

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS EN LA SARCOIDOSIS:
ANALISIS DE LA PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD DE LA
ENFERMEDAD MEDIANTE TECNICAS ESTADISTICAS MULTIVARIANTES

Memoria presentada por:

JUAN MA MAÑA REY

para optar al grado de

DOCTOR EN MEDICINA

BARCELONA, Marzo 1990

A Maite

PRESENTACION

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de carácter sistémico descrita por primera vez hace algo más de un siglo y que a pesar de los importantes avances en el conocimiento de su inmunopatogénesis sigue sin conocerse su etiología. A excepción de determinadas formas clínicas, como por ejemplo el síndrome de Löfgren, la experiencia clínica demuestra que el pronóstico de los enfermos con sarcoidosis es muy variable ya que casos aparentemente similares en su inicio, pueden seguir una evolución claramente distinta. A lo largo de los últimos años se han introducido una serie de exploraciones complementarias conocidas como "marcadores de actividad" que, si bien presentan limitaciones de sensibilidad y especificidad diagnósticas, son de gran utilidad en el seguimiento de los enfermos. Gracias a ellas se ha incrementado el grado de información a lo largo de la evolución de los pacientes ya que permiten detectar la presencia de enfermedad activa en aquellos casos con estabilidad clínica aparente, apoyando así la idea del Profesor DG. James de que la sarcoidosis es como un "iceberg" que esconde su mayor parte. Sin embargo, los marcadores de actividad no han significado un avance

sustancial en relación al conocimiento de los aspectos pronósticos de la enfermedad.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa que evoluciona a lo largo del tiempo. Desde un punto de vista conceptual a esta "formación continuada de granulomas" se le conoce con el nombre de "actividad" y su presencia se detecta por clínica y/o a través de exploraciones complementarias. La evolución es muy variable y en algunos casos poco previsible. De hecho, puede oscilar desde la curación o inactividad espontánea a los pocos meses, pasando por la presencia de una actividad más o menos mantenida o a brotes durante años, relativamente bien tolerada y de curso final impredecible, hasta la aparición de lesiones irreversibles e incapacitantes. Esta persistencia de actividad de la enfermedad en el tiempo es lo que condiciona fundamentalmente su pronóstico.

Los aspectos pronósticos de la sarcoidosis han sido motivo de diversos estudios en la literatura médica, la mayoría de ellos realizados a partir de las grandes series descritas mediante el análisis evolutivo en el tiempo de distintos aspectos clínico-radiológicos y de los marcadores de actividad. Sin embargo, son muy escasos los que han utilizado una metodología estadística adecuada. Para los clínicos dedicados a esta enfermedad, sería muy deseable poder identificar mediante datos clínicos o de exploraciones complementarias en el momento del diagnóstico, a aquellos pacientes proclives a seguir una mala evolución en aras

a instaurar un tratamiento con corticoides, a pesar de la polémica existente sobre la eficacia real de éstos en la sarcoidosis.

En el Centro donde se ha generado esta tesis (Hospital de Bellvitge), el estudio y seguimiento de los pacientes con sarcoidosis es realizado desde 1974 bajo la dirección del Dr. Badrinas, del Servicio de Medicina Interna, en colaboración con diversos Servicios del hospital, y en la actualidad se dispone de una casuística superior a 200 casos bien documentados. Durante el período de mi formación como Médico Residente en dicho Servicio, desde 1978 hasta 1981, colaboré en el estudio, seguimiento y manejo de estos pacientes. Mi integración plena al grupo de trabajo de Sarcoidosis se realizó a partir de mayo de 1985 y continúa en la actualidad. Durante este período de tiempo he colaborado tanto en el seguimiento clínico de los pacientes, así como he participado en diversas conferencias, comunicaciones a congresos y publicaciones sobre el tema. Una de las facetas más complejas en el manejo de estos enfermos ha sido el determinar los aspectos pronósticos y sus implicaciones terapéuticas.

Por esta razón, iniciamos un estudio de los posibles factores pronósticos de nuestra casuística de sarcoidosis, mediante una metodología estadística moderna, que pudiese responder a las preguntas formuladas. Ello constituye el motivo y el objetivo fundamental de la presente tesis.

En el desarrollo de esta tesis, en un primer capítulo dedicado a "Introducción", se revisa el estado actual de la sarcoidosis, con especial referencia a la epidemiología, formas clínicas, criterios diagnósticos, marcadores de actividad, pronóstico y tratamiento.

A continuación, tras indicarse los "Objetivos" del estudio, se describen el "Material y Métodos" empleados y se exponen los "Resultados" hallados, tanto los referidos a la descripción de nuestra casuística general como al estudio de los factores pronósticos.

Finalmente, y en el capítulo "Discusión", se comentan los aspectos más relevantes de los resultados expuestos, que se concretan en el apartado "Conclusiones".

Con la metodología estadística utilizada consideramos que se aportan unos resultados originales, no descritos previamente en la literatura y que pueden ser de gran utilidad en el manejo de los enfermos con sarcoidosis.

Esta labor no hubiera sido posible sin la colaboración de diversos profesionales y amigos a los cuales debo mi más sincero agradecimiento, en especial:

Al Dr. Fernando Fernández Nogués, Jefe del Departamento de Medicina Interna y Director de la presente Tesis, por las

enseñanzas recibidas en mi formación en esta especialidad y sus adecuados consejos en la realización de este trabajo,

Al Dr. Francesc Badrinas, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna y considerado como una autoridad en Sarcoidosis en nuestro país, por su amistad y afecto personal, y autor material de la casuística de Sarcoidosis a partir de la cual se ha podido realizar la presente tesis,

Al Dr. Josep M^a Gatell, Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona, por la desinteresada y extraordinaria ayuda prestada en la realización de los análisis estadísticos,

Al Dr. Eugeni Ballester, Médico Adjunto del Servicio de Neumología del Hospital Clínic de Barcelona, por sus consejos en el diseño y elaboración de este estudio,

A todos los Médicos del Staff y Residentes del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Bellvitge, en especial al Dr. Francesc Gudiol, Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y a la Dra. Isabel Moga, Jefe de Sección de Medicina Interna, y a los Médicos Adjuntos Dres: Xavier Ariza, Felipe Cardenal, Pedro Fernández Viladrich, Ramón Niubó, Maruja Pac, Xavier Pintó, Gabriel Ruff, Claudio Sisó y Antonio Vidaller; así como a los antiguos miembros del Servicio, la Dra. Margarita Admetlla, en la actualidad Jefe del Servicio de Medicina Interna

del Hospital de Viladecans y al Dr. Jordi Verdiell, actualmente Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital de Bellvitge; por su ayuda, tanto durante mi período de formación como Médico Residente como con posterioridad, y su colaboración en el manejo de los pacientes con sarcoidosis,

Al Dr. Ramón Pujol, actualmente Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Granollers, y al Dr. Román Pallarés, por su amistad y por su estímulo a la realización de esta tesis,

A todos los Médicos del Servicio de Neumología, por su colaboración en el estudio de estos pacientes, y en especial al Dr. Frederic Manresa, por sus consejos en la realización del presente estudio,

A todo el Personal de Enfermería y Administrativo del Servicio de Medicina Interna, en especial a la Srta. Montse Serra, por su colaboración en el manejo de los pacientes, así como por su eficaz labor de secretariado en el seguimiento de los enfermos y en la elaboración de trabajos científicos,

A todos los Servicios y personal del Hospital de Bellvitge que han colaborado en el manejo de los pacientes con Sarcoidosis, en especial al Dr. Valverde del Servicio de Reumatología, al Dr. Buendía y a la Dra. Mestre del Servicio de Inmunología, y al Dr. Ramos y a la Dra. Ricart del Servicio de Medicina Nuclear.

