

# REVISIÓN DE TEMA

## SARCOIDOSIS PULMONAR

*Paola Garcia Padilla\**

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica granulomatosa de causa desconocida que afecta adultos jóvenes de mediana edad. Se presenta con linfadenopatía hiliar bilateral, infiltración pulmonar y lesiones oculares y de piel. Sin embargo, también puede comprometer, hígado bazo, nodos linfoides, glándulas salivares, corazón, sistema nervioso central, músculos y hueso[1,2,3,4].

El diagnóstico se confirma cuando hay evidencia de granulomas de células epiteloideas no caseificantes, y excluyendo otras causas de granuloma[1,2,3,4].

### EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis puede afectar a personas de todas las razas, sexo, y de todas las edades.

La enfermedad es más común en adultos menores de 40 años, siendo mas alta la prevalencia entre los 20 y 29 años[2]. La prevalencia en Estados Unidos es de 35.5 por 100.000 para negros y 10.9 por 100.000 para blancos. La más alta prevalencia a nivel mundial se encuentra entre la población negra de Suecia, Dinamarca y Estados Unidos[1,2,6]. Muchos estudios han demostrado que la sarcoidosis se presenta más severa en negros, que en blancos como una enfermedad crónica y sintomática. En un estudio realizado en Michigan entre 1990 y 1994, se encontró la más alta incidencia en las mujeres afroamericanas, (39.1), seguida por hombres afroamericanos (29.8), luego mujeres blancas (12.1) , y hombres blancos (9.6). Las mujeres afroamericanas entre los 30 y 39 años, fueron el grupo con mayor riesgo con una incidencia anual de 107 por 100.000[5].

Se ha tratado de buscar factores de riesgo ocupacionales para sarcoidosis, como exposición al berilio. Exposición a otros metales, polvo, sustancias orgánicas, pueden producir enfermedad pulmonar granulomatosa pulmonar, difícil de diferenciar de la sarcoidosis[2].

En cuanto al análisis en el campo de la genética, estudios del HLA en familias afectadas sugieren que el riesgo para sarcoidosis es poligénico, con los genotipos más comunes, siendo de la clase I HLA A1 y B8 y de la clase II HLA DR3.

---

\* [Medica cirujano. Residente III medicina interna. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana.](#)

## **PATOGÉNESIS**

### **Factores genéticos**

La asociación con la raza nos sugiere que debe existir cierta predisposición genética para desarrollar sarcoidosis. Y se piensa que la alteración puede residir en el locus que influye sobre la función de la célula T, como es la regulación del reconocimiento y procesamiento del antígeno o de la regulación de la deposición de matrix que favorece a la formación de granuloma y fibrosis progresiva[1,2].

Existe una asociación positiva con el HLA A1 - B8 y DR3 y una asociación negativa con el HLA B12 y DR4. Un pronóstico favorable fue relacionado con el haplotipo DR17, mientras que para el DR15 y DR16 fue asociado con un peor curso de la enfermedad[2].

### **Factor ambiental**

Dentro de la patogenia de la sarcoidosis se han involucrado varios organismos infecciosos tales como, virus: herpes, Epstein Baar, retrovirus, coxsaquie B y citomegalovirus. Otros como *Borrelia Burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, *Micobacterium tuberculosis* y micoplasma. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que apoye una etiología infecciosa de la entidad.

### **Factor inmunológico**

La reacción temprana es caracterizada por la acumulación de células T activadas y macrófagos en el sitio de la inflamación. Los macrófagos se agregan y se diferencian a células epiteloideas y células gigantes multinucleadas. Los linfocitos T CD4, en mayor proporción, los CD8 y en menor proporción los linfocitos B, forman un anillo alrededor del granuloma[1,2,4,7].

Estas células liberan interferón gamma e interluquina 2, factor de necrosis tumoral, interleuquina 15 y factores de crecimiento.

Otros mecanismos involucrados en el aumento del número de células en el tejidos, son la redistribución celular desde la sangre periférica al pulmón y la proliferación *in situ*.

Citoquinas quimiotáxicas como la IL8, IL15, IL16, aumentan el número de células CD4, en el área inflamatoria. Por otro lado la IL2 actúa como factor de crecimiento local para linfocitos Th1, infiltrando el parénquima pulmonar.

