospecha de Sarcoidosis	29
--	----

ÍNDICE DE IMÁGENES

Ilustración 1. Cuadro de las formas de presentación de la sarcoidosis.	2
Ilustración 2. Imágenes radiográficas de estadios radiológicos de Sarcoidosis.....	6
Ilustración 3. Patrón nodulillar típico en TCAR de Sarcoidosis pulmonar.....	7
Ilustración 4. Signos característicos de Sarcoidosis en TCAR.	7
Ilustración 5. Patrones radiológicos atípicos en TCAR de Sarcoidosis pulmonar.....	8
Ilustración 6. Patrón atípico en TCAR de Sarcoidosis pulmonar.	8
Ilustración 7. Excepción que permiten confirmar el diagnóstico sin biopsia.	10
Ilustración 8. Definición de granulomas no caseificantes.....	10
Ilustración 9. Comparación de un Granuloma Necrotizante con Granulomas NO Necrotizantes en un caso de Sarcoidosis pulmonar.	10
Ilustración 10. Protocolo de tratamiento de los pacientes con sarcoidosis en función de las manifestaciones clínicas presentes y la extensión de la enfermedad.	15
Ilustración 11. Criterios de inclusión y exclusión utilizados para seleccionar la población de estudio.....	18
Ilustración 12. Gráfico de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico..	20
Ilustración 13. Gráfico de los motivos de consulta e inicio del estudio diagnóstico .	22
Ilustración 14. Gráfico de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del diagnóstico.	22
Ilustración 15. Gráfico de las manifestaciones clínicas respiratorias).	22
Ilustración 16. Gráfico de clínica extrapulmonar (derecha) y gráfico de clínica sistémica (izquierda).	22

Ilustración 17. Gráfico de los valores de ECA en los 66 pacientes que la tenían solicitada en la analítica.	24
Ilustración 18. Gráfico de tipo de biopsia pulmonar con la que se consiguió la confirmación histológica en cada uno de los 36 casos con granulomas pulmonares. 26	
Ilustración 19. Gráfico de evolución clínica y radiológica de los pacientes tras el diagnóstico.	28

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ¿QUÉ ES LA SARCOIDOSIS?

Es una **enfermedad granulomatosa multisistémica**, de etiología desconocida, y que se caracteriza por la capacidad de producir granulomas no caseificantes en uno o más órganos y tejidos. Los órganos más frecuentemente afectados son los pulmones y el sistema linfático^{16-17,20}.

Su presentación característica incluye una o más de las siguientes alteraciones:

- **Adenopatías hiliares bilaterales.**
- **Patrón pulmonar reticular difuso.**
- **Manifestaciones clínicas cutáneas, articulares y/o oculares.**

1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La sarcoidosis es una enfermedad cuya prevalencia e incidencia no se conocen con certeza, aunque estudios recientes sitúan la prevalencia mundial entre 4,7-64/100.000 y la incidencia entorno a 1-35/100.000. El mismo estudio sitúa la incidencia en España de 0,42/100.000¹. Por otra parte, diversos estudios epidemiológicos muestran que su incidencia es mayor en rangos de edad entre los 20-60 años; en mujeres; y en personas de raza negra^{1,5,18,20}.

La etiología de esta entidad y su patogénesis son aún desconocidas; aunque se cree que su mecanismo principal es la activación de la respuesta inflamatoria en respuesta a un antígeno ambiental (actualmente desconocido). Esta inflamación se caracteriza por la acumulación de células T, macrófagos y citocinas, que darán lugar a la formación de los granulomas. ^{2,17,22,19,20}

Según algunas teorías, esta enfermedad podría responder a múltiples etiologías aunque existen datos que apoyan la idea de que la respuesta inflamatoria se active en personas genéticamente susceptibles: ^{2,4,14,17,22,20}

1. Mayor tasa de incidencia de la enfermedad en gemelos monocigotos y en familiares de primer o segundo grado de los pacientes con sarcoidosis¹⁷.
3. Posible asociación de la sarcoidosis con la presencia de genes HLA y no HLA. Concretamente, los alelos HLA tipo II, DRB1*03 y DQB1*0201 se han asociado con

el síndrome de Löfgren y buen pronóstico; mientras que los alelos HLA-DRB1*15 y DQB1*0601 se han relacionado con procesos crónicos. Y estudios recientes de GWAS han identificado otros genes como BTNL2, ANXA11, RAB23 y Notch 4 que también predisponen a la sarcoidosis ^{2,4,14}.

Por otro lado, se ha comprobado que el tabaco actúa como factor protector de la enfermedad. Y algunas teorías sugieren que dicha protección podría tener relación con la actividad que ejerce el tabaco bloqueando la acción de los linfocitos-T y la capacidad fagocítica de los macrófagos¹⁸.

1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La enfermedad puede presentarse en cualquier rango de edad. Sin embargo, lo más frecuente es que se manifieste entre los 20 y los 50-60 años de edad¹⁷⁻¹⁸. Por otra parte, cerca de la mitad de los casos se detectan de forma accidental en estudios radiológicos realizados por otros motivos. Ya que, inicialmente, suele cursar de forma asintomática¹⁸. Pese a ello, las manifestaciones clínicas varían significativamente en función de la forma de presentación y grado de afectación de órganos y tejidos; edad y raza de los pacientes; tiempo de evolución¹⁶⁻¹⁷.

1.3.1. Formas de presentación clínica. Error! No se encuentra el origen de la referencia.

La sarcoidosis puede presentarse de diversas formas (*ver cuadro-1*). Sin embargo, su forma de presentación más frecuente es la pulmonar ¹⁶⁻¹⁸ (en la que nos centramos en este trabajo); la cual, en un alto porcentaje de casos, se acompaña de manifestaciones extrapulmonares, entre las que destacan la cardíaca, la cutánea y la ocular¹⁶⁻¹⁸.

<u>Formas de presentación de la sarcoidosis.</u>		
- PULMONAR (>90%)	- HEPÁTICA (20-30%)	- OCULAR (10-50%)
- CARDIACA (2-5%)	- CUTÁNEA (10-30%)	- NEUROLÓGICA (5-10%)
*Sd. de Löfgren: Adenopatías hiliares bilaterales + Eritema nodoso + Artritis.		
*Sd. de Heerfordt: Uveítis + Parotiditis + parálisis del facial.		

Ilustración 1. Cuadro de formas de presentación de la sarcoidosis.

1.3.2. Características clínicas de la forma pulmonar.

Dentro de la forma pulmonar, lo más frecuente es que se manifieste como un **patrón pulmonar intersticial difuso** y con **adenopatías hiliares bilaterales**. También existen otra serie de alteraciones relacionadas con esta enfermedad, pero son menos frecuentes: Neumotórax, engrosamiento pleural o HTP (Hipertensión Pulmonar). ¹⁶⁻²⁰

En cuanto a sus manifestaciones clínicas, las más frecuentes son: **tos, disnea y dolor torácico**. En la auscultación no suelen escucharse crepitantes ni sibilantes; salvo en casos muy avanzados de fibrosis pulmonar, con aparición de bronquiectasias. En estos pacientes también es característica la aparición de **Acropaquias**¹⁶⁻¹⁹.

En muchos casos, especialmente en pacientes de edad avanzada, los signos y síntomas respiratorios, pueden estar acompañados por signos de afectación sistémica como **fatiga, fiebre, malestar general y pérdida de peso**. Otros datos característicos de la extensión de la respuesta inflamatoria a nivel sistémico son¹⁶⁻¹⁹:

- Lesiones cutáneas.
- Clínica articular.
- Palpitaciones.
- Alteraciones visuales.
- Debilidad muscular.
- Sequedad de mucosas.

Como ya se ha dicho, inicialmente suele presentarse de forma asintomática y su hallazgo suele ser casual al detectar adenopatías hiliares bilaterales y/o un patrón reticular difuso en una radiografía de tórax realizada por otros motivos ¹⁶⁻¹⁸. Las manifestaciones clínicas suelen ir apareciendo progresivamente a medida que la enfermedad evoluciona. Por este motivo, resulta de gran importancia realizar un buen diagnóstico inicial, que incluya todas las posibles afectaciones pulmonares y extrapulmonares; y la realización de un buen seguimiento de los pacientes, que permita la detección de nuevas manifestaciones clínicas y la extensión de la enfermedad a lo largo del tiempo¹⁶⁻²⁰.

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha suele basarse en el hallazgo incidental de adenopatías hiliares bilaterales o el patrón pulmonar característico de esta enfermedad en un estudio radiológico realizado por otros motivos¹⁶⁻¹⁸.

Ante estos hallazgos es importante realizar una evaluación exhaustiva para ¹⁶⁻²⁰:

1. Obtener datos complementarios compatibles con la sospecha de sarcoidosis: Signos y síntomas clínicos, alteraciones analíticas características...
2. Descartar otras enfermedades que puedan presentar estos mismos hallazgos.
3. Establecer el grado de severidad de la afectación pulmonar.
4. Buscar signos de afectación extrapulmonar y extensión a nivel sistémico.

En cuanto a la confirmación diagnóstica, actualmente no existen pruebas diagnósticas definitivas para la sarcoidosis. El diagnóstico es principalmente de exclusión y deben cumplirse 3 condiciones para confirmarlo¹⁶:

1. Hallazgos clínicos y/o radiológicos característicos de sarcoidosis.
2. Exclusión de otras enfermedades con características similares.
3. Presencia de granulomas no caseificantes en el estudio anatomopatológico.

1.4.1. Evaluación inicial¹⁶⁻¹⁹.

Como en cualquier enfermedad, el primer paso de la evaluación inicial debe ser realizar una buena anamnesis, que incluya la **exposición ambiental/laboral a antígenos** y los **antecedentes familiares** de esta enfermedad; y la realización de una **exploración física completa**. Es importante tener en cuenta que, a pesar de la afectación del parénquima pulmonar, la auscultación suele ser anodina. Solo en casos avanzados de fibrosis con bronquiectasias, pueden llegar a escucharse sibilantes¹⁶.

Otras pruebas complementarias en el estudio inicial de estos pacientes, incluyen:

1.4.1.1. Pruebas de laboratorio:

Las pruebas de laboratorio típicas suelen incluir: Analítica de sangre completa con datos de ***urea, glucosa, creatinina, electrolitos y calcio séricos***; estudio de función hepática y estudio de calciuria¹⁶⁻¹⁹.

Alteraciones características en la analítica: Son parámetros que se alteran en los pacientes con sarcoidosis, pero no son exclusivos de esta enfermedad. Entre ellos destacan la elevación de PCR (Proteína-C reactiva), que es típica de patrón inflamatorio; y la de ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina); Hipercalciuria,

hipergammaglobulinemia y factor reumatoide. Menos frecuentemente, se observan anemia y leucopenia ^{8,16-19}.

Infección Tuberculosa: La TBC es una de las enfermedades granulomatosas incluidas en el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis ¹⁶⁻²⁰. Durante años, la técnica utilizada para descartarla, ha sido la prueba de la tuberculina (Mantoux). Sin embargo, se han desarrollado métodos de inmunodiagnóstico que se basan en la cuantificación *in vitro* del interferón gamma liberado por los linfocitos T sensibilizados (**QUANTIFERÓN**) ²¹; y que han demostrado en diferentes estudios una especificidad significativamente mayor que la prueba de la tuberculina. Además, estas técnicas permiten obtener resultados en mucho menos tiempo y evitar los problemas asociados con la administración de la tuberculina ²¹.

Por otra parte, durante la broncoscopia (de la que hablaremos más adelante) se puede realizar un lavado broncoalveolar, que será enviado a microbiología y en cuyo estudio también se incluye el diagnóstico diferencial con la enfermedad TBC ¹⁶⁻²⁰.

1.4.1.2. Pruebas de imagen ^{16-18,22-24}:

La presentación característica de esta enfermedad de forma asintomática hace que las pruebas de imagen sean una herramienta diagnóstica imprescindible en el estudio de estos pacientes.

- **Radiografía de tórax:** Está indicada en todos los pacientes en los que se sospecha una sarcoidosis. El hallazgo más característico es la presencia de adenopatías hiliares bilaterales, aunque un 5% de los casos pueden ser unilaterales. En cuanto al parénquima pulmonar, es característico el patrón intersticial difuso, aunque los hallazgos son variables. Esta variabilidad se distingue por 4 estadios radiológicos (**Ilustración-2**), cuyas características se han resumido en la **Tabla-1** ¹⁶⁻¹⁸.

Tabla 1. Estadios radiológicos de la enfermedad.