Finalmente, a todos los enfermos incluidos en la presente casuística de Sarcoidosis, porque ellos son la base del estudio clínico.

INDICE

ABREVIATURAS EMPLEADAS

INTRODUCCION

1. PERSPECTIVA HISTORICA DE LA SARCOIDOSIS.....	2
2. EPIDEMIOLOGIA.....	4
3. CONCEPTO y CRITERIOS DIAGNOSTICOS.....	5
3.1. SINDROME CLINICO-RADIOLOGICO SUGESTIVO DE SARCOIDOSIS.....	8
3.2. DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO Y TEST DE KVEIM.....	15
3.3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y MARCADORES DE ACTIVIDAD.....	17
3.3.1. ALTERACIONES BIOQUIMICAS.....	19
3.3.2. ALTERACIONES INMUNOLOGICAS.....	24
3.3.3. GAMMAGRAFIA CON CITRATO DE GALIO-67.....	27
3.3.4. PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS.....	33
3.3.5. LAVADO BRONCOALVEOLAR.....	36
3.3.6. EXPLORACIONES ESPECIALES.....	40
3.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS.....	41
4. EVOLUCION Y PRONOSTICO.....	42
5. TRATAMIENTO.....	52

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

1. PACIENTES.....	63
2. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	64
3. CRITERIOS DIAGNOSTICOS.....	65
4. TECNICAS DE LAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.....	66
5. FACTORES PRONOSTICOS.....	70
6. METODOS ESTADISTICOS.....	78

RESULTADOS

1. SERIE GENERAL.....	86
1.1. DATOS GENERALES.....	86
1.2. FORMAS CLINICAS.....	88
1.3. ESTADIO RADIOLOGICO.....	88
1.4. MANIFESTACIONES EXTRATORACICAS.....	88
1.5. MARCADORES DE ACTIVIDAD.....	93
1.6. CLINICA, RADIOLOGIA Y MARCADORES DE ACTIVIDAD SEGUN LA FORMA CLINICA.....	93
1.7. CLINICA, RADIOLOGIA Y MARCADORES DE ACTIVIDAD SEGUN EL ESTADIO RADIOLOGICO.....	98
1.8. COMPARACION DE LAS FORMAS CON ERITEMA NUDOSO CON LAS FORMAS SIN ERITEMA NUDOSO.....	107

1.9. EVOLUCION.....	115
2. ANALISIS DE LOS FACTORES PRONOSTICOS.....	127
2.1. ANALISIS UNIVARIANTE.....	127
2.1.1. COMPARACION DE PROPORCIONES.....	128
2.1.2. CURVAS ACTUARIALES.....	133
2.2. ANALISIS MULTIVARIANTE.....	151
2.2.1. TEST DE REGRESION LOGISTICA MULTIPLE.....	151
2.2.2. TEST DE COX PARA CURVAS ACTUARIALES.....	157
2.2.2.1. ESTUDIO CLINICO.....	157
2.2.2.2. ESTUDIO CLINICO Y DE MARCADORES DE ACTIVIDAD.....	159

DISCUSION

1. ASPECTOS CLINICOS DE LA SARCOIDOSIS.....	164
2. MARCADORES DE ACTIVIDAD.....	168
3. ASPECTOS EVOLUTIVOS.....	173
4. FACTORES PRONOSTICOS.....	177

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

ANEXOS

ANEXO 1.....	245
ANEXO 2.....	252

ABREVIATURAS EMPLEADAS

CO:	Monóxido de carbono
CV:	Capacidad vital
DE:	Desviación estándar
ECA:	Enzima de conversión de la angiotensina
ECG:	Electrocardiograma
EN:	Eritema nudoso
ES:	Error estándar
IC:	Intervalo de confianza
LBA:	Lavado broncoalveolar
PFR:	Pruebas funcionales respiratorias
RR:	Riesgo relativo
Rx:	Radiografía
SA:	Subaguda
TLCO:	Test de difusión del monóxido de carbono

INTRODUCCION

1. PERSPECTIVA HISTORICA DE LA SARCOIDOSIS

La sarcoidosis no fue reconocida como tal hasta finales del siglo XIX con las descripciones de Hutchinson en 1877 (118) y Besnier en 1889 (36). A lo largo de las décadas siguientes fueron descritos diversos casos en la literatura médica, fundamentalmente por dermatólogos, aunque poco a poco la enfermedad fue interesando a patólogos, oftalmólogos, radiólogos y neumólogos. Sin embargo, no fue hasta 1934 cuando Schaumann sugirió que los distintos hallazgos que se habían descrito hasta entonces correspondían a una misma entidad que tenía carácter sistémico y que era distinta del linfoma (309). Durante algunos años la enfermedad se denominó linfogranulomatosis benigna aunque muy pronto el término sarcoidosis quedó definitivamente aceptado.

A partir de aquí se empezaron a describir las primeras alteraciones inmunológicas como la hipergammaglobulinemia (286) y la negatividad de la intradermorreacción a la tuberculina (253). En 1941, Kveim, un dermatólogo de Oslo, practicando biopsias de pápulas de intradermorreacción de material sarcoideo descubrió la presencia de granulomas epitelioides, motivo por el que propuso preparar suspensiones a partir de ganglios o bazos con granulomas (176). Este test fue ampliamente estudiado y desarrollado por Siltzbach a partir de 1954 (311) y desde entonces es utilizado en todo el mundo como test diagnóstico. Otro momento importante en la historia de la sarcoidosis lo

constituye la descripción de Löfgren, en dos series distintas publicadas en 1946 y 1953, de la asociación de eritema nudoso, adenopatías hiliares bilaterales, poliartralgias y ocasionalmente uveitis y fiebre, con anatomía patológica compatible con sarcoidosis (201,202). Este síndrome es reconocido en la actualidad como una de las formas clínicas más características de la sarcoidosis a nivel mundial (140) y la más frecuente en nuestro medio (21).

A partir de 1958 y gracias al impulso del Dr. Siltzbach y posteriormente del Dr. James, la sarcoidosis entra en la dinámica histórica de la medicina moderna con la realización de una serie de Congresos Internacionales y Europeos (12). Asimismo, a lo largo de los últimos años se han editado diversas monografías sobre el tema (19,81,143,190,290,291,301,303) y en 1984 aparece en la literatura médica la revista "Sarcoidosis (International Review of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders)" fundada por G. Rizzato y editada por DG. James (287). Además, existe una extensísima bibliografía sobre sarcoidosis. La National Library of Medicine de U.S.A. contenía registradas 4.000 referencias bibliográficas correspondientes al período de 1878 a 1964 (210). Esta cifra ya fue ampliamente superada en la reciente recopilación bibliográfica efectuada por Ito en Japón en 1981 (133). Los aspectos más destacables de la literatura y de los congresos médicos sobre sarcoidosis en estos últimos 30 años son los referidos a aspectos clínicos, epidemiológicos, estudios

sobre la inmunopatogénesis y sobre los marcadores de actividad (enzima de conversión de la angiotensina, gammagrafía con citrato de galio-67, funcionalismo respiratorio y lavado broncoalveolar). Sin embargo, parece todavía lejano el descubrimiento de su etiología y todo parece indicar que los esfuerzos futuros se dirigirán hacia este terreno.