Los linfocitos Th1, por medio de la secreción de sustancias como IL2, IL12, IFN gamma y FNT B, favorece la respuesta granulomatosa en el sitio de actividad. Se dice que estas células desarrollan una alveolitis que precede a la formación granulomatosa[2,8]. Otras citoquinas secretadas por estos linfocitos son la IL4, IL5, IL6, IL9 y IL10, las cuales

producen una respuesta fibroproliferativa con una deposición sustancial de matrix que evolucionará posteriormente a fibrosis.

La concentración de fosfolípidos en el lavado bronco alveolar está disminuida en la sarcoidosis, lo cual sugiere una reducción en la habilidad del neumocito tipo II en sintetizar el surfactante. Éste altera las propiedades de la membrana del macrófago alveolar y participa en la activación del linfocito T[7].

El antígeno Thomsen Friedenreich (TF) se ha encontrado en la superficie apical del neumocito tipo II, pero esto no puede ser directamente observado debido a que es enmascarado por el ácido siálico. El ácido siálico puede jugar un papel importante en la protección de neumocitos tipo II de los anticuerpos anti TF, los cuales son citotóxicos en combinación con el complemento.

La disminución de surfactante puede causar colapso alveolar llevando a fibrosis pulmonar en algunos casos de sarcoidosis[7,10].

## **PATOLOGÍA**

La característica de la lesión de la sarcoidosis es un granuloma, de células epiteloideas, discreto, compacto, no caseificante. Las células epiteloideas son fagocitos mononucleares (células gigantes) diferenciados y linfocitos. Las células gigantes pueden contener inclusiones citoplasmáticas llamadas cuerpos de Schaumann[1,2,4,9].

La parte central del granuloma está compuesto por linfocitos CD4, y la parte periférica por linfocitos CD8.

El granuloma sarcoide puede desarrollar cambios fibróticos, que comienzan desde la periferia al centro. Participan también una densa banda de fibroblastos, mastocitos, fibras colágeno tipo I, y proteoglicanos[1,2,9].

Éstos pueden localizarse en nódulos linfoides, pulmones, hígado, bazo y piel; en pulmón, el 75% están dentro de las paredes alveolares y el tejido conectivo alrededor de los vasos sanguíneos, bronquiolos, espacio perilobular o subpleural. Tienden a estar en los dos tercios superiores de ambos pulmones. Pueden ser pequeños o formar masas nodulares en un 27%[1,2,4,9].

Existe cierta evidencia que la manifestación temprana de la sarcoidosis es la alveolitis y que la intensidad y duración de ésta, junto con la relación de linfocitos T ayudadores/supresores, son inversamente relacionados con un buen pronóstico.

Al afectar los vasos sanguíneos pulmonares, se produce una vasculitis granulomatosa, la cual puede causar destrucción marcada de las paredes de los vasos que puede llevar a hipertensión pulmonar.

El compromiso pleural, no es frecuente, cuando se presenta consiste en derrame y engrosamiento pleural.

El estado final de la sarcoidosis pulmonar, se caracteriza por fibrosis severa tanto del intersticio pulmonar como de la pleura con bronquiolectasias y destrucción del parénquima pulmonar produciendo grandes espacios no funcionales, llamados panal de abeja. Estos cambios son frecuentes en los lóbulos superiores y debajo de la pleura[9].

Las bronquiectasias o bronquioestenosis son secundarias al compromiso granulomatoso de la vía aérea y a sobreinfecciones. Las bronquiectasias pueden ser de tipo cilíndricas o saculares, también puede observarse áreas de enfisema.

El neumotórax ocurre en el 2 a 4% de los pacientes con sarcoidosis, éste se debe a la necrosis de granulomas subpleurales o a la ruptura de una bula subpleural. Se han reportado alrededor de 5 casos en la literatura, de neumotórax como primera manifestación de la sarcoidosis[11].

La sarcoidosis granulomatosa necrotizante se caracteriza por extensos granulomas que infiltran, destruyen y ocluyen las arterias pulmonares y venas, asociado con una marcada necrosis del tejido pulmonar. No está claro si esta es una variante de la sarcoidosis[2,9].

### **Histología de la sarcoidosis:**

La sarcoidosis es un importante diagnóstico diferencial de las enfermedades infecciosas, por lo que se hace necesario estudio microbiológico y cultivo, especialmente cuando el paciente presenta fiebre, se encuentran lesiones de necrosis en la biopsia o cuando se sospecha en infecciones por hongos o por bacilo tuberculoso[2,4].