	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
Hallazgos característicos	Adenopatías hiliares bilaterales + paratraqueales y/o mediastínicas	Adenopatías hiliares bilaterales + Infiltrado intersticial (> en LSD y LSI)	Infiltrados intersticiales + Regresión de las adenopatías hiliares	Fibrosis difusa + Disminución del volumen pulmonar + bronquiectasias

Otros hallazgos		Engrosamiento de los haces broncovasculares, opacificación en “vidrio deslustrado” y a veces quistes, calcificaciones...		
Presente al diagnóstico	En el 50% de los pacientes	En el 25% de los pacientes	Enfermedad avanzada	
Regresión	60-80% espontánea	40-70% espontánea	Espontánea <30%	/
Clínica	Normalmente asintomático	Tos, disnea y fatiga leve/moderada	Clínica respiratoria de mayor intensidad	Intensidad severa
Otros	Sd. De Löfgren: adenopatías hiliares + Eritema Nodoso + poliartralgias + fiebre		/	Lesión pleural (<5%): Neumo-/hemotórax

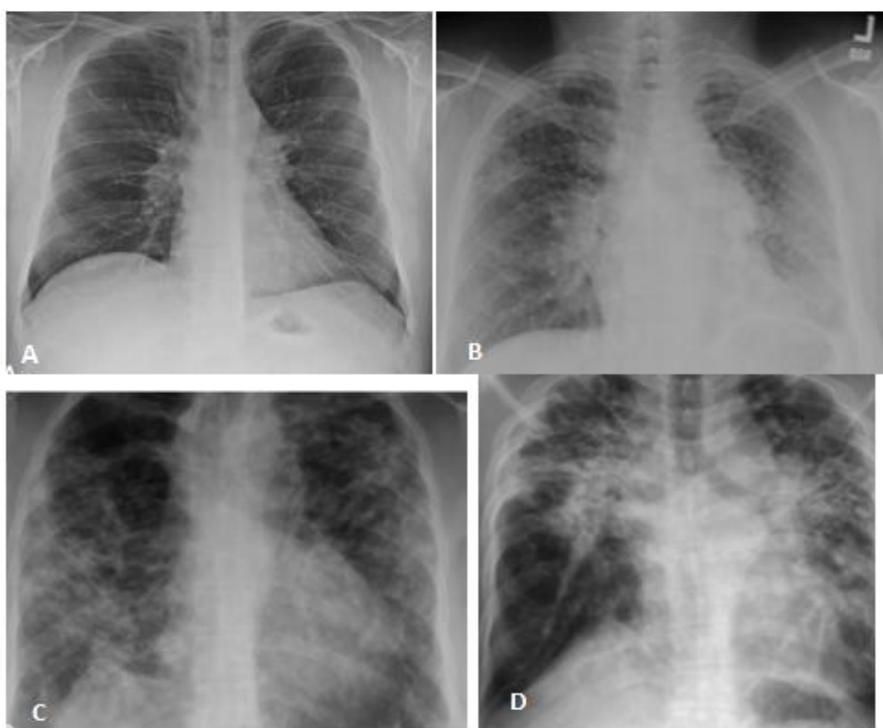


Ilustración 2: Estadios radiológicos de Sarcoidosis: **(A) Estadio-I:** Radiografía de tórax con adenopatías hiliares bilaterales. **(B) Estadio-II:** Adenopatías hiliares bilaterales con infiltrados intersticiales. **(C) Estadio-III:** Infiltrados intersticiales sin adenopatías. **(D) Estadio-IV:** Fibrosis pulmonar. ²³

- **TC de alta resolución (TCAR):** Se utiliza para completar el estudio de imagen y confirmar los hallazgos de la radiografía. Además, permite detectar alteraciones mediastínicas y es significativamente más sensible que la radiografía para detectar la afectación linfática y parenquimatosas. El patrón característico que podemos encontrar en sarcoidosis es el: **Patrón nodular de distribución perilinfática:** El

hallazgo más frecuente son Nodulillos <1cm (frecuentemente 2-5mm), bien definidos, lisos o irregulares y de distribución linfagítica (Peribroncovascular, Subpleural y menos frecuentemente, centrolobulillar). La afectación típica es en campos medios y superiores; y de distribución simétrica y parcheada²²⁻²⁴. Este patrón clásico puede ir acompañado por signos característicos como:

1. **Corro de brujas:** Disposición en círculo de los nodulillos, similar a los hongos ²².
2. **Signo de la Galaxia sarcoidea:** Disposición de los nodulillos en círculo alrededor de un nódulo mayor de 1cm formado por una confluencia de granulomas ²².
3. **Signo del cúmulo sarcoideo:** Nodulillos de distribución centrolobulillar agrupados en la región más periférica del pulmón ²².

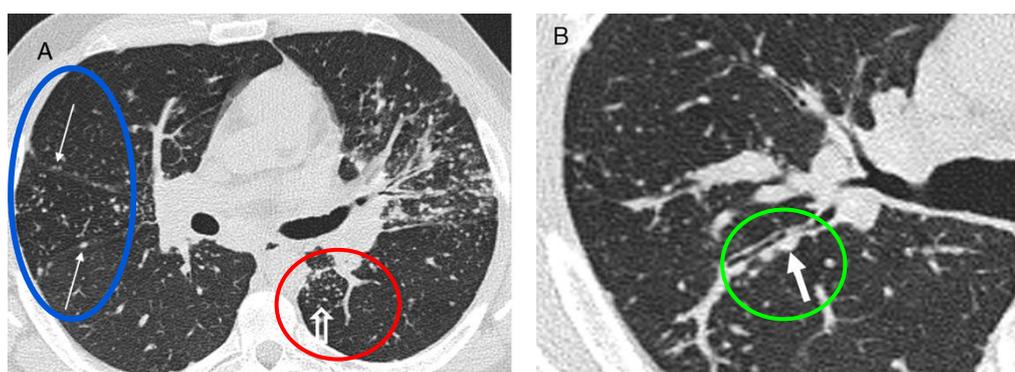


Ilustración 3. Patrón Nodulillar típico en TCAR de Sarcoidosis pulmonar: (A) Nodulillos linfagíticos parcheados centrolobulillares (rojo) y subpleurales (azul). (B) Nodulillos linfagíticos parcheados peribroncovasculares (verde). ²²

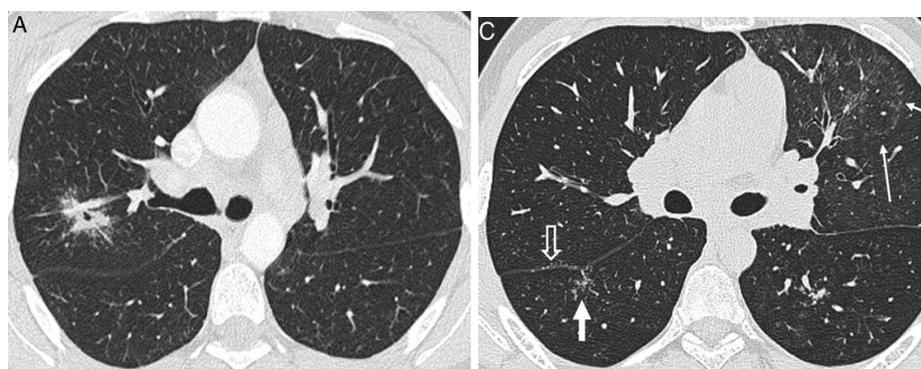


Ilustración 4. Signos de sarcoidosis: (A) Signo de la Galaxia sarcoidea: Nódulo central cavitado rodeado por nodulillos satélites. (C) Signo del Cúmulo sarcoideo (flechas gruesas): Agrupaciones de nodulillos centrolobulillares y Signo del Corro de Brujas (flecha fina): Disposición en círculo de un grupo de nodulillos. ²²

Además, existen otros patrones de TCAR que pueden verse en sarcoidosis, pero se consideran **ATÍPICOS**:

a. Patrón nodular centrolobulillar y/o septal interlobulillar: Es un patrón igual al mencionado en el apartado anterior. Pero con la peculiaridad de que su distribución linfagítica suele ser centrolobulillar o septal interlobulillar²²⁻²⁴.

b. Vidrio deslustrado (acompañando al patrón nodular): Tiene aumento de la densidad, pero no borra las estructuras vasculares²²⁻²⁴.

c. Consolidaciones, nódulos grandes o masas: Aumento de la densidad con borrado de estructuras vasculares. Suelen ir asociadas a patrón nodular atípico. Si asocian broncograma reciben el nombre de *Sarcoidosis alveolar*²²⁻²⁴.

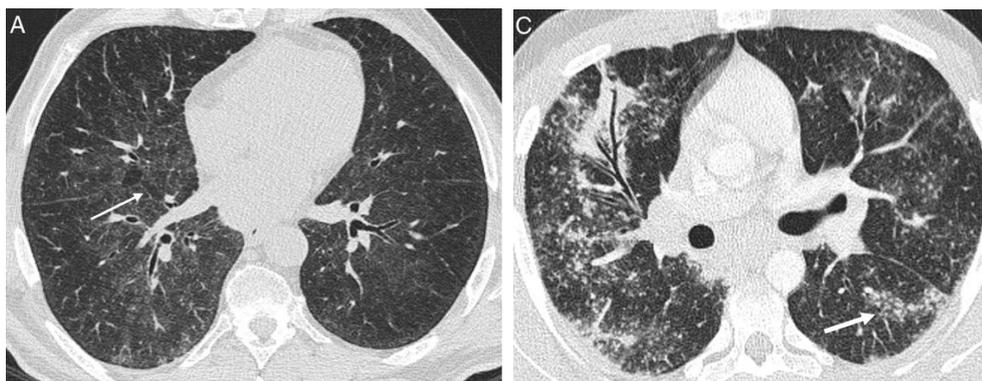


Ilustración 5. Patrones **Atípicos** en TCAR de Sarcoidosis pulmonar: **(A) Áreas de vidrio deslustrado** y septos interlobulillares engrosados (flecha blanca). **(C) Sarcoidosis Alveolar:** Consolidaciones peribroncovasculares con broncograma aéreo y acumulaciones de nodulillos centrolobulillares y subpleurales (flecha). También se ven opacidades en vidrio deslustrado. ²²

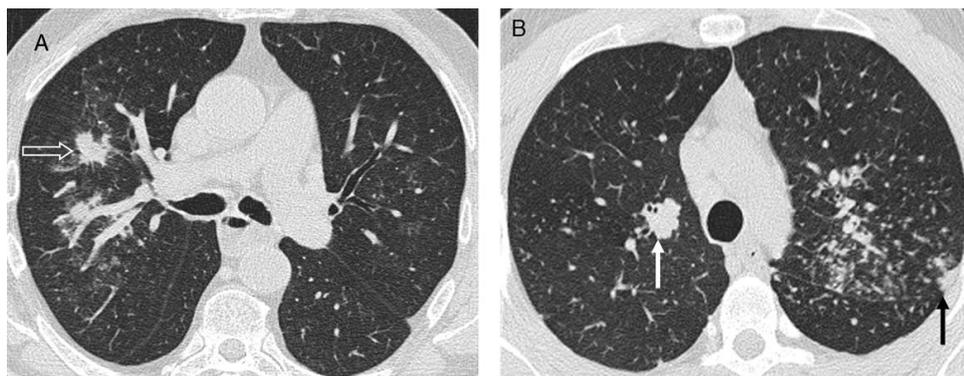


Ilustración 6. Patrón **Atípico** en TCAR de Sarcoidosis pulmonar: (A) **Nódulo grande espiculado** en LSD (flecha). (B) **Nódulo grande peribroncovascular** (flecha blanca) y **subpleural** (flecha negra) en LSD.²²

-Gammagrafía con Galio: Actualmente es una técnica en desuso que ha sido sustituida en gran medida por el TCAR durante la evaluación diagnóstica inicial. Sin embargo, en ausencia de confirmación histológica, la gammagrafía de cuerpo entero puede mostrar 2 signos muy característicos de sarcoidosis que ayudan a orientar el diagnóstico y a detectar zonas posibles de biopsia: **El signo Lambda** (aumento de captación simétrico en ganglios mediastínicos e hiliares). **Y el signo del panda** (aumento de captación simétrico en glándulas lagrimales, parótidas y salivares)^{8,16}.

1.4.1.3. Pruebas de función pulmonar:

El estudio de la función pulmonar se realiza en estos pacientes para evaluar el grado de severidad de las alteraciones respiratorias y monitorizar su evolución. En él se incluyen la **espirometría**, **volumen pulmonar**, **capacidad de difusión (DLCO)** y **test de la marcha**. Característicamente se observará un patrón restrictivo en la espirometría y disminución de DLCO; lo que se traduce en disminución de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total. Además, suele asociar disminución de la distancia recorrida en el test de la marcha¹⁶⁻¹⁷.

1.4.1.4. Pruebas de afectación extrapulmonar:

Se realizan como parte de la evaluación inicial para valorar la posibilidad de afectación extrapulmonar. Entre ellas destacan el **ECG** y el **estudio oftalmológico**, que se realizan a todos los pacientes diagnosticados de sarcoidosis. Junto con los **estudios de función renal y hepática**, que se realizan en las pruebas de laboratorio¹⁶⁻¹⁷.

1.4.2. Estudio histológico.

Tras la evaluación inicial, en la mayoría de los pacientes, es necesario realizar el estudio histológico que nos permita confirmar el diagnóstico de sarcoidosis mediante la detección de granulomas no caseificantes; y terminar de excluir otras enfermedades granulomatosas. Normalmente el diagnóstico definitivo requiere la afectación de más de un órgano/tejido, aunque suele ser suficiente con la biopsia positiva de uno de ellos¹⁶⁻²⁰.

Excepción que permite confirmar el diagnóstico sin realizar biopsia: 3-4,6,9,11,16-17

-**Síndrome de Löfgren:** Adenopatías hiliares bilaterales acompañadas por eritema nodoso, fiebre y artralgias, que suele regresar de forma espontánea. En estos casos de hecho, no se recomienda la biopsia de las lesiones debido a que el estudio histológico del eritema nodoso suele reflejar paniculitis en vez de granulomas, a pesar de que se trate de una sarcoidosis.

Ilustración 7. Excepción que permite confirmar el diagnóstico de sarcoidosis sin realización de Biopsia

GRANULOMAS NO CASEIFICANTES: Acumulación de células epiteliales, monocitos, linfocitos, macrófagos y fibroblastos. También pueden verse células gigantes multinucleadas con inclusiones citoplasmáticas de cristales de calcio, cuerpos de Schaumann... 16-1,25

A nivel pulmonar suelen localizarse en septos alveolares, paredes bronquiales y vasos pulmonares. Generalmente regresan de forma espontánea sin dejar signos de inflamación visibles, aunque con el tiempo y la evolución, empiezan a aparecer signos de fibrosis.

Ilustración 8. Definición de Granulomas no caseificantes.

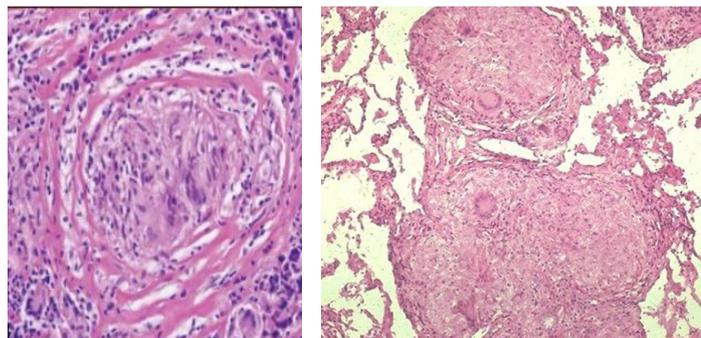


Ilustración 9. Comparación de un **granuloma Necrotizante** (*imagen de la izquierda*) con granulomas **NO Necrotizantes** en un caso de sarcoidosis pulmonar (*imagen de la derecha*).