2. EPIDEMIOLOGIA

En 1969 aparecieron en la literatura española los primeros casos de sarcoidosis recogidos en el país (6). Con posterioridad, Zapatero realizó un estudio epidemiológico sobre la sarcoidosis en España que arrojó unas cifras de prevalencia de la enfermedad muy bajas (369). Un estudio más reciente mostró una tasa de incidencia anual en la provincia de Barcelona de 1.2 por 100.000 habitantes (229). Estos resultados, y a falta en nuestro país de estudios epidemiológicos a gran escala sobre esta enfermedad, contrastan con la incidencia de sarcoidosis en otros países y ciudades del mundo, por ejemplo, 64 casos anuales por 100.000 habitantes en Suecia, 39 por 100.000 en Nueva York, 19 por 100.000 en Londres, 11 por 100.000 en Italia, 10.5 por 100.000 en Canadá y 10 por 100.000 en Francia. La incidencia parece más baja en Japón, con 5.6 por 100.000 y en Rusia, con 1.1 por 100.000 (39,185).

Aunque en nuestro país el estudio epidemiológico más reciente es el efectuado por Morera y cols., el hecho de que desde 1973 hayan ido apareciendo en la literatura médica española series más o menos amplias de distintas zonas del país, sugiere que la incidencia de la enfermedad debe ser mayor (21,25,90,177, 206,213,230,231,264).

Otros aspectos destacables de la epidemiología de la sarcoidosis son que se trata de una enfermedad del adulto joven, con una mayor frecuencia entre la tercera y cuarta década de la vida, que predomina en el sexo femenino, con una proporción de 2-3:1, según los países y la forma clínica y, finalmente, que en Estados Unidos es unas diez veces más frecuente en la raza negra que en la blanca. Asimismo, diversos estudios han analizado la posible existencia de factores de riesgo de desarrollar sarcoidosis, de carácter ambiental, infeccioso y genético (86).

3. CONCEPTO Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS

La sarcoidosis es una entidad nosológica más de la gran familia de las enfermedades granulomatosas. A pesar de los más de cien años transcurridos desde sus primeras descripciones sigue siendo difícil dar una definición satisfactoria de la enfermedad, dado el desconocimiento de su etiología y el parcial conocimiento de su inmunopatogénesis (227). En realidad la sarcoidosis no se

define, sino que se describe. Es ya clásico al final de cada Conferencia Internacional o Europea sobre Sarcoidosis dar una nueva definición o descripción de la enfermedad basada en los conocimientos actualizados, aunque en los rasgos fundamentales no se ha modificado a lo largo de los últimos años (140,248). De acuerdo con ello, la descripción de la enfermedad puede resumirse así:

"La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de carácter sistémico de etiología desconocida que afecta fundamentalmente al adulto joven y cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen adenopatías hiliares bilaterales, infiltrados pulmonares de diverso tipo, adenopatías periféricas y lesiones cutáneas y oculares, aunque puede afectarse todo el organismo. El diagnóstico se establece con gran seguridad cuando un síndrome clínico-radiológico sugestivo es apoyado por la existencia de granulomas epitelioides no caseificantes en más de un órgano o por un test de Kveim positivo. Los hallazgos inmunológicos característicos consisten en una depresión de la inmunidad celular expresada en forma de anergia cutánea e hiperreactividad de la misma a nivel de los órganos que padecen invasión granulomatosa, así como hiperreactividad humoral manifestada por hipergammaglobulinemia. La hipercalcemia y especialmente la hipercalciuria, los valores séricos elevados de la ECA, la presencia de alveolitis linfocitaria en el LBA y la captación endotorácica isotópica mediante la gammagrafía pulmonar con

citrato de galio-67, se consideran marcadores válidos de la actividad de la enfermedad. El curso y pronóstico son variables y dependen en general de la forma de inicio. Las formas subagudas, y particularmente las que cursan con EN, suelen ser autolimitadas con resolución espontánea, mientras que las formas de inicio insidioso suelen evolucionar hacia la fibrosis de los órganos afectados. Los corticoides suprimen la formación granulomatosa, mejoran las manifestaciones clínicas y normalizan los marcadores de actividad".

El diagnóstico de sarcoidosis es pues un diagnóstico de conjunto y los criterios utilizados en la actualidad para establecerlo son los siguientes (24,59):

1. Síndrome clínico-radiológico sugestivo de sarcoidosis.
2. Demostración anatomopatológica o por test de Kveim de granulomas epitelioides no caseificantes en uno o más órganos o tejidos explorados.
3. Exploraciones complementarias o "marcadores de actividad" sugestivos de sarcoidosis: estudios bioquímicos, inmunológicos, isotópicos, de funcionalismo respiratorio, lavado broncoalveolar y otras exploraciones especiales, que además de la ayuda diagnóstica permitirán seguir la evolución de la actividad de la enfermedad.
4. Diagnóstico diferencial con otras enfermedades granulomatosas.

3.1. SINDROME CLINICO-RADIOLOGICO SUGESTIVO DE SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica con manifestaciones clínicas variables según la extensión e intensidad de los órganos afectados, el tiempo de duración y su grado de actividad. Los datos existentes en las distintas series de la literatura sobre las formas de presentación, su sintomatología, así como el curso que adopta su historia natural en cuanto a sexo, edad, raza o área geográfica son muy heterogéneos (13).

En nuestro medio, la forma de presentación más frecuente lo constituye el EN con un 44% de los casos (21). Sin embargo, en el resto del mundo este dato sufre amplias variaciones en función de diferencias raciales o geográficas, representando, por ejemplo, el 53% en Estocolmo (202), el 33% en Edimburgo (78), el 28% en Londres (140), el 11% en Nueva York (140), el 7.2% de los pacientes de raza blanca y el 2.4% de los de raza negra en Filadelfia (126), el 6.5% en París (341), el 2.2 % en Calcuta (100) y el 0.7% en Tokyo (110). La presentación con otras lesiones cutáneas distintas del EN es muy inferior, de alrededor de un 2% en nuestro medio y de un 4% en una revisión mundial (21,140,252), si bien en la raza negra puede ser de hasta un 17.2% (126). Entre un 10% a un 50% de enfermos debutan con un síndrome respiratorio, siendo también más frecuente en la raza negra (21,76,106,110,126,140,222,252,304,313,341). Entre el 5.7%

y el 57% de pacientes, según las series, fueron estudiados bajo la sospecha diagnóstica de sarcoidosis a raíz de una Rx de tórax rutinaria anómala (106,126,140,222,304,313,341), si bien en nuestro país el porcentaje es relativamente bajo, de un 9% (21). La presentación ocular oscila entre el 1% en nuestro medio (21), el 10% en Londres y Nueva York y el 22% en Tokio (140,313). La sarcoidosis puede presentarse en forma de adenopatías periféricas, ya sea en un territorio aislado o de forma generalizada. En nuestro medio ello ocurre en un 7% de los casos (21), aunque en algunas series americanas se observa en un 27% de los pacientes de raza blanca y en un 37% de los de raza negra (126). La presentación en forma de síntomas constitucionales es más frecuente en la raza negra y oscila entre el 5% y el 43% y el síndrome febril prolongado puede ocurrir entre el 3.3% y el 28% (21,106,110,126,140,222,304,341). Otras formas de presentación menos frecuentes incluyen alteraciones neurológicas, en general por afección de pares craneales, especialmente el séptimo par, parotiditis, miocardiopatía congestiva, etc.