El granuloma se caracteriza por tener un arco formado por linfocitos y fibroblastos en el margen.

Muchos tumores pueden mostrar una reacción sarcoide, por ejemplo, en los nódulos linfoides de carcinomas se pueden encontrar en un 4.4%, granulomas de células epiteloideas no caseificantes. En enfermedad de Hodgkin o en linfoma no Hodgkin en un 13.8% y 7.3% respectivamente[2].

También se han encontrado asociaciones entre lesiones malignas y sarcoidosis, como es el caso de pacientes con tumor carcinoide y sarcoidosis, entre las hipótesis de esta asociación se mencionan anomalías inmunológicas vistas en la sarcoidosis, que promueven al desarrollo de neoplasmas o porque la enfermedad maligna puede condicionar el inicio de la sarcoidosis, causando una reacción local sarcoide que progresa o directamente iniciando las manifestaciones de la sarcoidosis sistémica[12].

Un 15 a 20% de la biopsias con lesiones granulomatosas, no tienen una etiología determinada. Estos pacientes tienen una enfermedad a la que se le ha llamado GLUS (lesiones granulomatosas de significancia desconocida), compuesta de células B, y relacionadas con toxoplasmosis y reacciones sarcoides asociadas a tumor. Los granulomas de la sarcoidosis y de las infecciones por micobacterias son células B negativas[2].



Foto 1. Corte histológico donde se observan numerosos granulomas sin necrosis de caseificación, con fibrosis y tendencia a la confluencia. En la periferia hay un discreto anillo de linfocitos.

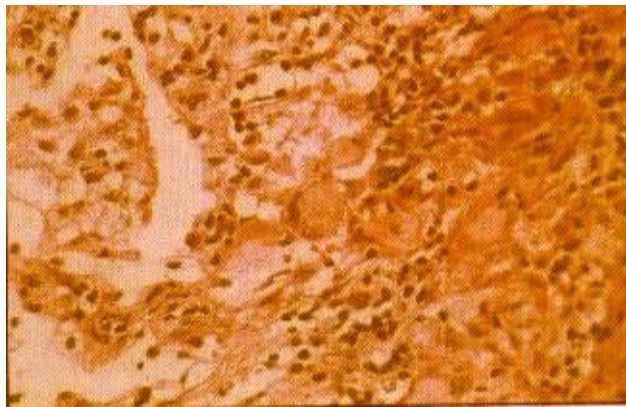


Foto 2. Acercamiento que permite ver la presencia de células gigantes multinucleadas y células inflamatorias mononucleares.

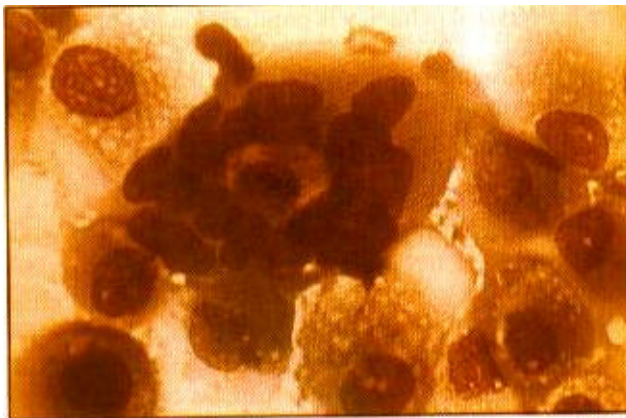


Foto 3. Preparación de lavado bronco-alveolar (BAL) con presencia de una célula gigante multinucleada rodeada por histiocitos de aspectos normal,

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis, pueden comprometer un solo órgano o ser sistémicas.

Dentro de los síntomas constitucionales, están, fiebre, fatiga, malestar general, y pérdida de peso, ocasionalmente puede haber sudoración nocturna.

La sarcoidosis pulmonar se presenta con disnea, tos seca, en algunos casos hiperreactividad bronquial y dolor torácico. Al examen físico se encuentran estertores en un 20%, hipocratismo digital en un 25% con fibrosis pulmonar.

En cuanto a las manifestaciones extrapulmonares se encuentran uveítis, escleritis, eritema nodoso, síndrome sicca, lesiones cutáneas y linfadenopatías periféricas[2,3,4].