Por tanto, el primer paso para el estudio histológico, será **escoger el sitio de biopsia:**

Para ello el método de **primera elección** es utilizar alguna de las lesiones visibles más accesibles: nódulos subcutáneos, adenopatías palpables, o lesiones cutáneas¹⁶⁻¹⁷.

En aquellos casos en los que el paciente no presente lesiones visibles o accesibles, se recurre como **segunda elección a la broncoscopia** para toma de muestras de adenopatías intratorácicas o del parénquima pulmonar. Esta técnica se emplea también en algunos pacientes con confirmación de granulomas en lesiones extratorácicas previamente estudiadas, pero cuya clínica y/o hallazgos radiológicos ponen en duda el diagnóstico por ser compatibles con otras enfermedades¹⁶⁻¹⁷.

1.4.2.1. Biopsia pulmonar transbronquial: ¹⁶⁻¹⁷

Se realiza mediante broncoscopia y su sensibilidad en la detección de sarcoidosis está entre el 50-75% en casos de sospecha por visualización de adenopatías hiliares o patrón característico en las pruebas de imagen. Además, durante el mismo procedimiento se puede realizar una punción transbronquial aspirativa (PTA) para obtener células o tejido de nódulos pulmonares y mediastínicos.

1.4.2.2. Citología por Ecobroncoscopia (EBUS): ^{2,8-9,16-17}

Esta técnica se utiliza cada vez más, especialmente en casos de sospecha clínica y adenopatías mediastínicas, debido a su mayor sensibilidad (80-90%) y a su bajo riesgo de complicaciones frente a técnicas más agresivas como la mediastinoscopia. La ecobroncoscopia (EBUS) se realiza en hospital de día, bajo sedación profunda y permite que el paciente sea dado de alta en pocas horas, evitando los riesgos de una

intervención quirúrgica más agresiva. Además, permite visualizar en tiempo real la región de la que se extraen las muestras para el estudio histológico, aumentando así la sensibilidad de la PTA clásica realizada a ciegas.

En los casos de diagnóstico dudoso, se puede recurrir también al **lavado broncoalveolar** como técnica complementaria a la biopsia. El resultado puede ser variable, pero el hallazgo de **linfocitosis**, **disminución de CD8** y/o una **relación CD4/CD8 > 3.5** en la Citometría, orientan hacia la sarcoidosis. Aún así, no son hallazgos específicos de la enfermedad y su ausencia no es suficiente para descartar la enfermedad. Además, el BAL se utiliza para realizar cultivos de hongos y bacilos tuberculosos para completar el diagnóstico diferencial. [2,8-9,16-17,20](#)

1.4.2.3. Biopsia quirúrgica pulmonar y mediastínica: [2,8-9,16-17](#)

Cuando las técnicas anteriormente descritas no permiten confirmar el diagnóstico, es necesaria la obtención de muestras mediante técnicas quirúrgicas más agresivas:

a. Mediastinoscopia para biopsiar adenopatías mediastínicas: Suele ser positiva para sarcoidosis en un 60% de los pacientes con adenopatías hiliares bilaterales que no se objetivan en la radiografía simple de tórax.

b. Toracoscopia/Toracotomía para biopsiar el parénquima pulmonar cuando no se han conseguido detectar granulomas tampoco en la biopsia mediastínica.

El hallazgo característico de las biopsias en la sarcoidosis son los **GRANULOMAS NO CASEIFICANTES**.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la sarcoidosis. [16-18](#)

INFECCIONES	HIPERSENSIBILIDAD	REUMATOLOGIA	HEMATOLOGÍA	OTRAS
-TBC -Enfermedad por arañazo de gato -Micobacterias atípicas -Aspergilosis -Histoplasmosis --Brucelosis -Mycoplasma -P.jirovecii -Sífilis	-Neumonitis por Ag orgánicos: Hongos, esporas, Micobacterias -Neumoconiosis por Berilio, Titanio, Aluminio... -Hipersensibilidad a fármacos: Amoxicilina, MTX, Biológicos...	-AR y AR juvenil -Granulomatosis sarcoide necrotizante -Sd. de Sjögren -Granulomatosis de Wegener -Churg-Strauss	-LH -LNH -Linfoma esplénico -Enfermedad de Castleman	-Enf. Inflamatoria Intestinal -Hepatitis granulomatosa -Cuerpos extraños -Neumonía intersticial linfocítica -Histiocitosis - Granulomatosis crónica

Tras la realización de la biopsia, todas las muestras deben ser enviadas a anatomía patológica para su estudio. Y además, deben realizarse estudios de microbiología y cultivos que incluyan hongos y Micobacterias para completar el diagnóstico diferencial¹⁶⁻¹⁸.

***Método Kveim-Siltzbach⁸:** Se basa en la inyección intradérmica de una muestra homogeneizada de bazo de paciente enfermo de sarcoidosis. Seguida de la extracción de una biopsia cutánea a las 4-6 semanas. Si la biopsia resulta positiva para granulomas no caseificantes, se considera un dato específico de sarcoidosis. Es una técnica diagnóstica muy específica. Sin embargo, no suele utilizarse en la práctica clínica; ya que requiere un reactivo concreto (Kveim-Siltzbach) que no está disponible en el mercado y que pierde especificidad cuando se prepara localmente.

1.5. MANEJO ^{16-17,26-27}

No existe una cura definitiva para la sarcoidosis. Los tratamientos actúan sobre la respuesta inflamatoria, la formación de los granulomas y la sintomatología de la enfermedad. Cerca de un 50% de los pacientes presentan una remisión espontánea a lo largo de la evolución. Para el resto de pacientes los objetivos del manejo son²⁷:

- **Mejorar la calidad de vida.**
- **Minimizar el daño en los tejidos afectados.**
- **Controlar y aliviar los síntomas.**
- **Prevenir la extensión de la enfermedad.**

Para cumplir con dichos objetivos es necesario un abordaje multidisciplinar, especialmente en los pacientes con afectación extrapulmonar. Estos pacientes deben ser controlados y tratados a nivel pulmonar; pero también, en función de la extensión de su enfermedad, por cardiólogos, oftalmólogos, dermatólogos, neurólogos...²⁷

1.5.1. Tratamiento médico de la sarcoidosis.²⁶⁻²⁷

La indicación de tratamiento depende en gran parte de la severidad de la clínica; del estadio radiológico y la extensión de la enfermedad; y del riesgo de disfunción severa o daño permanente de los órganos y tejidos afectados. ²⁶⁻²⁷

1.5.1.1. Tipos de fármacos:

Corticosteroides (Glucocorticoides): Son el tratamiento de primera elección en la sarcoidosis. Generalmente se administra una inducción con prednisona 20-40mg/día durante 6-12 semanas, seguido de un desescalamiento de 5mg cada 2 semanas para llegar a un tto de mantenimiento (5-10mg/día). ^{16-17,20,26-27}

- **Orales:** Reducen la respuesta inflamatoria sistémica, lo cual ayuda a prevenir y/o ralentizar el daño sobre los órganos y tejidos. Pueden administrarse en monoterapia o con otros fármacos. En caso de que el tratamiento se prolongue deben realizarse controles periódicos de densidad ósea por riesgo de osteoporosis.
- **Tópicos:** Se utilizan para las lesiones cutáneas; y para las oculares (**en gotas**).
- **Inhalados:** Para clínica respiratoria e hiperreactividad bronquial.

Inmunosupresores²⁶⁻²⁷: Conforman la segunda línea de tratamiento y se utilizan solamente cuando el paciente no tolera dosis moderadas de corticoides; cuando el tratamiento corticoideo es prolongado; o cuando no responden a dicho tratamiento.

En la **Tabla-3** se presentan los principales fármacos empleados en el tratamiento junto con datos sobre su utilidad concreta en la enfermedad; su toxicidad y efectos adversos principales; y los parámetros que deberían monitorizarse cuando se decide emplear dichos fármacos²⁶⁻²⁷.

Tabla 3. Tipos de fármacos citotóxicos con sus características principales, sus indicaciones de uso y las recomendaciones de control y seguimiento relacionadas con cada uno de ellos.

FÁRMACO		UTILIDAD	TOXICIDAD	MONITORIZACIÓN
1ª Línea (Corticoides)	Prednisona	-↓ R. Inflam. sistémica (orales)	-HTA	-Tensión arterial
		-Lesiones cutáneas (tópicos/inyecciones)	-Diabetes	-Glucemias
		-Uveítis (Gotas)	-Aumento de Peso	-Control del peso
		-Clínica respiratoria (Inhalados)	-Cataratas y Glaucoma	-Oftalmológica
			-Osteoporosis	-Densidad ósea
2ª Línea (Inmunosupresores)	Hidroxicloroquina	Antipalúdico empleado para las lesiones cutáneas y articulares.	-Ocular -Hepática	Cada 6-12 meses control oftalmológico
	MTX	Actúa sobre la R.inflamatoria local y sistémica. Puede darse	-Pulmonar -Hepática -Hematológica	Cada 1-3 meses:

		oral o subcutáneo y es uno de los más seguros (poca toxicidad).	-Contraindicado en insuficiencia renal.	-Analítica sanguínea completa con función hepática y renal
Leflunomida (Arava)	Se utiliza solo o junto al MTX principalmente para la clínica pulmonar y ocular.		-Hematológica -Hepática	
Azatioprina	Se utiliza cuando el MTX está contraindicado por patología hepática y/o renal.		-Hematológica -Gastrointestinal	
Ciclofosfamida	Se reserva para la enfermedad grave que no responde a MTX ni a azatioprina y con afectación neurológica.		-Náuseas y vómitos -Alopecia, Acné e hiperpigmentación -Leucopenia -Cistitis hemorrágica	Igual que los anteriores + analítica de orina mensual
Anti-TNF (Infliximab Adalimumab)	Su utilidad no está demostrada y su toxicidad es elevada; por lo que se usan en casos refractarios al resto de ttos.		-Reacciones alérgicas -Riesgo > de infecciones -Empeoramiento de la ICC (Insuf. Cardíaca Congestiva)	Prueba de la TBC

1.5.1.2. Indicaciones de tratamiento:

En los pacientes asintomáticos, con enfermedad pulmonar en estadio-I no suele ponerse tratamiento. Sin embargo, en caso de presentar clínica respiratoria se les podría empezar a poner corticoides inhalados; y si no son suficientes pasar a oral²⁶.

En el siguiente esquema se explica el manejo terapéutico de los pacientes con sarcoidosis pulmonar en función de su estadio, la extensión de la enfermedad y la severidad de la clínica:

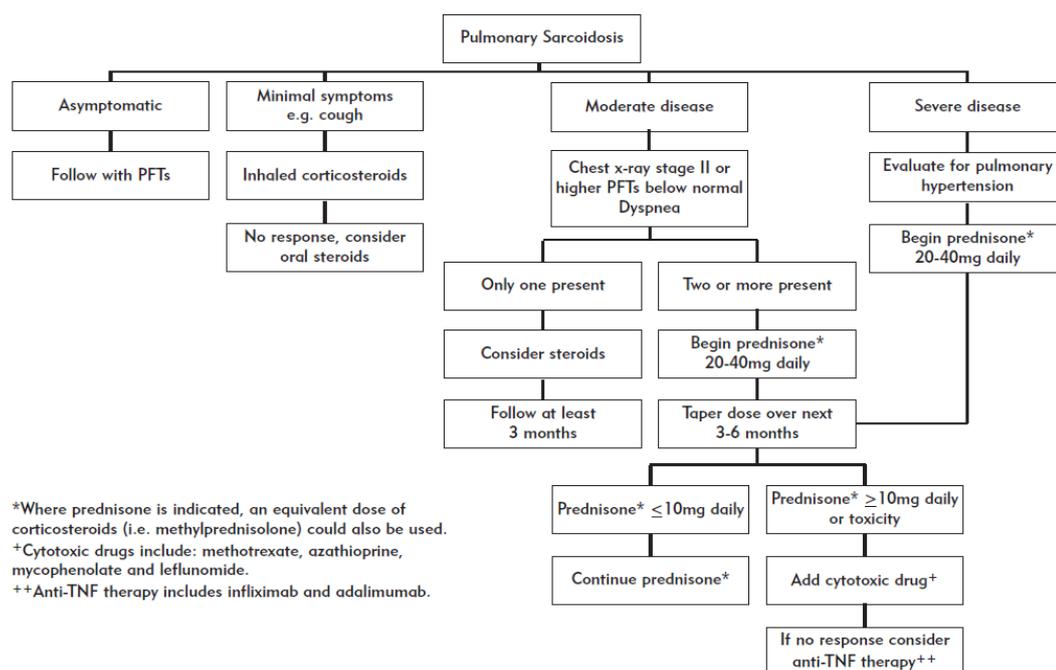


Ilustración 10. Protocolo de tratamiento de los pacientes con sarcoidosis en función de las manifestaciones clínicas presentes y la extensión de la enfermedad.²⁶

Esta enfermedad puede evolucionar a lo largo del tiempo hasta afectar a casi todos los órganos. En estos casos, además de tratar la clínica concreta asociada a la afectación de los diversos órganos y tejidos, hay que tener en cuenta la aparición de síntomas mucho menos específicos, pero a su vez, muy incapacitantes y con gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes²⁶:

- **Fatiga persistente:** Es uno de los síntomas más frecuentes e invalidantes de esta enfermedad a pesar de un buen control y tratamiento de la clínica respiratoria y otras afectaciones. Puede estar causada por efectos adversos de los tratamientos, debilidad muscular, disnea, alteraciones del sueño... No hay muchos datos hoy día sobre el tto más adecuado para este problema; aunque algunos estudios dicen que podrían resultar útiles la d-MPH o los Anti-TNF²⁶.