De la revisión de las series más importantes de la literatura mundial pueden deducirse tres formas clínicas de sarcoidosis: la sarcoidosis SA con EN, la sarcoidosis SA sin EN y la sarcoidosis crónica (144). En nuestro medio, y según la revisión de las series de sarcoidosis de la literatura médica española, destacan en frecuencia las formas SA con EN, seguidas de las formas SA sin EN y, en último lugar, las formas crónicas

(6,11,21,25,54,90,177,206,213,214,230,231,264,348).

La sarcoidosis SA con EN es conocida clasicamente como síndrome de Löfgren desde las descripciones iniciales de este autor (201-203). Este cuadro clínico se caracteriza por síntomas constitucionales moderados, poliartralgias, EN casi siempre limitado a las extremidades inferiores y, ocasionalmente, iritis. En la Rx de tórax se observan adenopatías hiliares bilaterales y/o paratraqueal derecha (estadio I), aunque en ocasiones pueden acompañarse de infiltrados en parénquima pulmonar (estadio II). Esta forma clínica también es frecuente en el resto de Europa, particularmente en los países nórdicos, es más rara en los Estados Unidos, especialmente en la raza negra, y es excepcional en el Japón y en otros países orientales, oscilando la incidencia entre el 0.7% y el 53% según las distintas series (21,70,78,100,110,126,130,140,202,204,222,235,275,304,312,313,341). Asimismo, muestra una especial predilección a aparecer durante la primavera (20,22) y en la mayoría de los casos sigue una regresión espontánea en pocos meses. Este síndrome es altamente sugestivo de sarcoidosis y según algunos autores americanos podría ser suficiente para efectuar el diagnóstico (359). Sin embargo, puede ser útil la práctica de biopsia muscular en los pacientes con EN dada su alta rentabilidad (17,329). Es relativamente frecuente observar la existencia de una inflamación periarticular de tobillos, sin artritis y sin EN, que se ha descrito como una variante clínica del síndrome de Löfgren (46,351).

La sarcoidosis SA sin EN constituye la segunda forma clínica más frecuente en nuestro medio. El cuadro clínico se caracteriza por un síndrome respiratorio con tos y/o disnea y/o dolor torácico o bien por síntomas constitucionales moderados y poliartralgias generalmente sin artritis. En algunos casos la enfermedad puede detectarse a través de revisiones médicas al observarse una radiología torácica anómala en pacientes asintomáticos. La Rx de tórax muestra, en general, un estadio I o un estadio II. Esta forma clínica puede presentar sólo extensión endotorácica o bien puede acompañarse de otras manifestaciones sistémicas (232). Asimismo, un porcentaje relativamente bajo de casos cursa únicamente con este tipo de manifestaciones y con radiología de tórax normal (estadio 0) (136). A nivel cutáneo se pueden hallar lesiones distintas del EN como exantemas máculo-papulosos transitorios, lesiones eritema nudoso-like, nódulos cutáneos, placas, sarcoidosis subcutánea y sarcoidosis cicatricial (11,84,148). La uveítis anterior o iridociclitis, granulomatosa o no, es la más frecuente de las afecciones oculares en la sarcoidosis SA y, aunque a la exploración oftalmológica no ofrece ningún dato característico, debe siempre excluirse la sarcoidosis como posible etiología. La uveítis posterior o coroidorretinitis es menos frecuente, pero su aspecto morfológico es mucho más típico, ya sea en forma de nódulos coroideos profundos o simplemente retinianos más superficiales, situados alrededor de las venas y asociados a menudo con fenómenos de periflebitis, configurando la clásica

imagen en "taches de bougie" muy característica de la sarcoidosis. La conjuntivitis y la escleritis también pueden hallarse en la sarcoidosis SA aunque son más inespecíficas. La incidencia de la afección ocular oscila entre el 9% y el 27% (21,78,126,137,140,147,165,219,222,235,239,275,304,312,341). Las adenopatías periféricas se localizan habitualmente en los territorios laterocervical, supraclavicular, epitrocLEAR y, con menor frecuencia, en ingles y axilas y son de tamaño moderado e indoloras. La incidencia oscila entre el 16% y el 61% según las series (21,44,150). De un 10% a un 12% de los casos presentan hepatomegalia y entre un 6% y un 12% esplenomegalia, en general moderadas y con poca o ninguna alteración analítica (11,21,40,122,127,140,235). La manifestación neurológica más frecuente de la sarcoidosis SA, con una incidencia de un 5%, es la parálisis facial periférica, uni o bilateral, ésta última muy característica de la enfermedad, y en menor frecuencia las multineuritis craneales (9,21,69,100,110,140,147,222,304,312,326,327,341). Durante las fases activas de la enfermedad pueden encontrarse trastornos electrocardiográficos inespecíficos, generalmente trastornos en la repolarización, asintomáticos y transitorios, entre un 16% y un 27% de los casos (25,218,238,325,340,345). Otras alteraciones menos frecuentes en la sarcoidosis SA son la parotiditis, la hipercalciuria con o sin hipercalcemia y el pinzamiento de los senos costodiafragmáticos en la Rx de tórax (11).

Las formas crónicas de sarcoidosis son las menos frecuentes en nuestro medio. La mayoría cursan con afección exclusiva endotorácica, en forma de estadio II o III que evoluciona lentamente hacia una fibrosis pulmonar difusa con insuficiencia respiratoria e incluso cor pulmonale, o bien se acompañan de otras manifestaciones sistémicas que en un número relativamente bajo de casos pueden ser las únicas constituyentes del cuadro clínico por no existir afección endotorácica (estadio 0) (136). Las alteraciones oculares que más se observan en la sarcoidosis crónica son la queratoconjuntivitis seca, que asociada a hipertrofia parotídea y lagrimal puede dar lugar a un síndrome seco óculo-salival, la coroidorretinitis crónica, papiledema, glaucoma por sinequias y cataratas (147,156,219). A nivel cutáneo pueden aparecer nódulos, placas y sarcoidosis cicatricial, todos ellos de evolución crónica. El Lupus Pernio es la lesión cutánea más característica de la sarcoidosis crónica, pero es muy rara en nuestro medio (21,84,148). En estas formas crónicas pueden hallarse además adenopatías periféricas, hepatomegalia, raramente con síndrome de hipertensión portal (40,209), esplenomegalia, ocasionalmente de carácter gigante (21,44,150) y parotiditis, todas ellas persistentes y de evolución crónica. La parálisis facial periférica acompañada o no de algún otro par craneal tiene también un carácter más persistente. La afección del sistema nervioso central puede manifestarse con alteración de varios pares craneales por meningitis basal, lesiones ocupantes de espacio, crisis comiciales, focalidad periférica, síndromes