Los principales órganos afectados son:

1. Corazón: está comprometido en un 5% de los casos de sarcoidosis. Se pueden presentar arritmias benignas, bloqueo cardíaco y muerte súbita. Ecocardiográficamente se puede observar una reducción de la función ventricular izquierda, anomalías valvulares, derrame pericárdico o aneurisma ventricular.
2. Sistema linfóide: un tercio de los pacientes tienen adenomegalias palpables, siendo los sitios más frecuentes, la región cervical, axilar, epitroclear, e inguinal. Puede haber esplenomegalia leve.
3. Hígado: los granulomas están presentes en un 50 a 80%, pero sólo hay hepatomegalia en un 20%. Raramente se presenta, hipertensión portal o falla hepática.
4. Piel: aproximadamente 25% de los pacientes tienen manifestaciones cutáneas, dentro de las cuales se observa el eritema nodoso, nódulos subcutáneos, máculas y pápulas. El eritema nodoso, se encuentra en la cara anterior de las piernas, son dolorosas y remiten en 6 a 8 semanas. Hace parte del síndrome de Löfgren, que consiste en fiebre, adenopatías hiliares bilaterales, eritema nodoso y artralgias. El lupus pernio representa una sarcoidosis crónica, que consiste en una placa indurada asociada con decoloración de la nariz, mejilla, labios y oreja. Está asociado con fibrosis pulmonar y quistes óseos.
5. Lesiones oculares: pueden ocurrir en un 11 a 83%, siendo la uveítis la manifestación más común. Los síntomas de la uveítis anterior son visión borrosa, fotofobia, lagrimación excesiva. La uveítis crónica puede producir adherencias entre el iris y el lente causando glaucoma y ceguera.
6. Neurosarcoidosis: afecta menos del 10% de los pacientes con sarcoidosis. Compromete pares craneales, parálisis facial, lesiones hipotalámicas e hipofisarias.

7. Sistema músculo esquelético: pueden presentarse dolores articulares en un 25 a 39%, siendo frecuente en rodillas, tobillos, codos y cintura. También suele aparecer una miopatía crónica proximal
8. Tracto gastrointestinal: se afecta en menos del 1%. El estómago es el más comprometido.
9. Sistema hematológico: anemia ocurre en un 4 a 20%, leucopenia en un 40%, lo cual puede reflejar compromiso de la médula ósea, pero el principal mecanismo es por redistribución de las células T al sitio de la enfermedad.
10. Glándulas parótidas: su compromiso hace parte del síndrome de Heerfordt que consiste en fiebre, aumento de las parótidas, parálisis facial y uveítis anterior.
11. Manifestaciones endocrinas: hipercalcemia en un 2 a 10%, la hipercalciuria es tres veces más frecuente, puede observarse, nefrocalcinosis, cálculos renales, y falla renal. Esto se debe a la sobreproducción de 1,25 dihidroxivitamina D, por la activación de macrófagos y granulomas. Otras manifestaciones raras son la diabetes insípida, el hipotiroidismo, y el hipertiroidismo.

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

El diagnóstico de sarcoidosis se basa en la sospecha clínica y se confirma con la demostración histológica de granulomas no caseificantes, y exclusión de otras enfermedades.

### **Radiografía**

La radiografía de tórax es anormal en más del 90% de los pacientes con sarcoidosis. La característica más común es la presencia de linfadenopatías hiliares bilaterales en un 50 a 85% de los casos[4]. Muchos de estos pacientes son asintomáticos.

Los infiltrados pulmonares en el parénquima, con o sin linfadenopatías hiliares, están presentes en un 25 a 50% de los pacientes con sarcoidosis. Estos infiltrados son simétricos, bilaterales y de localización de predominio central y en lóbulos superiores, principalmente en los segmentos apical y posterior[1,2,3,4]. Se caracterizan por ser reticulares, reticulonodulares o alveolares focales, es muy raro el patrón difuso miliar o de vidrio esmerilado, así como el patrón alveolar confluyente con consolidación, bien circunscrito, conocido como sarcoidosis numular[4].

La destrucción del parénquima pulmonar puede conducir a la formación de quistes en panal de abeja, pérdida de volumen de los lóbulos superiores, retracción hilar y bandas septales. En el estadio III y IV de la sarcoidosis se pueden observar, bulas, bronquiectasias quísticas, aumento de la arteria pulmonar, y engrosamiento pleural.