- **Dolor crónico:** Es otro de los grandes problemas de estos enfermos. Actualmente tampoco hay mucha información sobre la mejor forma de tratarlo, pero se sabe que los antiinflamatorios habituales suelen ofrecer escasos resultados. En algunos casos han resultado útiles como tratamiento sintomático los fármacos neuropáticos como la Gabapentina; y en el caso de la sarcoidosis neuropática los Anti-TNF²⁶.

1.5.2. Seguimiento.

Como hemos dicho previamente, cerca de la mitad de los pacientes suelen presentar una remisión espontánea de la enfermedad durante los 2 primeros años de evolución. Algunos otros casos evolucionan de la misma forma en los primeros 5 años. Sin embargo, a partir de los 5 años de enfermedad las posibilidades de remisión disminuyen considerablemente.^{16-17,26}

Por este motivo se clasifican los pacientes en agudos (<2 años de evolución) y crónicos (>3-5 años de evolución). En el caso de los pacientes crónicos es importante vigilar la aparición de complicaciones como la fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar o disfunción permanente de los órganos y tejidos afectados.²

En cuanto al seguimiento y monitorización de estos pacientes, lo ideal sería seguir las indicaciones de monitorización de cada fármaco empleado en el tto. Y realizar controles cada 3-6 meses para controlar la aparición de nuevas manifestaciones clínicas, vigilar la evolución de la función pulmonar y repetir las pruebas de afectación extrapulmonar previamente explicadas²⁶.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es revisar las guías y protocolos de diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes con sarcoidosis pulmonar referidas en la literatura; y su aplicación en nuestro entorno hospitalario.

Por otra parte, el estudio retrospectivo, tiene como objetivo analizar una serie de casos de sarcoidosis con afectación pulmonar en Guipúzcoa. Para lo cual, se compararán los resultados demográficos, clínicos, diagnósticos, y evolutivos de nuestra serie con lo descrito en la literatura; y con los resultados obtenidos en otros estudios similares realizados recientemente en población española.

También observaremos la evolución del proceso diagnóstico durante los últimos once años; y las diferencias detectadas en la cumplimentación de las pruebas a lo largo de diferentes etapas entre 2008 y 2019.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1.1. Búsqueda bibliográfica de artículos y revisiones sobre la sarcoidosis.

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica de las características principales de la sarcoidosis y las guías de diagnóstico, tratamiento y seguimiento vigentes en la actualidad. Para ello, se utilizaron bases de datos reconocidas como la plataforma UpToDate, Dynamed, la biblioteca Cochrane, PUBMED, o el Google Académico; empleando como palabras clave: *Sarcoidosis*, *Pulmonar sarcoidosis*, *Diagnosis and Management of Pulmonar sarcoidosis*, *sarcoidosis Management guidelines*, *Treatment of Sarcoidosis*.

Por otra parte, se encontraron otros 2 estudios retrospectivos sobre sarcoidosis realizados en España en una búsqueda simple de Google. Uno de ellos, fue un trabajo de final de grado realizado el curso pasado en el hospital de Basurto, que se publicó en la plataforma ADDI. Y el segundo, un trabajo de investigación realizado en 2012 en la universidad autónoma de Barcelona, y presentado en un congreso de la Sociedad Española de Reumatología.

3.1.2. Resumen de las características de la enfermedad.

Con la información obtenida se resumieron las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas principales de la sarcoidosis; descritas en la introducción de este trabajo.

A continuación, se realizó una selección de las variables que se consideraron más significativas para realizar el estudio posterior de casos clínicos de sarcoidosis pulmonar en Guipúzcoa y se creó una base de datos en Excel para recoger la información referente a dichas variables en las historias clínicas de los pacientes.

3.2. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS EN GUIPÚZCOA

3.2.1. Selección de variables y casos clínicos a estudio.

-Variables: Para este estudio se seleccionaron variables demográficas, clínicas y de diagnóstico, evolución y tratamiento, que pueden clasificarse en 4 grandes grupos.

- Datos demográficos: Año de diagnóstico, edad y sexo al diagnóstico, exposición ambiental/laboral a antígenos y antecedentes familiares de sarcoidosis.
- Evaluación inicial: Motivo de consulta; clínica y pruebas de imagen, laboratorio, función respiratoria y extensión extrapulmonar realizadas al diagnóstico.
- Estudio anatomopatológico: Número y tipo de biopsias realizadas; confirmación de granulomas en alguna de ellas; y realización de BAL.
- Evolución, seguimiento y tratamiento de los pacientes.

-Población de estudio: Para este trabajo se han estudiado 75 pacientes diagnosticados de sarcoidosis pulmonar entre los años 2008 y 2019.

En primer lugar, se realizó una solicitud al CEIC del Área Sanitaria de Guipúzcoa. La cual fue aprobada el 20 de Noviembre de 2018, previo compromiso de respetar la Ley de Protección de Datos 15/1999; y que se adjunta con este trabajo.

A continuación, se buscaron todos los pacientes diagnosticados de sarcoidosis entre los años 2008 y 2019 en consultas externas del hospital Donostia, que atiende una población de referencia de 360.000 pacientes. Para ello se realizó una búsqueda en Osabide-Global, utilizando el código-135 ICD-9. En la **Ilustración-11** se resumen los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de pacientes.

<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico probable / confirmado entre 2008-2019. 2. Sarcoidosis pulmonar con / sin afectación de otros tejidos. 3. Diagnóstico y seguimiento realizados por Osakidetza. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico previo a 2008. 2. Diagnóstico y seguimiento realizados fuera de Osakidetza. 3. Ausencia de afectación pulmonar (clínica, radiológica o histológica).
--

Ilustración 11. Criterios de inclusión y exclusión utilizados para seleccionar la población de estudio.

Por último, se realizó un análisis descriptivo (valores absolutos, porcentajes y medias) de las variables recogidas en la base de datos. Y se procedió a la comparación de los resultados de nuestra serie con los de la literatura.

4. RESULTADOS

En la **muestra poblacional definitiva** de este estudio se analizaron los datos de 75 pacientes diagnosticados de sarcoidosis pulmonar probable o confirmada entre los años 2008 y 2019.

Inicialmente se seleccionó una muestra de 108 pacientes, sin acotar el año de inicio de la sospecha diagnóstica. Sin embargo, al tratarse de un estudio retrospectivo, se vio que obtener los datos de los pacientes diagnosticados antes del año 2008 resultaba difícil y en muchos casos la información era incompleta. Además, durante la recogida de datos, se descartaron los pacientes diagnosticados fuera de Osakidetza, por no tener acceso a los informes y pruebas realizadas por otras entidades.

Con estos **criterios de inclusión/exclusión** (*Ilustración-11*) se redujo la muestra a 82 pacientes. Sin embargo, se descartaron otros 7 por no cumplir ningún criterio de sarcoidosis pulmonar; quedando así una muestra definitiva de 75 pacientes.

En total, el 71% tenían una **sarcoidosis pulmonar confirmada**. La mayoría, se confirmaron por el hallazgo de granulomas no caseificantes; 11 casos con granulomas cutáneos y 36 con granulomas pulmonares. Mientras que otros 6 no tuvieron necesidad de estudio histológico porque fueron diagnosticados de Sd. De Löfgren. El 29% restante se catalogó como sarcoidosis pulmonar probable en base a la asociación de criterios radiológicos y de laboratorio (con/sin clínica respiratoria), además de la exclusión de otras patologías incluidas en el diagnóstico diferencial.

4.1. DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Teniendo en cuenta, que la población de referencia atendida en el Hospital Donostia es de 360.000 pacientes/año, y que la media de casos nuevos durante los últimos 11 años, ha sido de 6,8 casos nuevos/año; se ha estimado la **incidencia** de la enfermedad en nuestra población entorno a 1,9 casos/año por cada 100.000 pacientes. Por otra parte, con los resultados de este estudio podríamos estimar una **prevalencia** de 30 casos por cada 100.000 pacientes en nuestra población.

Como se puede observar en el gráfico, la **edad** de los pacientes en el momento del diagnóstico abarca desde los 27 hasta los 81 años. Y entre ellos, el grupo de edad más prevalente es el que abarca desde los 40 hasta los 59 años de edad; que supone un 60% de los pacientes incluidos en el estudio. De hecho, la media de edad de nuestra población de estudio es de 51.48 años. En segundo lugar se encontrarían los pacientes mayores de 60 años; que suponen un 24% de la población de estudio. Y en tercer lugar, los jóvenes entre 20 y 39 años de edad; que suponen un 16%.

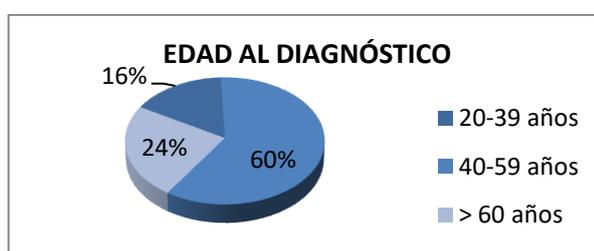


Ilustración 12. Gráfico de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico.

Con respecto al **sexo**, 38 pacientes (51%) eran mujeres, frente a 37 varones (49%).

Los **factores de riesgo** evaluados fueron la presencia de antecedentes familiares de sarcoidosis; que solo se consultaron en 22 pacientes (29%), de los cuales 2 (10%) refirieron tener algún familiar de primer grado enfermo. Y la exposición laboral/ambiental a algún antígeno; que constaba entre los antecedentes personales de 52 de las historias clínicas consultadas. Lo cual nos deja con un 31% de casos en los que no fue preguntada. Entre los 52 a los que sí se les preguntó, el 79% (41 pacientes) negaron cualquier tipo de exposición a antígenos habituales en las enfermedades intersticiales (Asbesto, amianto, sílice, berilio...). En la **tabla-4** podemos ver el desglose de exposición a antígenos de los 11 pacientes restantes.

Tabla 4. Datos de exposición laboral/ambiental a algún antígeno

EXPOSICIÓN	Asbesto	Sílice	Amianto	Berilio	Metales (Fe, Cu, Al...)
Nº de pacientes	2	4	4	0	1
%	3.8	7.7	7.7	0	1.9

4.2. EVALUACIÓN INICIAL

Dentro de todo el proceso diagnóstico, el primer paso es el **motivo de consulta**; la razón por la que se inicia la sospecha y se realizan el resto de pruebas. De los 75 pacientes de la muestra, hay 2 casos en los que no se encontró este dato en la historia clínica y varios que cumplen más de un motivo de los siguientes: 27 pacientes (36%) fueron derivados por hallazgo incidental de adenopatías y/o patrón radiológico compatible en radiografía o TCAR realizados por otra causa; 11 pacientes (15%) acudieron por clínica sistémica, principalmente astenia o fiebre; 18 (24%) por clínica extrapulmonar (2 artralgias, 3 uveítis y 13 cutánea); de los cuales, 6 fueron casos de Síndrome de Löfgren. Mientras que los 39 restantes (52%) consultaron por clínica respiratoria (17 Tos, 18 Disnea y 4 dolor pleurítico).

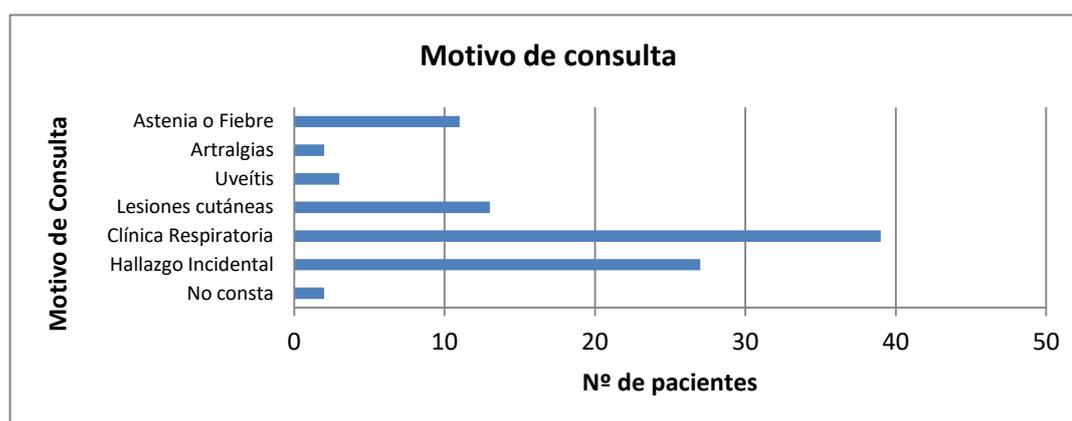


Ilustración 13. Gráfico de los motivos de consulta e inicio del estudio diagnóstico (*algunos pacientes presentaban más de uno de los motivos reflejados*).

En cuanto a la **clínica presente al diagnóstico**, se ha dividido en 3 grupos:

- Respiratoria: Presente en 43 de los 75 pacientes de la muestra (57%).
- Sistémica: Presente en 30 de los 75 pacientes (40%).
- Extrapulmonar: Presente en 36 de los 75 pacientes (48%). 6 de ellos, Löfgren.

Solamente 5 pacientes (7%) se encontraban **totalmente** asintomáticos; mientras que muchos de los pacientes presentaban más de uno de los síntomas analizados; los cuales aparecen desglosados en los siguientes gráficos.