hipotalámicos, quiasmáticos, meningitis crónica, hipertensión endocraneana por hidrocefalia, alteraciones psiquiátricas o diabetes insípida. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra moderada celularidad de predominio linfocitario, incremento de proteínas y en ocasiones hipoglicorraquia (9,69,147,243,326,327). La infiltración granulomatosa del miocardio puede provocar una miocardiopatía congestiva rebelde al tratamiento. En general, esto es clínicamente poco frecuente, aunque en estudios microscópicos la frecuencia de afectación cardíaca es mayor (87,88,149,218,262,314). La hipercalcemia y la hipercalciuria tienden a ser persistentes y puede hallarse nefrocalcinosis que a la larga producirá insuficiencia renal crónica (94,228). Las alteraciones óseas son poco frecuentes y consisten en lesiones osteolíticas únicas o múltiples que se localizan con mayor frecuencia en las falanges proximales y medias o cabezas de metatarsianos. Suelen ser asintomáticas, pero a veces causan dolor, tumefacción de partes blandas o uñas estriadas, gruesas y deformes. Son muy raras las mono o poliartritis de evolución crónica (91,97,139,151,349,352). Asimismo, existen múltiples síndromes clínicos a nivel de todos los órganos y sistemas, atribuibles, en general, a formas crónicas de sarcoidosis y que son extremadamente raros (281).

En conclusión, ante un paciente con un síndrome clínico-radiológico sugestivo de sarcoidosis es aconsejable aplicar un protocolo de estudio que incluya (126,136,145,281):

- Historia clínica y exploración física habitual con examen del fondo del ojo y analítica general de rutina en la que consten calcemia, calciuria en orina de 24 horas y proteinograma.
- Rx posteroanterior y transversa de tórax, Rx simple de abdomen y, en las formas crónicas, Rx de manos y pies.
- Electrocardiograma.
- Examen ocular con lámpara de hendidura.
- Intradermorreacción a la tuberculina (PPD,5UT).
- Determinación de los niveles séricos de ECA.
- Estudio de las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica.
- Gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67.
- Pruebas funcionales respiratorias.
- Lavado broncoalveolar.
- Confirmación anatomopatológica mediante los procedimientos biópsicos indicados y/o test de Kveim.

3.2. DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO Y TEST DE KVEIM

La demostración de la presencia de granulomas no caseificantes en uno o más órganos o tejidos, con tinciones negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes y para hongos, constituye, junto al síndrome clínico-radiológico, el segundo gran criterio diagnóstico de la sarcoidosis. En general, en la

mayoría de casos sugestivos de sarcoidosis, la demostración de una biopsia o de un test de Kveim positivos, son suficientes para un diagnóstico de certeza. Sin embargo, es importante resaltar que la presencia de granulomas compatibles con sarcoidosis en una muestra de biopsia no permite el diagnóstico automático de la enfermedad. Es decir, el diagnóstico anatomopatológico de sarcoidosis no es de certeza, sino de presunción. Como ya se ha comentado con anterioridad, el diagnóstico de sarcoidosis no es sólo clínico-radiológico ni sólo anatomopatológico, sino que es un diagnóstico de conjunto, aunque casi siempre es necesaria la confirmación anatomopatológica. No obstante, para algunos autores, ésta no sería imprescindible en formas muy típicas de la enfermedad, como por ejemplo el síndrome de Löfgren (21,24,359). Igualmente, en casos con formas clínicas poco características de sarcoidosis, para efectuar un diagnóstico con mayor seguridad será recomendable demostrar la presencia de granulomas en más de un territorio. En la actualidad, los procedimientos biópsicos útiles en la sarcoidosis son múltiples y su enumeración y rentabilidad en nuestro medio han sido muy bien resumidos por Badrinas y cols (21).

La presencia de un test de Kveim positivo es equivalente al hallazgo de granulomas en un tejido, de forma que puede suplir a una biopsia cuando ésta es negativa o no disponemos de ella. Asimismo, en los casos con biopsia positiva pero con un cuadro clínico atípico para sarcoidosis, el test de Kveim puede ser útil

para diferenciarlos de otras enfermedades granulomatosas afines (24).

Cuando ante un síndrome clínico-radiológico muy sugestivo de sarcoidosis no se ha conseguido confirmación anatomopatológica, un curso evolutivo a los dos años con resolución espontánea sin tratamiento alguno y sin aparición de ningún otro tipo de manifestaciones clínicas que orienten hacia otra enfermedad, apoya de forma retrospectiva el diagnóstico de sarcoidosis (11).

3.3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y MARCADORES DE ACTIVIDAD

Las exploraciones complementarias citadas en el protocolo de estudio de los pacientes con sospecha de sarcoidosis son poco específicas para el diagnóstico, pero pueden apoyarlo ante un síndrome clínico-radiológico sugestivo. Algunas de estas exploraciones, fundamentalmente la ECA, la gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67 y el LBA, son útiles además como monitores más objetivos de la actividad de la enfermedad que los clásicos estudios clínico-radiológicos. Por ello, su uso es recomendable tanto en el estudio inicial de la enfermedad como en el seguimiento de la misma (14).

Concepto de "ACTIVIDAD": El término "actividad" es muy utilizado en las descripciones clínicas de sarcoidosis. Sin

embargo, su significado es ambiguo y no existe consenso entre los autores, lo que conduce a interpretaciones distintas de los datos publicados. La actividad de la sarcoidosis no debe ser confundida con la extensión de la enfermedad, la cual es medida mejor por la gammagrafía con galio-67, ni con la evolución, ya que por ejemplo el síndrome de Löfgren presenta una alta actividad pero en cambio sigue un curso relativamente rápido hacia la resolución espontánea, ni con la gravedad, no siendo sinónimo alta actividad con la necesidad de iniciar un tratamiento con corticoides, ni con la cronicidad, ya que casos con fibrosis pulmonar avanzada y de larga evolución presentan muy poca actividad granulomatosa. La sarcoidosis se caracteriza por una formación multisistémica de granulomas por un mecanismo desconocido. La "actividad" ha sido definida como "el mantenimiento en el tiempo de la formación o producción de los granulomas" (48,50).