Es excepcional la presencia de derrame pleural, adenopatía hiliar bilateral, infiltrados segmentales unilaterales, masas, cavitaciones, atelectasias secundarias a broncoestenosis, bronquiectasias, enfisema buloso, y fibrosis mediastinal. Estas características ocurren con mayor frecuencia en personas con sarcoidosis mayores de 50 años.

Existe una clasificación teniendo en cuenta una radiografía posteroanterior la cual se refiere a:[2,3,4]

- Estadio 0: radiografía normal.
- Estadio I: consiste en adenopatíasiliares bilaterales, frecuentemente con un nodo paratraqueal.
- Estadio II: pacientes con adenopatíasiliares bilaterales e infiltración difusa parenquimatosa la cual es usualmente intersticial pero ocasionalmente puede ser nodular o miliar.
- Estadio III: infiltrados parenquimatosos sin adenopatíasiliares.
- Estadio IV: indican fibrosis pulmonar irreversible.

La determinación del estadio nos da información acerca del pronóstico, frecuencia de síntomas y grado de deterioro de la función pulmonar. En cuanto al pronóstico, en el estadio I existe la probabilidad de remisión espontánea en un 80%, 50% en el estadio II y 30% en el estadio III[3]. La remisión ocurre en los dos primeros años.

La radiografía puede normalizarse en 5 años, en un 82% en el estadio I, en un 68% en el estadio II y en un 37% en el estadio III.

En cuanto a la mortalidad, en el estadio I fue de 0, en el estadio II de 11% y en el estadio III de 18%. Estos estudios apoyan la idea que durante el estadio I no se requiere tratamiento.

Cuando un paciente es asintomático se debe hacer un control radiográfico cada 3 a 6 meses, y se debe tomar biopsia en caso que la radiografía o los síntomas empeoren[4].

### **Tomografía computarizada**

La escanografía computarizada es más sensible que la radiografía de tórax en detectar anomalías en el parénquima, mediastino y estructurasiliares.

Es un método costoso y no se considera necesario en la evaluación diagnóstica de rutina ni como seguimiento en los pacientes con sarcoidosis.

Puede detectar, nódulos linfoides, en las regiones paratraqueal, peritraqueal, paraaórtica, subcarinal y axilar que no se aprecian en la radiografía e infiltrados parenquimatosos. Sólo se



considera necesario en pacientes con manifestaciones atípicas, con radiografía normal pero con sospecha clínica de la enfermedad[4,14].

La escanografía de alta resolución es útil para detectar nódulos subpleurales, septos interlobares, y patrón de vidrio esmerilado.

La progresión de la sarcoidosis pulmonar puede llegar a formar conglomerados de masas, distorsión de la arquitectura y destrucción quística[4].

Algunos de los hallazgos en la escanografía pueden servir para señalar pronóstico. Lesiones en panal de abeja, quistes, bandas gruesas, distorsión de la arquitectura alveolar y tracción por bronquiectasias indican fibrosis y pobre respuesta al tratamiento.

Por otro lado, el patrón de vidrio esmerilado representa una alveolitis, lo cual corresponde a una aumentada deposición de Gallium 67 y puede ser susceptible de tratamiento.

La escanografía de alta resolución se reserva para pacientes con sarcoidosis en estadio II y III en quien es muy importante determinar la actividad de la enfermedad, para el tratamiento[3,4,14].

Otro de los hallazgos en la escanografía es la aparición de “*fairy ring*”. Hay un compromiso bilateral de la región posterior de los pulmones, con anillos de tejido granulomatoso de diferentes tamaños. Con áreas centrales con presencia de aire[16].

En un estudio realizado por Hansell, se concluyó que un patrón reticular es la principal asociación morfológica que indica obstrucción de la vía aérea[15].

## **Medicina nuclear**

Se ha demostrado que la captación de Tecnecio 99m-Tetrofosmin en nódulos linfoides, hilio pulmonar es diagnóstica de sarcoidosis en estadio I, confirmado por biopsia[17].

Uno de los métodos diagnósticos usados para detectar sarcoidosis extrapulmonar es la centillografía con Gallium 67, que detecta compromiso muscular de la enfermedad. La prevalencia es de un 80% en personas asintomáticas con compromiso granulomatoso muscular[18].

## **Biopsia**

La biopsia transbronquial pulmonar es el método más recomendado. El éxito depende de la experiencia del operador y va de un 60% a un 97%. Éste aumenta en un estadio II o III radiográfico, cuando las biopsias son tomadas de los sitios con mayor cambios radiológicos y cuando son varias muestras.