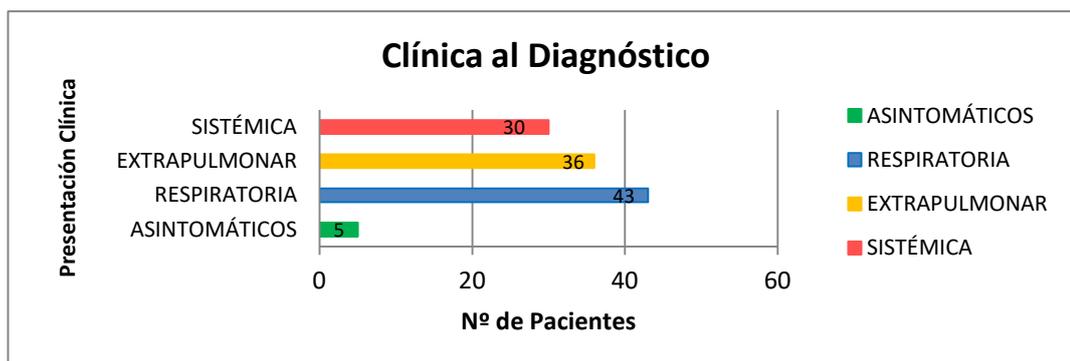


Ilustración 14. Gráfico de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del diagnóstico (Algunos pacientes presentaban varios de los síntomas reflejados).

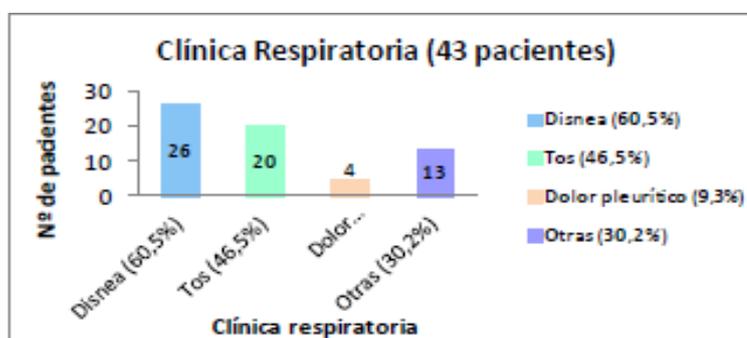


Ilustración 15. Gráfico de las manifestaciones clínicas respiratorias (algunos pacientes presentaron varios de los síntomas representados).

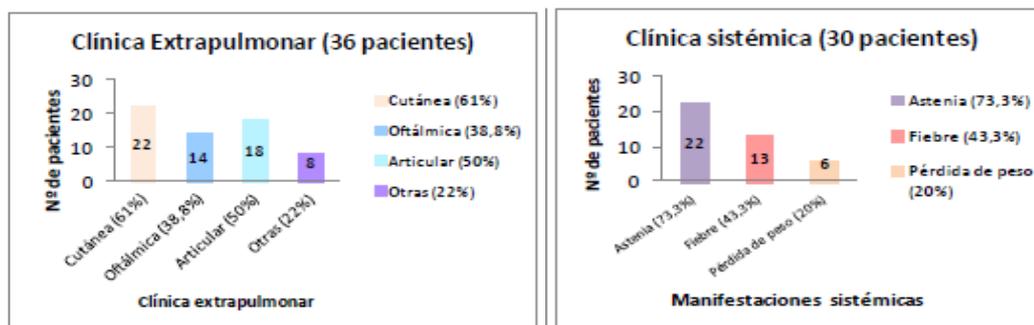


Ilustración 16. Gráfico de clínica extrapulmonar (derecha) y gráfico de clínica sistémica (izquierda).

Otro de los puntos analizados en la evaluación diagnóstica inicial fue el **estudio de imagen** realizado a los pacientes; en el cual se incluyeron la radiografía de tórax y el TCAR realizados en el momento del diagnóstico inicial.

- En las **radiografías de tórax**, se analizó el estadio radiológico que presentaban los pacientes en el momento del Dx y se vio que el 35% de los pacientes del estudio se encontraban en estadio-I; el 20% en estadio-II; el 16% en estadio-III; y solamente un 1.3% se encontraba en el estadio-IV. Además, había otro 20% con una Rx completamente normal; 2 hallazgos que no corresponden con ninguno de los estadios; y 4 pacientes que no tenían realizada esta prueba de imagen.

- Con respecto al **TCAR**, sólo se encontró 1 paciente que no lo tenía. En el resto de casos se analizaron dos tipos de variables: El patrón radiológico observado en la prueba y el hallazgo de adenopatías y su localización. Dichos hallazgos se han resumido en la siguiente tabla:

Tabla 5. Patrón radiológico y hallazgo de adenopatías observadas en el TCAR.

PATRÓN RADIOLÓGICO	Nº de pacientes	%	ADENOPATÍAS	Nº de pacientes	%
NORMAL	13	17	NO Adenopatías	6	8
Nodulillar típico (peribroncovascular/subpleural)	42	56	Hiliares bilaterales*	56	75
Nodulillar Atípico (centrolobulillar/septal interlobulillar)	9	12	Mediastínicas*	62	83
Vidrio deslustrado	7	9	Axilares	6	8
Consolidación (Nódulos/Masas)	7	9	Infradiafragmáticas (Abdominopélvicas)	11	15
Mosaico	2	3			
Fibrosis	1	1			

*Las **adenopatías hiliares bilaterales** se observaron en un total de 56 pacientes; de los cuales sólo 3 las presentaron en exclusiva. Las **mediastínicas** en un total de 62 pacientes; de las cuales, sólo 5 fueron mediastínicas en exclusiva. En el resto de casos (55 pacientes) se observó una combinación de ambos tipos de adenopatías.

El siguiente paso en la evaluación diagnóstica inicial de estos pacientes es la analítica. En este estudio se han evaluado 7 **parámetros analíticos** en las pruebas de laboratorio realizadas a estos pacientes.

1. ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina): De los 75 pacientes incluidos en el estudio, a 9 no se les pidió este dato en ninguna de las analíticas realizadas; lo cual equivale a un 12%. En el siguiente gráfico se pueden ver los resultados de este valor en los 66 pacientes restantes.

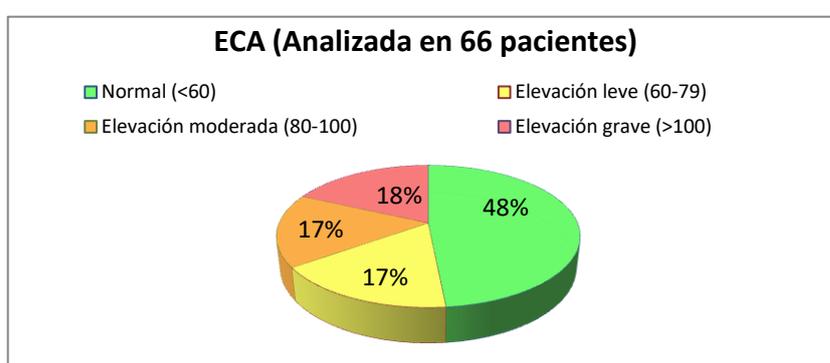


Ilustración 17. Gráfico de los valores de ECA en los 66 pacientes que la tenían solicitada en la analítica.

2. PCR (Proteína-C Reactiva): Este parámetro analítico se pidió en 63 de los 75 pacientes estudiados (84%). De los cuales, el 60% presentó valores normales de PCR; mientras que en el 40% restante (25 pacientes) se observó una PCR elevada.

3. FR (Factor Reumatoide): El FR sólo fue medido en 28 pacientes de los 75 incluidos en el estudio (37%). Y de estos, solamente un 18% presentaba elevación patológica de dicho factor. Los 23 restantes (82%) presentaron valores normales.

4. Calcemia y Calciuria: La calcemia se analizó en el 89% de los casos (67 pacientes). De los cuales, sólo 5 (7.5%) presentaron elevación. La calciuria por su parte, fue pedida solamente en un 41% de los casos. De los cuales, un 29% (9 pacientes) obtuvo resultados patológicos.

5. Gammaglobulinas: Este dato se midió en casi la mitad de los pacientes (49%); de los cuales 27 (72%) presentaron niveles normales de gammaglobulinas en sangre, y 10 pacientes (27%) presentaron hipergammaglobulinemia.

6. Función hepática y renal: Ambas se pidieron en todas las analíticas realizadas. Solamente se encontraron 3 casos en los que no se realizó analítica en el momento de diagnóstico y por tanto, no se estudiaron estas funciones. De los 72 restantes, solamente un 6% presentó alteración en alguno de estos parámetros.

El **diagnóstico diferencial con la infección tuberculosa** se realizó en la mayoría de los pacientes (89%). El Quantiferón fue la técnica utilizada en el 49% de los 67 pacientes con este paso completado; mientras que en el 51% restante se descartó la infección tuberculosa por medio de otras técnicas. Además, se encontraron 8 pacientes que no tenían ninguna prueba para descartar esta infección granulomatosa.

Como **pruebas de función pulmonar** se evaluaron la espirometría y la medición de DLCO realizadas en el momento del diagnóstico.

La **espirometría** se realizó en el 81% de los casos. Y de estos, el 77% obtuvo un resultado normal. Los 14 restantes presentaron una espirometría patológica: La mitad de ellos patrón restrictivo y la otra mitad patrón obstructivo. En cuanto a la severidad de los hallazgos; de los 7 pacientes con patrón restrictivo, 4 fueron leves (FVC: 65-79), 2 moderados (FVC: 50-64) y solamente 1 severo (FVC: 35-49). Mientras que de los 7 pacientes con patrón obstructivo; 4 fueron leves (FEV1: 65-79) y los otros 3 moderados (FEV1: 50-64).

La DLCO se midió en el 73% de los casos. Entre ellos, 30 casos (54.5%) presentaron valores normales de DLCO y otros 25 (45.5%) patológicos. De estos últimos, solamente 1 paciente mostró descenso grave de DLCO (<40); otros 8 presentaron un descenso moderado, con valores entre 40 y 60; y los 17 restantes descenso leve, con valores entre 60 y 80.

Las **pruebas de afectación extrapulmonar** completas se realizaron en un 68% de los 75 pacientes incluidos en el estudio. Además, se encontraron 15 pacientes (20%) sin ningún estudio de extensión extrapulmonar; otros 4 con estudio oftalmológico y ECG; y 5 pacientes que solamente tenían estudio oftalmológico.

4.3. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Tras la evaluación inicial, el siguiente paso para confirmar el diagnóstico es el hallazgo de granulomas no caseificantes en biopsias de las lesiones detectadas.

De los 75 pacientes analizados en este estudio, solo se encontraron 5 sin ninguna biopsia realizada; de los cuales 2 tenían un síndrome de Löfgren confirmado.

De los 53 pacientes con sarcoidosis pulmonar confirmada, en total 36 tenían la confirmación por el hallazgo de granulomas intra-parenquimatosos o intra-torácicos. En el siguiente gráfico (**Ilustración-18**) se representan los tipos de biopsia mediante los que se obtuvo la confirmación histológica en cada caso. Los demás se confirmaron por biopsia cutánea (11 casos) o síndrome de Löfgren (6 casos).

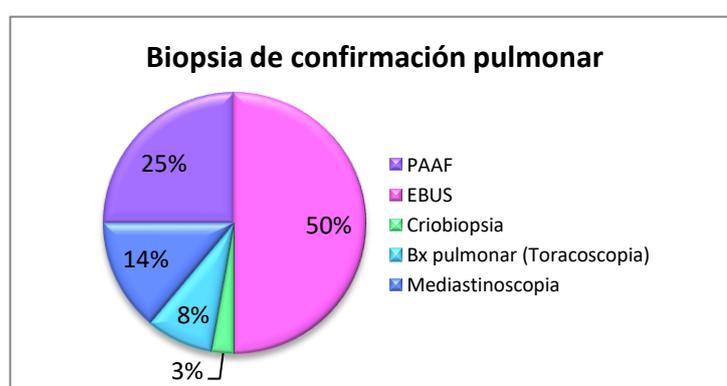


Ilustración 18. Gráfico de tipo de biopsia pulmonar con la que se consiguió la confirmación histológica en cada uno de los 36 casos con granulomas pulmonares.

Reuniendo datos de 70 pacientes con una o más biopsias realizadas, se ha visto que en total se realizaron 111 biopsias. De las cuales, 18 fueron biopsias de lesiones cutáneas (17 de ellas positivas). En la **Tabla-6** se han resumido los resultados de las 93 biopsias pulmonares realizadas:

Tabla 6. Tipos de biopsias "pulmonares" realizadas en los 70 pacientes biopsiados y resultados obtenidos.

TOTAL: 93 BIOPSIAS	PTA por FBC		EBUS		Criobiopsia		Toracoscopia		Mediastinoscopia	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total de biopsias	51	54.8	29	31.2	4	4.3	4	4.3	5	5.4
Resultado (+)	9 de 51	17.6	18 de 29	62.1	1 de 4	25	3 de 4	75	5 de 5	100
Se realizan como primera opción	42 de 51	82.4	6 de 29	20.7	0	0	1 de 4	25	3 de 5	60

Además, se ha visto que de las 42 PTA por fibrobroncoscopia en las que se obtuvo un resultado negativo, 14 (33%) dieron positivo en EBUS; 1 dio positivo en la criobiopsia; 2 en mediastinoscopias; y 7 en la biopsia de lesiones cutáneas.

Por otra parte, al realizar la broncoscopia se puede realizar un **BAL** en el que se miden niveles de linfocitos y el índice CD4/CD8. En este estudio se realizó la broncoscopia a 59 pacientes; de los cuales 44 (75%) tenían estudio del BAL.

Para el estudio se ha considerado patológica una linfocitosis >20 . Mientras que el cociente CD4/CD8 se considera patológico según las guías cuando su valor es >3.5 . De los 44 pacientes con estudio de BAL, 22 (50%) obtuvieron datos de linfocitosis, que se dividieron en:

- Leve: 10 pacientes de 22 (45.5%) con cifras de linfocitos en el BAL entre 20-40%.
- Moderada: 4 pacientes de 22 (18%) con cifras de linfocitos en el BAL de 40-60%.
- Grave: 8 pacientes de 22 (36%) con cifras de linfocitos en el BAL $>60\%$.

El cociente CD4/CD8 dio resultado patológico en 23 casos de los 44 pacientes con BAL realizado. De los cuales, 9 (39%) presentaron un valor entre 3.5-6; 7 (30%) un valor entre 6-10; y otros 5 (22%) presentaron valores >10 .