Clasicamente, los marcadores de actividad utilizados por la mayoría de autores eran los siguientes: Existencia de datos clínicos de afección sistémica persistente, presencia de adenopatías hiliares y/o paratraqueal derecha y/o de infiltrados parenquimatosos, persistentes o cambiantes, en la Rx de tórax, test de Kveim positivo, anergia cutánea, hipercalcemia e hipergammaglobulinemia. No obstante, dichos criterios son imprecisos y no siempre reflejan la realidad de lo que está ocurriendo, ya que la sarcoidosis, a modo de "iceberg", oculta muchas veces su mayor parte. A lo largo de los últimos años se

han introducido nuevas exploraciones que permiten detectar con mayor objetividad la actividad de la enfermedad y entre las que hay que destacar la determinación de los niveles séricos de la ECA, la gammagrafía pulmonar y extratorácica con citrato de galio-67, el recuento celular en el LBA y el estudio de las subpoblaciones linfocitarias. De hecho, la buena correlación existente entre estas exploraciones y la anatomía patológica justifica plenamente el que en la actualidad sean considerados los marcadores de actividad propiamente dichos de la sarcoidosis. Sin embargo, en algunas ocasiones, estas exploraciones pueden aportar datos distintos o incluso contradictorios entre sí (48). Ello es debido a que cada una de ellas refleja diferentes aspectos del proceso granulomatoso y, en consecuencia, hay que valorar estos resultados de forma global (14,154,254,306,339). A continuación se exponen los rasgos más característicos de las exploraciones complementarias actualmente más utilizadas en el estudio de la sarcoidosis.

3.3.1. ALTERACIONES BIOQUIMICAS

La hipercalcemia y la hipercalciuria son hallazgos bien conocidos de la sarcoidosis y reflejan la actividad de la enfermedad, aunque su mecanismo no está bien dilucidado. La hipótesis más consistente se basa en el aumento de la absorción intestinal de calcio debido a un incremento en la concentración

sérica de 1,25-dihydroxivitamina D, metabolito que sería sintetizado por los macrófagos alveolares y los granulomas sarcoides (305). En las formas SA estas alteraciones son transitorias, por lo que muchas veces no se detectan, mientras que en las formas crónicas son más persistentes y pueden conducir a nefrocalcinosis e insuficiencia renal. La incidencia de hipercalcemia asociada a sarcoidosis varía entre un 2% y un 63% y la de la hipercalciuria entre un 13.7% y un 40% (2,25,92,140, 304,332).

Enzima de conversión de la angiotensina (ECA): La ECA es una glicoproteína que en condiciones normales es producida por las células del endotelio vascular pulmonar y en el borde en cepillo del túbulo contorneado proximal del riñón (223). Su función biológica más conocida es la participación en el eje renina-angiotensina-aldosterona. En 1974 Lieberman observó un incremento de los niveles séricos de la ECA en pacientes afectados de sarcoidosis (187). Ello es debido a un aumento de su síntesis por parte de las células endoteliales vasculares del pulmón y que, además, la enzima es segregada por las células epitelioides y las células gigantes del granuloma derivadas de los macrófagos (188). Asimismo, otros estudios han demostrado que en macerados de adenopatías sarcoidóticas existen concentraciones de ECA 10 veces superiores a los ganglios linfáticos normales (189,315, 316). Todo ello indica que los niveles séricos de la ECA son un reflejo de la masa granulomatosa existente y, al igual que la

determinación de la ECA en el LBA introducida más recientemente, unos buenos índices de la actividad de la enfermedad cuando ésta es definida por los síntomas o la Rx de tórax (60,83,193,331). No obstante, otros autores no han hallado correlación con ella (60,83).

La detección de niveles séricos elevados de ECA no es específico de sarcoidosis ya que también se han descrito en la enfermedad de Gaucher (192), en el hipertiroidismo (365), en la tuberculosis miliar (337), en la lepra (194), en la silicosis (95), en la histoplasmosis pulmonar (283), en hepatopatías agudas y crónicas (160,220,296) y en la diabetes mellitus (195). Sin embargo, cuando una elevación sérica de la ECA se asocia a un síndrome clínico-radiológico de sarcoidosis, puede ser de gran ayuda diagnóstica. Según Lieberman, la sensibilidad de la ECA sérica en sarcoidosis es de alrededor de un 75%. Este porcentaje se ha incrementado a un 90% desde el descubrimiento de un inhibidor de la ECA sérica en alrededor de un 25% de los pacientes con sarcoidosis y al que es posible eliminar su efecto inhibitorio (191,196,198). Sin embargo, las variaciones de la sensibilidad de la ECA descritas en la literatura oscilan entre un 34% y un 100%, debido quizás a la falta de uniformidad en los criterios de actividad, así como a las diferentes técnicas de laboratorio empleadas (16,237,273,339). En conjunto puede afirmarse que en las sarcoidosis clínicamente activas la ECA sérica está elevada en alrededor del 60% de los casos. La mayor

frecuencia se asocia a las formas SA con estadio II, con un 72%, seguidos de los estadios III y I con un 56% y en un 27% de los estadios 0. En las formas crónicas avanzadas, con poca actividad inflamatoria o en aquéllas que están estabilizadas, es menos frecuente hallar valores altos de ECA. En las formas SA con EN la frecuencia de la elevación de la determinación inicial es más baja, de alrededor de un 44%, siendo frecuente hallar un aumento en los meses inmediatos al inicio de la enfermedad (3,154,223, 268,269,273,347,355).

Algunos autores han sugerido un significado de buen pronóstico en los casos de sarcoidosis SA en los que las determinaciones iniciales de la ECA sérica eran normales, aunque no existe unanimidad al respecto (75,269-270,282,344). La mayor utilidad de la ECA sérica consiste en que sus determinaciones seriadas permiten valorar el curso natural de la enfermedad o, en los casos que reciben corticoides, su respuesta al tratamiento. Dado que la sarcoidosis puede presentar recidivas, la elevación de la ECA en un paciente determinado tras una previa normalización permite sospechar precozmente una recidiva de la enfermedad (29,31,74,96,129,173,191,193,197,266,269,271,299,344, 356,364), aunque por otro lado también se ha observado que las determinaciones séricas de ECA pueden presentar una variabilidad importante, de forma que no pueda establecerse una correlación exacta entre evolución y progresión de la sarcoidosis (29,129), ni entre variabilidad de la ECA sérica y evolución de la Rx de

tórax (269).

Diversos estudios longitudinales muestran discrepancias en cuanto a la existencia de correlación entre los valores séricos de ECA y la gammagrafía pulmonar con galio. Algunos autores hallan una buena correlación entre los resultados de las dos exploraciones y que ambas evolucionan paralelamente, mientras que otros encuentran que la ECA se hace patológica más precozmente que el galio, pero que éste detecta mejor la actividad restante cuando la ECA se ha normalizado (32,104,174,175,182,191,197,237,265). Finalmente, otros autores no encuentran correlación entre los valores séricos de la ECA y los hallazgos gammagráficos (5,295). Asimismo, Romer y De Remee han descrito una buena correlación entre el nivel sérico de la ECA y las elevaciones del calcio sérico debidas a sarcoidosis, sugiriendo que un aumento de ambos puede ayudar a distinguir si una hipercalcemia es debida a sarcoidosis o a otras enfermedades (73,272). No se ha demostrado, en cambio, existencia de correlación entre el nivel sérico de la ECA con la Rx de tórax, ni con el funcionalismo respiratorio, ni con la intensidad de la alveolitis valorada por la biopsia pulmonar o por el conteo de linfocitos T del LBA (32,60,191,280,295,339).