Las biopsias endobronquiales se realizan cuando se evidencian hallazgos como nodularidad y edema de mucosa, hipervascularidad y broncoestenosis, si éstos están presentes se puede llegar al diagnóstico hasta en 91%. Si éstas no son diagnósticas, la biopsia pulmonar está indicada. Puede realizarse mediante mediastinoscopia, video toracoscopia o biopsia pulmonar abierta, alcanzando el diagnóstico en un 90%[2].

Según un estudio de riesgo/beneficio y costo/beneficio, realizado en pacientes asintomáticos con linfadenopatías hiliares bilaterales, y con diagnóstico presuntivo estadio I de sarcoidosis, es preferible la realización de la mediastinoscopia para el diagnóstico, con una sensibilidad de un 88%[13].

### **Lavado broncoalveolar**

El lavado broncoalveolar (LBA), en pacientes con sarcoidosis pulmonar demostró un número aumentado de linfocitos, de la relación CD4/CD8, macrófagos alveolares activos, diversas linfoquinas y marcadores bioquímicos.

El perfil de las células del LBA no predice pronóstico ni respuesta a los corticoides. Un número aumentado de mastocitos y macrófagos han sido asociados con un peor pronóstico en algunos estudios[4].

El lavado broncoalveolar es costoso e invasivo y además no juega un papel determinante en el tratamiento.

### **Pruebas de función pulmonar**

Alteraciones en las pruebas de función pulmonar están presentes en sólo 20% de pacientes con radiografía estado I de sarcoidosis, pero sí son detectadas en un 40 a 70% de los pacientes en estadio II, III y IV.

Se observa una disminución en la capacidad vital y en la capacidad pulmonar total. La hipoxemia es rara pero puede ser vista en estadios avanzados[2,4,22].

Un tercio de los pacientes con compromiso pulmonar de la sarcoidosis, tienen un componente obstructivo que se refleja en una disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF 1) y de la relación VEF1/CVF. Un 27% tienen una disminución en la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Pero ninguno de los hallazgos anteriores se correlacionan con la severidad de la enfermedad[4].

Las pruebas de función pulmonar no predicen respuesta al tratamiento pero son medidas objetivas sobre la evolución de la enfermedad. Un aumento en la capacidad vital se correlaciona con una mejoría sintomática y radiológica en pacientes con estadio II o III de sarcoidosis. Pacientes con mejoría radiológica aumentan la capacidad vital en un 70% y la capacidad de difusión al monóxido de carbono en un 30%.

## **Prueba de ejercicio**

La prueba al ejercicio es un método sensible pero no específico como medida de funcionalidad. Las alteraciones en ésta se han observado hasta en un 50% de los pacientes con sarcoidosis con espirometría y capacidad de difusión al monóxido de carbono normales. Dentro de las alteraciones se encuentran limitación ventilatoria y aumento del espacio muerto.

Esta prueba no puede discriminar entre alveolitis y fibrosis. Usualmente la espirometría y la oximetría se pueden utilizar para el seguimiento del curso de la enfermedad, aunque otro método que puede ser utilizado es la caminata de seis minutos[4].

## **Enzima convertidora de angiotensina**

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encuentra elevada en un 30 a 80% de los pacientes con sarcoidosis, aunque falsos positivos se han encontrado en un 10% de los pacientes con enfermedad pulmonar. Los niveles de ECA pueden ser normales en pacientes con enfermedad activa. No es un indicador para tratamiento, pero aumentos progresivos de ésta en pacientes sintomáticos pueden reflejar enfermedad activa, que podría beneficiarse de corticoides[4].

## **Somatostatina**

En un estudio realizado en Holanda se concluyó que posterior a la aplicación de indium 111—DTPA— octreotide, un análogo de la somatostatina, la imagen del receptor de ésta, puede demostrar enfermedad granulomatosa activa y además la visualización de la glándula parótida y nódulos supraclaviculares indican compromiso de la enfermedad en un 50% de los pacientes[19].

## **TRATAMIENTO**

### **Corticoides**

Las indicaciones acerca del tratamiento son muy controvertidas, sin embargo, los corticoides sigue siendo la principal terapia para la sarcoidosis pulmonar progresiva[1,2,3,4,20,21].