4.4. EVOLUCIÓN, MANEJO Y SEGUIMIENTO

En la siguiente gráfica (**Ilustración-19**) se puede ver la **evolución** de los 75 pacientes incluidos en el estudio. Un 27% se encontraban aún en fase aguda (≤ 2 años de evolución); de los cuales, 6 se encontraban aún en proceso diagnóstico cuando se realizó el estudio. Además, un 9% de los pacientes tuvieron una regresión espontánea de la enfermedad; mientras que el 16% sufrió algún tipo de empeoramiento clínico y/o radiológico. El 37% restante se mantenía en una cronicidad estable.

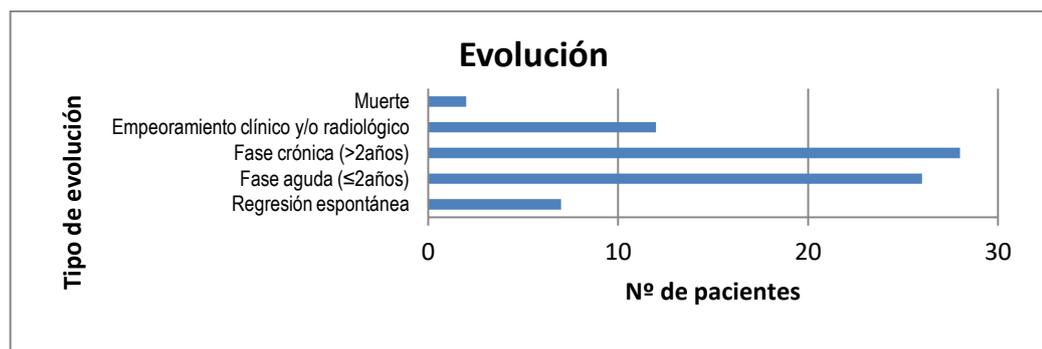


Ilustración 19: Gráfico de evolución clínica y radiológica de los pacientes tras el Diagnóstico.

Con respecto al **tratamiento recibido**, de los 75 pacientes estudiados, se encontraron 32 pacientes sin clínica pulmonar. De estos, el 59% no recibía tratamiento. Mientras que un 41% recibía algún tratamiento por clínica extrapulmonar.

El resto de pacientes se han dividido en 3 grupos en función de la severidad de su clínica pulmonar y su estadio radiológico:

Tabla 7: Tratamiento recibido en función del estadio radiológico, la situación funcional y la severidad clínica.

	Estadio I-II + clínica leve/moderada		Estadio III-IV + PFR alteradas + <u>clínica severa</u>
	PFR normales	PFR alteradas	
No tratados	14 de 23 pacientes	1 de 6	1 de 7
Corticoides inhalados	3 de 23	2 de 6	1 de 7
Corticoides orales	5 de 23 (3 con <i>clínica extrapulmonar</i>)	3 de 6	5 de 7

Además, se encontraron 7 pacientes con estadio-III en la radiografía, pero con PFR normales y clínica respiratoria muy leve. De ellos, 3 estaban sin tratamiento, otros 3 con corticoides inhalados, y 1 con corticoides orales.

Los **inmunosupresores** solo se utilizaron en 8 casos por clínica extrapulmonar. Concretamente, el MTX en exclusiva se utilizó en 3 casos, otros 3 MTX + corticoides orales, 1 MTX + Leflunomida y 1 Azatriopina + corticoides orales.

En cuanto al **seguimiento**, de los 37 pacientes sin ningún tipo de tratamiento 5 carecen también de seguimiento (2 de ellos por alta tras regresión espontánea y 1 por no acudir a las citas); 29 tienen seguimiento en consulta con PFR y 3 tienen solamente seguimiento con consulta con analítica anual.

Dentro del grupo de 8 pacientes tratados con **corticoides inhalados**, todos ellos tenían seguimiento en consultas con analíticas y PFR cada 6-12 meses.

De los 22 pacientes con **corticoides orales**, solamente se encontraron 2 sin ningún tipo de seguimiento, ambos por remisión espontánea de la enfermedad. Los otros 20 tenían seguimiento en consultas cada 6-12 meses con analítica. De estos 20, 15 tenían PFR y solamente 6 realizaban algún tipo de seguimiento en oftalmología. Aunque no tenemos datos recogidos sobre osteoporosis o tratamiento de TBC.

Por último, de los 8 pacientes con **inmunosupresores**, todos ellos realizaban seguimiento en consulta con analítica (1 cada 3 meses, 6 cada 6 meses y otro cada 12 meses). Pero solamente 3 de ellos realizaban PFR durante su seguimiento.

Además se comprobó que el 68% de los pacientes del estudio tenía radiografías de control en algún momento del seguimiento y el 56% tenían TCAR de seguimiento en algún momento también. De hecho, solo se encontraron 13 pacientes (17%) sin ningún tipo de prueba de imagen realizada durante el seguimiento.

4.5. DIFERENCIAS EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO SEGÚN LA ÉPOCA

En la siguiente tabla se reflejan las diferencias observadas en algunas de las variables previamente descritas, en función del año en el que se produce la sospecha diagnóstica y se inicia el proceso de evaluación diagnóstica.

Tabla 8: Diferencias halladas en el estudio diagnóstico, en función de la época en la que se inició la sospecha de Sarcoidosis

Año de sospecha e inicio del estudio Dx	2008-2011		2012-2015		2016-2019		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nº de pacientes	14 de 75	18.6	22 de 75	29	39 de 75	52	75	100
AF NO preguntados	11 de 14	78.6	16 de 22	72.7	26 de 39	66.7	53	70.6

Exposición a Ag NO preguntada	8 de 14	57.1	6 de 22	27.3	9 de 39	23	23	30.6
Pruebas de imagen al Dx NO realizada	1 de 14	7.1	1 de 22	4.5	2 de 39	5.1	4	5.3
Espirometría al Dx NO realizada	6 de 14	42.8	4 de 22	18.2	4 de 39	10.3	14	18.7
DLCO al Dx NO medida	7 de 14	50	7 de 22	31.8	6 de 39	15.4	20	26.7
ECA en la analítica NO pedida	1 de 14	7.1	2 de 22	9.1	6 de 39	15.4	9	12
FR en la analítica NO pedido	9 de 14	64.3	15 de 22	68.2	23 de 39	59	47	62.7
BAL NO realizado	8 de 14	57.1	9 de 22	40.9	14 de 39	35.9	31	41.3
S.Pulmonar confirmada con Granulomas	9 de 14	64.3	10 de 22	45.5	28 de 39	71.8	47	62.7

*Dx: Diagnóstico

*AF: Antecedentes Familiares

*Ag: Antígeno

*Bx: Biopsia

*FR: Factor Reumatoide

*ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

*Dd: Diagnóstico Diferencial

*TBC: Tuberculosis

*BAL: Lavado Bronco-Alveolar

5. DISCUSIÓN

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo se ha realizado por medio de un estudio retrospectivo, lo cual conlleva una serie de dificultades derivadas de la falta de información completa y actualizada.

En primer lugar, todos los datos obtenidos proceden de las historias clínicas informatizadas de los pacientes. Por este motivo, nos vimos obligados a limitar el año de diagnóstico a 2008. Ya que, muchos de los pacientes diagnosticados antes de esta fecha, no tenían toda la información recogida en la plataforma informática Osabide-Global, de la que se extrajeron las historias clínicas. Por esta misma razón, tuvimos que excluir a los pacientes diagnosticados fuera de Osakidetza; cuyos informes no constan en la plataforma digital.

En segundo lugar, se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los datos y de aplicar los resultados a la población general, que el tamaño muestral es reducido; a pesar de contar con una muestra de 75 pacientes, mayor que las de otros estudios retrospectivos realizados en población española^{8,28}.

Por último, es necesario aclarar que durante el desarrollo del trabajo se encontraron 6 pacientes cuya evaluación diagnóstica estaba aún sin concluir, con pruebas pendientes a lo largo de este año 2019. Se ha intentado especificar la presencia e influencia de estos pacientes en los apartados afectados de resultados y discusión.

5.2. DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En primer lugar, atendiendo a la epidemiología de la enfermedad, se ha observado una **prevalencia** llamativamente mayor en nuestra serie (30/100.000) que en otros estudios de población mediterránea¹ (6/100.000); y que en la serie descrita por los compañeros de Vizcaya⁸. Esta diferencia entre poblaciones ha sido reconocida por la literatura^{2,5}, explicando la influencia de variantes genéticas en diferentes regiones geográficas⁴ (menor prevalencia en el mediterráneo que en el norte de Europa). O en el caso de territorios cercanos, como el de Vizcaya, por predisposición familiar² o mayor exposición a antígenos ambientales¹ como desencadenantes de la enfermedad.

Por otro lado, se ha visto que la **incidencia** descrita en poblaciones con una prevalencia similar a la de este estudio, es muy superior (Finlandia: 11/100.000)¹ a la nuestra. De hecho, en este estudio se ha estimado una incidencia de 1,9/100.000; que ocupa un lugar intermedio entre otras series analizadas en España, con resultados de 0,42/100.000¹, y 4,5/100.000⁷.

En este campo es necesario recalcar, que según nuestros hallazgos y los de la serie de León⁷, la incidencia muestra una clara pauta ascendente en los últimos años. En nuestro caso concretamente, la media de casos nuevos/año pasa de 6,8/año a 17,5 en los 3 últimos años; lo que subiría la incidencia hasta 4,8/100.000.

En lo referente a **datos demográficos**, la literatura refiere que la **edad** más frecuente de diagnóstico, se sitúa entre 20 y 60 años¹⁶⁻²⁰. Lo cual se refleja en series de casos estudiadas en España, con medias de edad de 39 a 45 años^{7,28}. Sin embargo en este trabajo, destaca el hallazgo de un 21% de casos >60 años; la mitad de los cuales

superaban los 70 años. Esto podría indicar una pauta ascendente de la edad de diagnóstico en los últimos 9 años. Ya que las otras series^{7,28} incluían pacientes diagnosticados hasta 2010. Y aunque en dichas series se observó un segundo pico de incidencia en pacientes entorno a los 60 años, no se acercaban a los 80-90 tanto como en la nuestra.

En lo referente al **sexo**, nuestro resultado coincide con el de Vizcaya⁸. Ya que, tanto en su serie como en la nuestra, aproximadamente la mitad de los pacientes pertenecían a cada sexo. Sin embargo, estos hallazgos contradicen a la literatura y a otros estudios realizados en población española^{7,28}; según los cuales, la incidencia de la enfermedad es significativamente mayor entre las mujeres.

Si nos fijamos en los factores de riesgo; tanto en nuestra serie como en la de Vizcaya⁸, destaca la baja proporción de casos en los que se consultaron la **exposición a algún antígeno ambiental/laboral** y los **antecedentes familiares de sarcoidosis**.

Estas variables, especialmente los antecedentes familiares, cobran gran importancia en poblaciones como la nuestra; en las que no se hace determinación de HLA, porque forman parte de las teorías sobre la etiopatogenia de la enfermedad y pueden dar explicación a algunas diferencias epidemiológicas observadas entre poblaciones con características similares^{1,2}.

5.2. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL

En este estudio se han recogido los **motivos de consulta** por los que se inició la sospecha diagnóstica de los 75 pacientes incluidos, con el fin de corroborar la información referida por la literatura. Según la cual, el debut de la sarcoidosis suele ser asintomático y su diagnóstico de sospecha se basa en el hallazgo accidental de patrón radiológico en pruebas de imagen realizadas por otro motivo¹⁶⁻¹⁸.

Si nos centramos en la población española, los estudios refieren que el motivo de consulta más prevalente es la detección de un **síndrome de Löfgren**. Sin embargo, llama la atención, que en nuestro estudio, este síndrome solamente se ha detectado en un escaso 8% de los casos; frente a series de casos en Vizcaya⁸, León⁷ y Cataluña²⁸, en las que este síndrome fue el motivo de consulta principal en el 40%, 46% y 47% de los casos respectivamente. De hecho, es curioso que nuestro resultado se

aproxime más al de poblaciones como el Reino Unido³, que a las series de nuestro entorno. Aunque, una vez más, esta asociación podría explicarse por diferencias genéticas que predispongan a desarrollar una u otra forma de presentación.

Por otra parte, en comparación con la serie de Vizcaya⁸, destaca el hecho de que la mayoría de sus casos fueron diagnosticados por el servicio de medicina interna. Mientras que la mayoría de los pacientes incluidos en este trabajo fueron diagnosticados por el servicio de neumología. Esto podría explicarse por el hecho de que sus pacientes fueron seleccionados únicamente entre los ingresos y el servicio de medicina interna suele tener mayor proporción de ingresos de larga evolución. Mientras que en nuestro caso, se seleccionaron de las consultas externas de todos los servicios del hospital; lo que nos da una muestra poblacional más completa.

Clínica al diagnóstico (forma de presentación pulmonar):

La presentación más frecuente de la sarcoidosis **pulmonar** en el debut de la enfermedad, es asintomática. Mientras que en nuestro estudio, la proporción de pacientes con clínica respiratoria presente es superior a la mitad (57%). Esta proporción es cercana al 100% en la serie de Vizcaya⁸. Aunque, en su caso, podría explicarse porque los pacientes proceden de los ingresos; lo cual dificulta el hallazgo de casos asintomáticos. Además, en su serie no se especifica la situación clínica en el momento del diagnóstico; si no en el momento en que se incluyeron en el estudio.

Dentro de los casos sintomáticos, los síntomas más frecuentes referidos en la literatura son la **tos**, la **disnea** y, en menor medida, el **dolor torácico pleurítico**¹⁶⁻¹⁸. En este aspecto nuestros hallazgos sí coinciden. Ya que los síntomas más prevalentes fueron la Disnea (61%) y la tos persistente (47%). Siendo la mayoría de los casos una combinación de ambos síntomas (*Ilustración-15*).