En conclusión, el nivel sérico de la ECA es un reflejo de la masa granulomatosa corporal y constituye un buen marcador de la actividad de la sarcoidosis. Su falta de especificidad impide que

desde hace más tiempo en la sarcoidosis. La anergia tuberculínica es el test más característico, con una frecuencia de negatividad del 64% según una serie mundial y de hasta un 83% en nuestro medio (21,140). La negatividad de otros test cutáneos "in vivo" como candidina, tricofitina, varidasa, toxoplasmina y otros, también sugiere anergia cutánea y ocurren en alrededor de un 60% de los casos (25). Este fenómeno puede ser debido a la disminución de la actividad de los linfocitos T-helper en relación a la actividad de los linfocitos T-supresores que tiene lugar en la piel y sangre periférica (114,142). Sin embargo, no hay evidencia de que la anergia cutánea sea reflejo de la existencia concomitante de una alveolitis de alta intensidad o de que una respuesta cutánea normal lo sea de una alveolitis de baja intensidad (60).

Este tipo de pruebas ha perdido importancia desde la introducción de la determinación cuantitativa de los linfocitos T y B y de las subpoblaciones linfocitarias T mediante la técnica de los anticuerpos monoclonales. En la sarcoidosis se produce linfopenia por disminución de los linfocitos T-cooperadores en sangre periférica, sin una disminución significativa de los linfocitos T-supresores, produciéndose a su vez un importante acúmulo de linfocitos T-cooperadores en los sitios de actividad, por ejemplo el pulmón (60,114,153). Por otro lado, la inactividad de la enfermedad o el tratamiento esteroideo normalizan el número de linfocitos en sangre periférica (42,43,62,66,67,103,108,166,

167,249). Curiosamente, el número absoluto de linfocitos no muestra correlación con la anergia cutánea (62). Sin embargo, según algunos autores, la determinación de linfocitos T en sangre periférica es menos sensible que la Rx de tórax, la gammagrafía pulmonar con galio o los niveles séricos de la ECA como marcadores de actividad de la sarcoidosis (173,175), aunque otros han demostrado que el número de linfocitos T en sangre periférica y en el LBA pueden ser usados como predictores del pronóstico (282).

En la sarcoidosis se produce un incremento en la actividad de la inmunidad humoral que se manifiesta por una hipergammaglobulinemia policlonal, más frecuentemente de tipo IgG, pero también IgM o IgA. Su frecuencia es muy variable y oscila entre el 17% y el 86%, con un 44% de promedio en un estudio mundial (21,140,353).

También se ha detectado la presencia de inmunocomplejos circulantes en un 50% de los casos que cursan con EN y en formas con importantes manifestaciones sistémicas endotorácicas (64,99, 207,300,354,358).

Diversos autores han estudiado el sistema HLA en la sarcoidosis, observando una relación entre el alelo B8 y el haplotipo A1B8 con las formas SA (319,350). Otros estudios sugieren asimismo una relación entre el HLA-B13 con formas

crónicas de la enfermedad (142,234).

3.3.3. GAMMAGRAFIA CON CITRATO DE GALIO-67

Basándose en la avidéz que por el citrato de galio-67 posee todo proceso con gran proliferación celular, ya sea de tipo neoplásico, granulomatoso o inflamatorio en general, Langhamer y cols. (181) e Higasi y Nakayama (105), mostraron por vez primera la existencia de agregados patológicos de galio en las manifestaciones intratorácicas de la sarcoidosis, así como la utilidad del mismo en la valoración de la actividad de la enfermedad y de su respuesta al tratamiento. La intensidad de los acúmulos de galio depende de la presencia de macrófagos alveolares y linfocitos T activados. Es decir, la captación de galio en la sarcoidosis pulmonar es un reflejo de la población celular activada siendo, en consecuencia, un buen marcador de la actividad de la enfermedad (1,4,23,26,32,250,261). La acumulación de galio en el tejido sarcoideo activo permite distinguir las adenopatías hiliares patológicas de las sombras vasculares y los granulomas parenquimatosos activos de infiltrados pulmonares de otro tipo o de fibrosis hialina (154).

Sin embargo, la captación patológica de galio no es específica de ninguna enfermedad y por tanto carece de valor diagnóstico, aunque en los estadíos radiológicos I y II los

acúmulos del isótopo a nivel de ambos hilios pulmonares y paratraqueal derecho, con indemnidad del resto del mediastino, ofrecen una imagen muy característica, casi patognomónica, de sarcoidosis. De ahí que algunos autores sugieran que el término "síndrome clínico-radiológico" utilizado habitualmente en las descripciones de la enfermedad, pueda sustituirse actualmente y en muchos casos por el de "síndrome clínico-radiológico-gammagráfico" (14,226).

La captación del galio orienta no sólo sobre la existencia de actividad de la enfermedad, sino también sobre su localización y grado de extensión endotorácica y extratorácica, siendo esta última relativamente frecuente y, en general, sin traducción clínica (5). Las captaciones extratorácicas de galio más frecuentes se localizan en el hígado, bazo, glándulas salivares parótida y submaxilares, glándulas lagrimales, mucosa nasal, órbitas, adenopatías periféricas y profundas, articulaciones, partes blandas, lesiones cutáneas y músculos (205,267). La fijación del trazador a dichos niveles es inespecífica, aunque en ocasiones puede proporcionar imágenes muy características como por ejemplo la obtenida por la captación simétrica a nivel de las glándulas salivares parótidas y submaxilares y de las glándulas lagrimales, descrita por Sulavik y cols. como el signo del "panda" (334).

Los acúmulos patológicos de galio, tanto intratorácicos como

extratorácicos, tienen poca correlación con la clínica y con la Rx de tórax (200). Al igual que se ha detectado la presencia de alveolitis y granulomas en pacientes con parénquima pulmonar normal (277,355), la gammagrafía pulmonar con galio se muestra en algunos estudios más sensible que la Rx de tórax. Por ejemplo, Badrinas y Morera observaron captación del isótopo a nivel del parénquima pulmonar en el 25% de los estadios I y a nivel de adenopatías en el 44% de estadios III. Asimismo, en el 22% de estadios 0 existía algún grado de captación en la gammagrafía. Sin embargo, los mismos autores hallaron que en un 14.5% de pacientes con Rx de tórax patológica, la gammagrafía era normal y que en el 14% de estadios III la gammagrafía era igualmente negativa (21). Estos resultados corroboran la impresión general de que los estadios radiológicos clásicos, aparte de no corresponder a una sucesión cronológica exacta (227), no siempre traducen la extensión ni la intensidad de la localización endotorácica (60). La gammagrafía, al traducir mejor la actividad de la enfermedad sería el complemento ideal de la radiografía, que junto al LBA, constituyen los mejores parámetros para la valoración de la sarcoidosis endotorácica (21,26,250,259). La gammagrafía ayudaría también a dirigir con más exactitud ciertas técnicas exploratorias como el LBA o la biopsia transbronquial (14,21,226). Asimismo, la gammagrafía pulmonar con galio es más sensible y más precoz que la Rx simple de tórax en detectar cambios de actividad de la sarcoidosis endotorácica producidos por la evolución espontánea de la enfermedad o por el tratamiento

esteroideo, así como por las recaídas al suspender éstos (259). Sin embargo, según Turner-Warwick y cols. (343), en los pacientes sometidos a tratamiento esteroideo, la práctica seriada de radiografías simples de tórax junto con pruebas de funcionalismo respiratorio, podrían ser monitores más sensibles de la actividad de la enfermedad que la gammagrafía pulmonar con galio, los niveles séricos de la ECA y el LBA. Igualmente, algunos autores han hallado que la captación de citrato de galio-67 por el parénquima pulmonar puede ser indicativa de mal pronóstico (30,170,236,362).