Los corticoides orales, alivian los síntomas respiratorios, mejoran los hallazgos radiológicos, y las pruebas de función pulmonar. La dosis óptima o la duración no ha sido aún establecida. En sarcoidosis pulmonar se utiliza prednisona a dosis de 20 a 40 mg. Los pacientes con estadio I no requieren tratamiento. Las indicaciones para el inicio de esteroides son: deterioro de la enfermedad, infiltrados parenquimatosos persistentes o progresivos y una disfunción pulmonar severa.

Pacientes con síntomas crónicos durante más de un año deben ser tratados ya que es muy poco probable que ocurra una remisión espontánea. En pacientes con estadio IV, el tratamiento sólo se justifica si el paciente tiene un curso progresivo o hay evidencia de alveolitis activa, en donde se pueden observar resultados favorables. La respuesta al tratamiento puede ser observada a las 4 a 8 semanas, pero pacientes en quienes no hay resultados a los tres meses, probablemente no respondan más adelante. En la mayoría de los casos puede deberse a enfermedad fibrótica o quística, dosis inadecuadas o resistencia intrínseca a los corticoides[2,3,4]. La dosis debe ser reducida gradualmente, y continuada por 12 meses.

Existe otro esquema de manejo con corticoides, el cual tiene 6 fases de tratamiento así:

1. Iniciar con dosis altas para control de la inflamación.
2. Disminuir las dosis para evitar reacciones tóxicas.
3. Continuar con la dosis de mantenimiento hasta recibir la orden de suspenderlos.
4. Suspender la terapia.
5. Observación.
6. Tratamiento si ocurre una recaída[20].

### **Corticoide inhalado**

Los corticoides inhalados pueden disminuir la inflamación alveolar y endobronquial en pacientes con sarcoidosis pulmonar limitada al tracto respiratorio bajo y de carácter leve. También se han utilizado para pacientes en estadio II que iniciaron tratamiento con prednisona y luego continuaron con budesonida y se han observado buenos resultados con menos efectos colaterales[21].

### **Metrotexate**

Metrotexate a dosis de 10 a 20 mg una vez al día, pueden ser útiles en pacientes en quienes han fallado los corticoides. El 70% de los pacientes con sarcoidosis extrapulmonar responden favorablemente. Produce efectos adversos tales como, ulceración de la mucosa, síntomas gastrointestinales, hepatitis, cirrosis, rash, alopecia, y neumonitis intersticial.

Estudios sugieren que el metrotexate no cura la enfermedad pero sí la suprime[2,3,4].

### **Azatriopina**

Dosis de 100 a 200 mg al día, se han usado cuando el paciente no responde al tratamiento con esteroides. No se han realizado estudios comparativos con el metrotexate, pero se prefiere la azatriopina por tener menos efectos adversos. (menos teratogénico).

## **Agentes citotóxicos**

Entre los cuales se encuentran, ciclofosfamida, y clorambucil. El riesgo de malignidad es más alto con clorambucil que con metrotexate o con azatriopina. Producen efectos adversos tales como, infertilidad, toxicidad de la médula ósea, riesgo de infecciones, alopecia, inductores de neoplasias y neumonitis intersticial. Debido a esto, no se utilizan en personas jóvenes[1,2,4].

## **Ciclosporina A**

Inhibe la activación de las células T y su proliferación, pero a pesar de que es un agente atractivo para el manejo de la sarcoidosis, no se han observado buenos resultados. Además es muy costoso y produce gran toxicidad.

## **Agentes antiinflamatorios no esteroideos**

No tienen efecto sobre la sarcoidosis pulmonar, alivia las manifestaciones articulares de la sarcoidosis como el eritema nodoso.

## **Antimaláricos**

Drogas antimaláricas como la hidroxicloroquina han sido usadas para el tratamiento de la hipercalcemia, sarcoidosis cutánea y ósea. Los efectos en la sarcoidosis son limitados. El tratamiento debe ser mínimo por seis meses. Y debe tenerse cuidado con el daño en la retina que puede producirse.

## **Agradecimiento**

Doctor Darío Londoño, profesor asociado de medicina interna y neumología por la revisión y corrección del manuscrito.