Por otra parte, en los pacientes sintomáticos, especialmente en los de edad avanzada, la clínica respiratoria suele ir acompañada por signos de **afectación sistémica**; entre los cuales destaca de forma especial la **astenia**, sobre otros como la fiebre o la pérdida de peso¹⁶⁻¹⁷. Dicha información también se ha visto reflejada en este trabajo con un 40% de casos de clínica sistémica acompañante. De los cuales, el 73% fue por astenia (*Ilustración-16*).

Pruebas complementarias:

Las guías para el diagnóstico y manejo de la sarcoidosis establecen una serie de pruebas complementarias imprescindibles, entre las que se incluyen: pruebas de imagen que muestren un patrón radiológico compatible; pruebas de laboratorio con elevación de marcadores característicos; pruebas de función pulmonar, para evaluar el grado de severidad de la afectación pulmonar; y pruebas de afectación extrapulmonar para ver su extensión^{16-17,21-24}.

En este trabajo se ha analizado tanto el grado de cumplimentación de cada una de estas pruebas complementarias, como los tipos de resultados observados en ellas:

1. Pruebas de imagen (Radiografía de tórax, TCAR, Gammagrafía):

La radiografía de tórax está indicada en todos los casos para establecer una sospecha fundada y comprobar el estadio radiológico (*Tabla-1*). Siendo el estadio-I el más frecuente en el debut de la enfermedad; seguido del estadio-II^{16-17,23-24}. Esta información se ha probado en este trabajo, con un 35% de casos en estadio-I y un 20% en estadio-II. Además, coincide también con los resultados de otras series analizadas en España^{7-8,28}.

Llama la atención, el 16% de casos en **estadio-III** encontrados en este estudio; que coincide con el 13% de casos de Basurto⁸, y con el 11% de León⁷. Ya que la literatura clasifica como muy infrecuente el hallazgo de pacientes en los estadios-III/IV. Estos resultados podrían explicarse en parte por un diagnóstico tardío. Aunque es poco probable que todos los casos de las 3 series se justifiquen por dicho motivo.

Por otra parte, se encontraron 15 casos con radiografía de tórax completamente normal. Aunque, todos ellos presentaron un patrón intraparenquimatoso compatible con sarcoidosis el **TCAR**. Lo cual coincide con el hecho de que el TCAR sea una prueba de imagen significativamente más sensible que la radiografía^{16-17,22-24}.

Por su parte, tal como esperábamos, la **gammagrafía** con galio ha quedado relegada a un segundo plano¹⁶⁻¹⁷ y no se utilizó en ninguno de los casos estudiados.

En cuanto a los patrones radiológicos observados en el **TCAR**; tal como indica la literatura para los estadios iniciales de la enfermedad²²⁻²⁴, nuestros resultados reflejan que el patrón Nodulillar típico se observó en una proporción significativamente

mayor (56%) que otros patrones propios de estadios avanzados²²⁻²⁴, como el Nodulillar atípico (12%), el vidrio deslustrado (9%) y las consolidaciones (9%).

2. Pruebas de laboratorio:

Estas pruebas incluyen una **analítica de sangre** completa, en la que se evalúa de forma preferente la elevación de marcadores característicos de la enfermedad, como la ECA, la PCR, el FR, la calcemia y la calciuria¹⁶⁻²⁰. En menor medida, algunas guías incluyen la hipergammaglobulinemia como marcador característico¹⁶.

En este estudio se ha destacado el 63% de casos en los que nos se solicitaron valores de **FR**. Aunque, no resulta tan llamativo si lo comparamos con las series de Cataluña²⁸ y Vizcaya⁸, que no lo midieron en ningún caso.

Con respecto a la **ECA**, todas las series muestran que se midió en la mayoría de los casos. Sin embargo, lo que llama la atención de este parámetro analítico es la elevada proporción de casos en los que su resultado se encontraba dentro de los valores normales; tanto en nuestro estudio (48%), como en el de Basurto (33%), o en el de Cataluña (77%)^{8,28}. En este punto hay que tener en cuenta que, analizando los informes de analíticas del Hospital Donostia, se vió que actualmente se considera patológica la ECA>60; mientras que hasta 2015-16 se consideraba patológica >50. Lo cual aumentaría la proporción de casos patológicos considerablemente.

Las **gammaglobulinas** solo se midieron en la mitad de los casos de nuestro estudio frente a un 83% en Basurto⁸. Sin embargo, su importancia como marcador Dx es dudosa¹⁶. Y de hecho, solo presentó hipergammaglobulinemia un 10% de los pacientes con este valor solicitado.

Igualmente, llama la atención que, pese a la importancia diagnóstica de los valores de **calcemia y calciuria** reflejada en las guías¹⁶⁻¹⁷, solo un 7.5% de los 67 pacientes con valores de calcemia solicitados presentó elevación de la misma; coincidiendo con el escaso 2% detectado en Basurto⁸. Y, aunque el porcentaje de Hipercalciuria es mayor (29% aquí y 37% en Basurto), solamente fue analizado en un 41% de los casos.

3. Diagnóstico diferencial con la infección tuberculosa:

El diagnóstico diferencial es uno de los elementos más importantes en el diagnóstico de la Sarcoidosis¹⁶⁻²⁰. Además, en el caso de la TBC, es especialmente importante de

cara al tratamiento de los pacientes descartarla con absoluta certeza, antes de utilizar cualquier tratamiento inmunosupresor²⁷. En este trabajo se ha visto que este diagnóstico diferencial se realiza en la gran mayoría de los pacientes (89%) del Hospital Donostia; al igual que en el 100% de la serie de Cataluña²⁸; frente a una proporción menor entre los pacientes de Basurto (66%)⁸.

Para descartar la **infección** tuberculosa, el **Quantiferón** está sustituyendo a la que durante años fue la técnica de elección (Tuberculina/Mantoux); Ya que ha demostrado una especificidad significativamente mayor, requiere menos tiempo y permite evitar problemas asociados con la administración de la tuberculina²¹. Entre los 75 pacientes incluidos en nuestra serie, el Quantiferón fue la técnica utilizada en el 49% de los casos. Sin embargo, esto no se cumple en ninguno de los otros estudios realizados en España^{8,28}; en los cuales, la técnica utilizada fue la de la Tuberculina.

4. Pruebas de Función Respiratoria:

El estudio de la función pulmonar en estos pacientes se realiza con 2 objetivos. Por una parte, se pretende evaluar el grado de severidad de las alteraciones respiratorias¹⁶⁻²⁰. Y por otra, es uno de los parámetros que nos permite monitorizar la evolución de estos pacientes en función de los resultados en el momento del diagnóstico y los obtenidos durante el seguimiento^{16-18,27}.

En nuestro estudio solamente se encontró un 19% de casos sin espirometría al diagnóstico. En contraposición con el 45% de casos sin PFR del estudio de Vizcaya⁸. En este aspecto, se ha encontrado una importante influencia dependiente del servicio encargado de la evaluación diagnóstica de los pacientes. Ya que, los pacientes de Vizcaya fueron evaluados mayoritariamente por el servicio de Medicina Interna⁸; mientras que la mayoría de los nuestros fueron derivados a la consulta de enfermedades intersticiales del servicio de Neumología durante su diagnóstico. De hecho, de los 14 pacientes de San Sebastián sin PFR iniciales, 6 las completaron en años posteriores, al ser derivados a Neumología para su seguimiento evolutivo.

El **test de la marcha** solo se realizó en 6 de los 75 pacientes estudiados. Y no se menciona en ninguna de las demás series de casos estudiadas en España^{7,8,28}. Sin embargo, nuestros resultados inciden en la importancia diagnóstica de esta prueba; ya que, la mitad de los resultados fueron patológicos.

Por otra parte, según la literatura, el hallazgo más habitual en las PFR es un patrón restrictivo con disminución de la DLCO; lo cual se correspondería con el patrón radiológico característico de la enfermedad¹⁶⁻²⁰. Sin embargo, en este estudio el 77% de las Espirometrías realizadas fueron normales; al igual que sucedía en la población de Cataluña, con un 50% de resultados normales²⁸. Sí se aproximan más a la literatura los hallazgos patológicos de DLCO (45,5%). Aunque no hay datos de su medición en otras series de casos.

5. Pruebas de afectación extrapulmonar:

Al ser una enfermedad multisistémica, que puede debutar en un tejido o más y extenderse a otros durante la evolución; las pruebas de afectación extrapulmonar son un componente fundamental en la evaluación inicial de estos pacientes¹⁶⁻²⁰. Entre ellas destacan, la evaluación exhaustiva de las regiones extrapulmonares más frecuentemente afectadas¹⁶⁻¹⁸ y la realización de un ECG en todos los casos de S. Pulmonar debido a la localización intratorácica de la enfermedad.

En este trabajo se ha analizado la realización de ECG y estudio oftalmológico como mínimo para considerar válido el estudio de extensión. Y se han comprobado los casos en los que se realizó un estudio más exhaustivo. Encontrándose solamente 15 pacientes (20%) sin ningún estudio de afectación extrapulmonar.

5.3. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Pese a no existir una prueba definitiva para confirmar el diagnóstico de sarcoidosis, el hallazgo de granulomas no caseificantes supone actualmente una de las 3 condiciones para establecer dicho diagnóstico^{16-20,25}. La única excepción que permite omitir la biopsia, es el Síndrome de Löfgren. En este estudio solamente se encontraron 5 pacientes sin ningún tipo de biopsia; 2 de los cuales fueron diagnosticados por un síndrome de Löfgren.

En cuanto al **tipo de Biopsia**, las guías actuales recomiendan en primer lugar la biopsia de lesiones cutáneas visibles¹⁶, que en nuestra serie se realizó en 18 de los 70 casos biopsiados. Y, a nivel pulmonar, el uso de técnicas mínimamente invasivas, como la Broncoscopia. Por su parte, las técnicas más agresivas, como la Mediastinoscopia, quedan relegadas a un segundo plano en caso de no conseguir

resultados satisfactorios¹⁶ con las anteriores. Además, se ha producido un cambio en las técnicas recomendadas para el diagnóstico de sarcoidosis pulmonar con el avance de los años. Así en las recomendaciones de la ATS⁴ de 1999 se recomendaba la biopsia transbronquial y en las guías más recientes ^{2,9} se recomienda el EBUS.

En nuestro estudio se ha visto que se utiliza el EBUS en mayor proporción que en las series más antiguas⁷ de nuestro entorno; en las cuales la técnica más utilizada es la biopsia transbronquial. De hecho, la mitad de los hallazgos, de granulomas pulmonares en nuestra serie, se obtuvo por EBUS (**Ilustración-18**). En Vizcaya ni siquiera llegan a mencionar el EBUS⁸. Y en su defecto, utilizan la mediastinoscopia y la transbronquial como técnicas principales. Sí es cierto, que en algunos de nuestros pacientes, se utilizó la **criobiopsia** (técnica de reciente aparición similar a la transbronquial), como alternativa en casos de resultados no concluyentes.

Por otra parte, a pesar de que las guías recalcan la superioridad del EBUS sobre la PAAF ciega en cuanto a sensibilidad (80-90% en EBUS frente a 50-75% en PTA); la mayoría de pacientes de nuestra serie se les realizó PTA como primera biopsia, por ser una técnica más sencilla y económica; que en caso de ser positiva, permite ahorrarse el EBUS. Y que en caso de resultado negativo, no contraindica la realización de EBUS posterior. De hecho, de las 42 PTAs en las que se obtuvo un resultado negativo, un 33% dio resultado positivo en el EBUS posterior.

También destacan el 50% de eritemas nodosos de nuestra serie y el 36% de los de Vizcaya⁸ que fueron biopsiados; a pesar de que el síndrome de Löfgren no requiere confirmación histológica, según lo referido en la literatura ^{3,16-20}.

La realización del **lavado broncoalveolar (BAL)** se recomienda como técnica complementaria a la biopsia ^{8-9,16-20}. Ya que el hallazgo de linfocitosis o un $CD4/CD8 > 3.5$ orienta el diagnóstico hacia la sarcoidosis de forma significativa. En este estudio se realizaron 59 broncoscopias, de las cuales el 75% asociaban estudio de BAL. En este punto resulta necesario aclarar que, debido a la discordancia encontrada en la literatura respecto a los valores de linfocitos considerados patológicos (de 15 a 25 según diferentes artículos), se ha tomado como linfocitosis cualquier hallazgo $> 20\%$.

Con estos criterios, exactamente el 50% de los pacientes con BAL presentaron linfocitosis. Hallazgo que encaja perfectamente con los 23 pacientes que presentaron un coeficiente CD4/CD8 >3.5. En ambos casos, la mayoría fueron de carácter leve (linfocitosis entre 20-40% y cociente CD4/CD8 entre 3.5-6). Sin embargo, destaca el hallazgo de un 36% de pacientes con una linfocitosis superior al 60%; y de un 10% de pacientes con un cociente CD4/CD8 mayor de 10.

5.4. EVOLUCIÓN, MANEJO Y SEGUIMIENTO

Con respecto a la **evolución** de los pacientes diagnosticados de sarcoidosis, en este trabajo, la remisión espontánea solamente se ha observado en un 9.3% de los casos; lo cual coincide con los hallazgos de otras series españolas²⁸. Pero no con la literatura; según la cual, cerca de la mitad de los pacientes suele presentar una remisión espontánea de la enfermedad dentro de los 2-5 primeros años tras el diagnóstico^{17,27}. Además, en nuestra serie, destaca la elevada proporción (56%) de pacientes encontrados en fase crónica (> 2 años) frente a un 15% en la de Basurto⁸.

En cuanto al **tratamiento**, según las guías, los pacientes asintomáticos a nivel pulmonar no tienen indicación de tratamiento^{16-17,27-28}. Lo cual se cumple en nuestro estudio, ya que de los 32 pacientes asintomáticos a nivel pulmonar, los 13 que recibían algún tipo de tratamiento presentaban algún tipo de clínica extrapulmonar que lo justificaba.

En estadios-I/II con PFR normales y clínica leve/moderada está indicado el uso de corticoides inhalados. Aunque si la clínica es muy leve podría considerarse la opción de no tratar²⁶⁻²⁷. En nuestro estudio, esto se cumple en la mayoría de los casos (ver **Tabla-7**). Sin embargo, destaca un 21% de casos dentro de este grupo en tratamiento con corticoides orales; de los cuales solamente 3 presentaban una clínica extrapulmonar que justificase dicho tratamiento.

Por último, en pacientes en estadios III-IV, con clínica moderada/severa está indicado el uso de corticoides orales, y en caso de no mejoría, escalar a inmunosupresores. Cabe destacar, que en ninguna de las series analizadas ^{7,8,28} se emplearon los inmunosupresores. Y los 8 casos de nuestra serie que los utilizaban, fueron por clínica extrapulmonar.

Como dato llamativo, se ha visto que en la serie de Cataluña²⁸ la línea de tratamiento empleada con mayor frecuencia, fueron los AINEs (53%); quedando los corticoides que recomiendan las guías, en un segundo plano (38%).

Destaca el hallazgo de 7 pacientes con un estadio-III en la radiografía, pero con PFR normales y una clínica respiratoria muy leve; ya que ningún protocolo hace referencia al manejo de este tipo de pacientes. En nuestro estudio se vio que 3 de ellos estaban sin tratamiento, otros 3 con corticoides inhalados y 1 con orales.

Respecto al **seguimiento de los pacientes**, las pruebas de función pulmonar y de imagen anuales se recomiendan en todos los casos²⁷. En nuestra serie solamente se encontró un 17% de pacientes sin ninguna **prueba de imagen** realizada durante el seguimiento; resultado similar al 18% de Basurto⁸. En cuanto a las **pruebas de función pulmonar**, de los 18 pacientes de nuestra serie que no tenían PFR de seguimiento, 4 habían sido dados de alta por remisión espontánea de la enfermedad y otros 2 estaban aún en proceso de evaluación diagnóstica. Lo que nos deja con un 16% de casos sin PFR de seguimiento, frente al 85% de casos en la misma situación reflejados en el estudio de Basurto⁸.

Si nos ceñimos a las pautas de seguimiento recomendadas en función del tratamiento recibido, en este estudio solamente destaca el hallazgo de 22 pacientes con corticoides orales; de los cuales el seguimiento oftalmológico recomendado por las guías²⁷ solamente se realizaba en un 30% de los casos.

5.5. DIFERENCIAS DURANTE EL PROCESO DIAGNÓSTICO EN FUNCIÓN DE LA ÉPOCA

En la **Tabla-8** podemos ver que la mitad de los pacientes de la muestra de estudio fueron diagnosticados en los últimos 4 años; seguidos por un 29% entre 2012 y 2015; y un 18% entre 2008 y 2011. Dentro de cada grupo se han calculado los casos de sarcoidosis pulmonar confirmados mediante el hallazgo de granulomas no caseificantes en la Biopsia; observándose el mayor porcentaje de éxito en los últimos 4 años (72% de casos confirmados) y el menor en el periodo comprendido entre 2012 y 2015 (45% de confirmaciones).

El resto de variables reflejadas en esta tabla, son fases del proceso de evaluación diagnóstica que las guías y protocolos recomiendan para el estudio de los pacientes con sospecha de sarcoidosis; y que no se han realizado correctamente en los pacientes recogidos por este trabajo. En general, cada una de las variables estudiadas presenta una clara mejoría a medida que avanzan los años; ya que disminuye la proporción de casos en los que las pruebas no se cumplimentaron correctamente. Un claro ejemplo de ello, son los antecedentes personales no preguntados: Que alcanzaban un 79% entre 2008-2011 y disminuyen a un 67% entre 2016 y 2019. Al igual que la falta de espirometría al diagnóstico: Que era de un 43% en los pacientes estudiados entre 2008 y 2011; frente a un 10% en los estudiados entre 2016 y 2019.

6. CONCLUSIONES

En primer lugar, creo que es interesante remarcar la baja proporción de pacientes en los que fueron consultados los **antecedentes familiares** de sarcoidosis; siendo la susceptibilidad genética una de las teorías etiológicas vigentes en la actualidad. Y teniendo en cuenta el 10% de casos con dichos antecedentes confirmados, encontrado en este estudio.

En lo referente a datos epidemiológicos, destaca una **prevalencia** llamativamente mayor en nuestra serie (30/100.000) que en otras de población mediterránea (6/100.000). Lo que podría explicarse por diferencias genéticas entre las regiones geográficas; predisposición familiar; o exposición a Antígenos ambientales/laborales como desencadenantes de la enfermedad.

Por otro lado, se ha visto que la **incidencia** descrita en poblaciones con una prevalencia similar a la de este estudio, es muy superior (Finlandia: 11/100.000)¹ a la nuestra (1,9/100.000). Aunque, tanto en nuestra serie, como en la estudiada en León⁷ se ve una clara pauta ascendente en los últimos años.

También se ha observado un claro ascenso en la **edad** de diagnóstico encontrada en nuestra serie, frente a estudios más antiguos realizados en población española^{7,28}.

En cuanto al **sexo**, nuestros hallazgos reflejan proporciones similares de hombres y mujeres; coincidiendo con los de la población Vizcaína⁸ pero no con otras series españolas^{7,28}; que apoyan el dato de la literatura de una mayor frecuencia en mujeres.

El **síndrome de Löfgren** es la forma de presentación más prevalente en España, según la literatura y según los hallazgos de otros estudios realizados en este país (40-50%)^{7-8,28}. Sin embargo, en nuestro estudio solamente se detectó en un 8% de los casos; aproximándose más a poblaciones como la del Reino Unido³.

Dentro de la clínica típica de la Sarcoidosis pulmonar, nuestros hallazgos confirman la información referida tanto en la literatura, como en estudios previos. Siendo los síntomas más prevalentes, la **disnea** (61%) y la **tos persistente** (47%). Acompañados en un 40% de casos de clínica sistémica; mayoritariamente **Astenia**.

En lo referente a las **pruebas de imagen** al diagnóstico, se emplearon la Rx de tórax y el TCAR como técnicas de elección. Confirmándose en ambos casos los hallazgos esperados: Patrón-I/II mayoritariamente en la **radiografía**; y Nodulillar típico en una proporción significativamente mayor (56%) que otros patrones en el **TCAR**.

En cuanto al **estadío radiológico**, sí que llama la atención la proporción de casos (16% en nuestra serie, 13% en Basurto⁸ y 11% en León⁷) detectados en estadío-III.

Entre los **parámetros de laboratorio**, destacan la elevada proporción de casos de **ECA** y **calcemia** dentro de los valores analíticos normales, tanto en nuestra serie, como en las de Basurto⁸ o Cataluña²⁸. Y la baja proporción de casos en los que se analizó la **calciuria**.

El diagnóstico diferencial con la **infección tuberculosa** es una de las pruebas más importantes de la evaluación de la sarcoidosis. Tal como se viene haciendo en los últimos años, cerca de la mitad de nuestros pacientes realizaron este diagnóstico diferencial por medio del **Quantiferón**²¹. Sin embargo, no se cumple en las series de Vizcaya⁸ ni Cataluña²⁸; en las que la prueba escogida, fue la Tuberculina/Mantoux.

Las **PFR al diagnóstico** se realizaron en la mayoría de los casos. Siendo la mayoría de los casos que no las tenían, pacientes diagnosticados fuera del servicio de neumología. Y encontrando grandes diferencias con la población de Vizcaya, en la que un 45% de los casos no tenían PFR al diagnóstico.

El **test de la marcha**, no se menciona en ninguna de las demás series de casos estudiadas en España^{7,8,28}. Sin embargo, nuestros resultados inciden en la importancia de esta prueba; ya que, la mitad de los resultados fueron patológicos.

En cuanto al **estudio histológico**, se ha visto que en nuestro medio se utiliza el **EBUS** en mayor proporción que en las series más antiguas⁷ de nuestro entorno; en las cuales la técnica más utilizada es la biopsia **transbronquial**; seguida de la **mediastinoscopia** en el caso de Bizkaia⁸.

Además, en este hospital se ha visto que el uso de **PTA** antes de recurrir al EBUS, consiguió un nada desdeñable 25% de confirmaciones. Lo cual supone una técnica más sencilla y económica en caso de resultados positivos. Y no contraindica el uso posterior de EBUS en caso de resultado negativo.

En lo referente a la **evolución** de los pacientes, destaca la baja proporción de remisiones espontáneas en este estudio (9,3%) y en otras series españolas²⁸. También destaca la elevada proporción de paciente encontrados en fase crónica de la enfermedad en nuestra serie (56%) frente al 15% encontrado en Basurto⁸.

Del **tratamiento**, llama la atención que en ninguna de las series analizadas^{7,8,28} se emplearon los inmunosupresores. Y los 8 casos de nuestra serie que los utilizaban, fueron por clínica extrapulmonar. También destaca el hallazgo de 7 pacientes con un estadio-III en la radiografía, pero con PFR normales y una clínica respiratoria muy leve; ya que ningún protocolo hace referencia al manejo terapéutico de este tipo de pacientes.

El **seguimiento** de los pacientes se realizó de forma correcta en la mayoría de los casos. Sin embargo, destaca que el seguimiento oftalmológico recomendado por las guías²⁷ solamente se realizaba en un 30% de los 22 casos con corticoides orales.

Por último, se ha visto que a lo largo de los 11 años incluidos en nuestro estudio, el mayor porcentaje de confirmaciones diagnósticas se obtuvo durante los últimos 4 años. Igualmente, se ha comprobado que, a medida que avanzan los años, disminuye considerablemente la proporción de casos en los que las pruebas no se cumplieron correctamente.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mateyo K, et al. Sarcoidosis around the globe. Semin Respir Crit care Med. 2017; 38:393-403.
- 2.- Valeyre D, et al . Sarcoidosis. Lancet 2014; 383 (9923):1155-67.

- 3.- Karakaya B, et al. Lofgren syndrome: Diagnosis, Management, and Disease Pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38:463-476.
- 4.- 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(2):736-55.
- 5.- Fernández E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(2):92-100.
- 6.- Alcoba. M. Sarcoidosis en el área sanitaria de León. *An Med Interna* 2003; 20: 617- 620.
- 7.- Fernández S. Epidemiología, formas de presentación, estadio radiológico y métodos diagnósticos de la sarcoidosis en el área de León (2001-2008) *Rev Clin Esp*. 2011;211(6):291-297.
- 8.- Ibarro G. Estudio clínico y epidemiológico de la sarcoidosis en el Hospital Universitario de Basurto. Periodo 1995-2016. <http://hdl.handle.net/10810/30832>.
- 9.- Bonifazi M, et al . Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38:437-449.
- 10.- Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). ACCESS Research Group. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(12):1173-86.
- 11.- Mana J, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999 ; 107 (3) : 240-5.
- 12.- Plit ML, et al. Rapid cytological analysis of endobronchial ultrasound-guided aspirates in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1302-8.
- 13.- Nagai S. et al Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med*. 1997;18(4):787-97.
- 14.- Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(7):946-54.

- 15.- Thillai M, Chang W, Chaudhuri N, et al. Sarcoidosis in the UK: Insights of British Thoracic Society registry data. *BMJ Open Resp Res* 2019;6:e000357.doi:10.1136/bmjresp-2018-000357.
- 16.- King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H, editors. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. [internet]. Uptodate.com. 2018 [cited 8 November 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis>.
- 17.- Iannuzzi MC, and Sah, B. (2017). Sarcoidosis - Trastornos pulmonares - Manual MSD versión para profesionales. [online] Manual MSD versión para profesionales.
- 18.- Ungprasert, P., Crowson, C. S., & Matteson, E. L. (2017). Epidemiology and clinical characteristics of sarcoidosis: an update from a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Reumatismo*, 69(1), 16–22. doi:10.4081/reumatismo.2017.965.
- 19.- Dubrey, S., Sharma, R., Underwood, R., Mittal, T., & Wells, A. (2016). Sarcoidosis of the cardio-pulmonary systems. *Clinical medicine (London, England)*, 16(1), 34–41. doi:10.7861/clinmedicine16-1-34.
- 20.- DynaMed Plus [internet]. Ipswich(MA): EBSCO Information Services. 1995-. Record No.116787, Sarcoidosis in adults; [updated 2018 May 10]. Available from: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=116787>.
- 21.- Cascante, J. A., Pascal, I., Eguía, V. M., & Hueto, J.. (2007). Diagnóstico de la infección tuberculosa. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(Supl. 2), 49-65. [Citado: Abril 16, 2019]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1137-66272007000400005&lng=es&tlng=es>.
- 22.- Hérreaez I, López L. La Sarcoidosis torácica. [internet]. *Rev Clin Esp*.2011. Available from: http://webcir.org/revistavirtual/articulos/diciembre13/espana/es_espanol_a.pdf.
- 23.- Soto N, Peters JI, Nambiar AM. (2016). Diagnosis and Management of Sarcoidosis. University of Texas Health Science Center. *Am Fam Physician*. 2016 May 15;93(10):840-8.

- 24.-** Jeny F, Bouvry D, Freynet O, et al. Management of sarcoidosis in clinical practice. *Eur Respir Rev*2016;25:141-50. 10.1183/16000617.0013-2016.
- 25.-** Bonham, C. A., Strek, M. E., & Patterson, K. C. (2016). From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*, 22(5), 484–491. doi:10.1097/MCP.0000000000000301.
- 26.-** King TE, Flahery KR, Hollingsworth H, editors. Treatment of pulmonary sarcoidosis: Initial therapy with glucocorticoids. [internet]. Uptodate.com. 2018 [8 November 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-sarcoidosis-initial-therapy-with-glucocorticoids>.
- 27.-** Sarcoidosis treatment guidelines.[internet]. Stopsarcoidosis.org. Available from: <https://www.stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/FSR-Physicians-Protocol1.pdf>.
- 28.-** Tejera B. Sarcoidosis, A propósito de 68 casos. Universidad Autónoma de Barcelona (2012). Periodo 1978-2010. [internet]. Available from: <http://ddd.uab.cat/record/101981>.