## **Bibliografía**

1. Newman Lee S., Rose Cecile S., Maier Lisa. *Sarcoidosis*. The New Eng Jor Med 1997;336:1224-1234.
2. *American Thoracic Society. Statement on Sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:736-755.
3. DeRemee Richard A. *Sarcoidosis*. Mayo Clin Proc 1995;70:177-181.
4. Lynch III Joseph P. Kazerooni Ella A., Gay Steven E. *Pulmonary Sarcoidosis*. Clin Chest Med 1997;18:755-785.

5. Rybicki Benjamin, Major Marcie, Popovich John, Maliarik Mary, Ianuzzi Michael. *Racial differences in sarcoidosis incidence*. Am J Epid 1997;145:234.
6. Torrington Kenneth, Shorr Andrew, Parker Joseph. *Endobronchial Disease and Racial Differences in Pulmonary Sarcoidosis*. Chest. 1997;111:619-622.
7. Hayasaka Muneharu, Honda Takayuki, Kubo Keishi, Sekiguchi Morie. *Proliferation of Type II Pneumocytes and Alteration in Their Apical Surface Membrane Antigenicity in Pulmonary Sarcoidosis*. Chest 1999;116:477-483.
8. Agostino C., Trentin L., Zambello R. *CD8 alveolitis in sarcoidosis: incidence, phenotypic characteristics and clinical features*. Am J Med 1993; 95: 466-72.
9. Sheffield Edward. *Pathology of Sarcoidosis*. Clin chest Med 1997;18:741-744.
10. Agostini Carlo, Trentin Livio, Perin Alessandra, Facco Monica, Siviero Marta, Piazza Francesco, Basso Umberto, Adami Fausto, Zambello Renato, Semenzato Gianpietro. *Regulation of alveolar macrophage T cell interactions during Th1 type sarcoid inflammatory process*. Am J Physiol 1999;277:240L-250L.
11. Froundarakis Marios, Bouros Demosthenes, Papiris Spyros, Constantoupoulos Stavros, Siafakas Nikolaos. *Pneumothorax as a First Manifestation of Sarcoidosis*. Chest 1997;112:278-280.
12. Levy Nat, Rubin Joseph, DeRemee Richard, Aughenbaugh Gregory, Unni K. Krishnan, Kahn Michael. *Carcinoid Tumors and Sarcoidosis – Does a Link Exist?* Mayo Clin Proc 1997;72:112-116.
13. Reich Jerome, Brouns Matthew, O'Connor Elizabeth, Edwards Miles. *Mediastinoscopy in Patients With Presumptive Stage I Sarcoidosis*. Chest 1998;113:147-153.
14. Traill Z.C., Marskell G.F., Gleeson F.V. *High-Resolution CT findings of Pulmonary Sarcoidosis*. AJR 1996;168:1557-1560.
15. Hansell David, Milne David, Wilsher Margaret, Wells Athol. *Pulmonary Sarcoidosis: Morphologic Associations or Airflow Obstructions at Thin-Section CT*. Radiology 1998;209:697-704.
16. Marlow Troy, Krapiva Pavel, Schabel Stephen, Judson Marc. *The “Fairy Ring” A New Radiographic Finding in Sarcoidosis*. Chest 1999;115:275-276.
17. Tschabitscher Doris, Gallowitsch Hans, Kresnik Ewald, Molnar Mario, Dinges H.P., Roiss Alois. *Technetium-99m-Tetrafosmin Uptake in Sarcoidosis Stage I*. J Nucl Med 1997;38:1786-1787.
18. Lienm Han, Drent Marjolein, Antevska Elizabeta, Lamers Robert, Heindenhal Guido. *Intense Muscle Uptake of Gallium-67 in a Patient with Sarcoidosis*. J Nucl Med 1998;39:1605-1607.
19. Kwekkeboom Dik, Krenning Eric, Kho Siang, Breeman Woult, Van Hagen Martin. *Somastotatin Receptor Imaging in Patient With Sarcoidosis*. Eur J Nucl Med 1998;25:1284-1292.
20. Judson Marc. *An Approach to the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis With Corticosteroids*. Chest 1999;115:1158-1165.

21. Pietinalho Anne, Tukiainen Pentti, Haahtela Tari, Persson Tore, Selroos Olof. *Oral Prednisolone Followed by Inhaled Budesonide in Newly Diagnosed Pulmonary Sarcoidosis*. Chest 1999;116:424-431.
22. Bradvik I, Wollmer P: *Lungs mechanics and gas exchange during exercise in pulmonary sarcoidosis*. Chest 1991;99: 572-578.