En el apartado correspondiente a la revisión sobre la enzima de conversión de la angiotensina ya se comentaron las discrepancias sobre la existencia de correlación entre los niveles séricos de la ECA y la gammagrafía pulmonar con galio. Según algunos autores el galio muestra mayor sensibilidad que la ECA (32,98,125,173,237,258,259,), si bien algunos de ellos indican que la ECA es más específica (125,173). Ante la controversia existente en la literatura, es recomendable la utilización rutinaria de ambas exploraciones, sobre todo cuando los cambios radiológicos son poco evidentes, ya que así se consigue una especificidad del 99% (237), de forma que si ambas exploraciones son negativas es altamente improbable la presencia de una sarcoidosis activa (173).

También existen discrepancias sobre la existencia de

correlaciones entre la gammagrafía pulmonar con galio y el LBA y la anatomía patológica pulmonar. Según algunos autores, la poca correlación hallada podría ser explicada porque así como la captación del galio va referida a todo el pulmón e informa sobre la existencia de granulomas activos, el LBA lo hace únicamente de la presencia de alveolitis en zonas limitadas del parénquima pulmonar (1,32,38,161). Otros autores hallan también una mayor sensibilidad del galio respecto al LBA en la detección de los cambios en la actividad de la enfermedad debidos al tratamiento esteroideo (182). Asimismo, también se han hallado granulomas en la biopsia de parénquima pulmonar cuyo galio era negativo (226). Sin embargo, según otros autores, el incremento de la captación parenquimatosa de galio se correlaciona bien con la presencia de alveolitis en la biopsia pulmonar, con el porcentaje de linfocitos en el LBA y en la biopsia pulmonar y con el porcentaje de linfocitos T en el LBA (60,89,200,257,339), si bien ambos test pueden fallar en un 30% de casos en detectar mejorías o empeoramientos (257). En cambio, no existe correlación entre el incremento de captación de galio en las adenopatías hiliares y paratraqueal derecha con el grado de alveolitis en el LBA (200).

Mientras que en algunos estudios se ha hallado una buena correlación entre los índices de captación de galio y el grado de restricción pulmonar (226,236) y que la gammagrafía orienta con bastante exactitud sobre la evolución del funcionalismo respiratorio (236), en otros se sugiere que las PFR junto con la

Rx de tórax, serían más sensibles que el galio, la ECA, y el LBA en la monitorización de la actividad de la enfermedad en pacientes sometidos a tratamiento esteroideo (343).

En conclusión, la gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67 es un método relativamente sensible aunque poco específico para detectar afectación tisular por granulomas sarcoideos. Proporciona información sobre la extensión de la enfermedad y puede ser útil como guía para efectuar una biopsia. Es más sensible que la Rx de tórax o las PFR para detectar cambios mínimos en el intersticio pulmonar y también lo es respecto al nivel sérico de la ECA como indicador de actividad de la enfermedad, aunque tiene la desventaja del riesgo de irradiación cuando se efectúan exploraciones seriadas. Se correlaciona bien con el LBA y la biopsia pulmonar, procedimientos a su vez menos repetibles por los riesgos que conllevan. Es útil en el seguimiento de la actividad de la enfermedad tanto en los casos tratados como de los no tratados. La presencia de una gammagrafía persistentemente alterada en el tiempo es un signo de mal pronóstico. La gammagrafía con galio no tiene una sensibilidad del 100%, pero de los métodos disponibles aparece como el más sensible.

3.3.4. PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

Las pruebas funcionales respiratorias constituyen una exploración complementaria clásica en el protocolo de estudio, en el seguimiento y en la valoración de la terapéutica de la sarcoidosis. No tienen valor diagnóstico, sino que muestran el estado funcional respiratorio en un momento determinado traduciendo la alteración anatómica de base. Para la mayoría de autores, la sensibilidad de las PFR aumenta con la alteración radiológica (360). La sarcoidosis produce restricción pulmonar, alteración en el recambio gaseoso y recientemente también se ha descrito obstrucción al flujo aéreo. Las PFR más útiles en el análisis de las alteraciones secundarias a patología intersticial difusa son las que estudian la mecánica pulmonar (capacidad vital forzada-FVC, volumen espiratorio en el primer segundo-FEV1 o VEMS y su relación porcentual FEV1/FVC; los volúmenes pulmonares sólo sirven de complemento a los anteriores) y la transferencia de gases (test de transferencia del monóxido de carbono-TLCO y la gasometría arterial en reposo y tras el esfuerzo) (11,35,61,146, 211,307,339).

La restricción pulmonar (disminución por debajo del 80% del valor teórico de la FVC y/o de la capacidad pulmonar total-TLC) es el trastorno observado con mayor frecuencia y es causado por la ocupación del espacio intersticial y alveolar por células inflamatorias activadas (alveolitis) y, en fases avanzadas de la

enfermedad, por fibrosis pulmonar. Más raramente, puede producirse restricción pulmonar por afectación granulomatosa de la pleura o de los músculos respiratorios (211). Recientemente se ha descrito la existencia de obstrucción bronquial en diferentes estadios de la enfermedad, sin relación con tabaquismo o bronquitis crónica. Aunque está comprobada una mayor incidencia de asma bronquial entre los pacientes con sarcoidosis en relación a la población normal, la obstrucción bronquial se ha atribuido a afección endobronquial por la enfermedad, distorsión de la vía aérea por granulomas, afección de las vías respiratorias de pequeño calibre, fibrosis pulmonar avanzada o incluso al hecho de que hasta un 50% de pacientes presentan hiperreactividad bronquial (33,68,77,163,183,186,211,215,216,225,241,247,251,260,284,302,335). La alteración en el intercambio gaseoso suele observarse en formas avanzadas de la enfermedad y se manifiesta por una disminución en la TLCO por debajo del 80% del valor teórico y por un incremento del gradiente de oxígeno alveolo-arterial, el cual puede provocar hipoxemia en reposo o con el ejercicio. Las causas de la disminución de la transferencia de gases en la sarcoidosis son la disminución del volumen pulmonar, el aumento de la distancia a recorrer por la molécula de CO, las alteraciones en la relación entre la ventilación y la perfusión (V/Q), la rapidez del paso del hematíe por el capilar pulmonar o la combinación de ellos (79,119,169,212,221,297,323).

En general, para la mayoría de autores existe poca

correlación entre los estadios radiológicos y las PFR, de forma que éstas se han mostrado más sensibles que aquéllos en la detección de enfermedad del parénquima pulmonar. De hecho, las PFR pueden estar alteradas en estadios 0 y I (52,60,224,308) o ser normales en estadios II y III, aunque en la mayoría de los casos la restricción pulmonar y la alteración en el intercambio gaseoso ocurren en estos últimos, sin que una determinada alteración de estas pruebas sea predictora del grado de fibrosis (52,79,366,368). Asimismo, no existe correlación entre la sintomatología respiratoria, fundamentalmente la disnea, con las PFR (53,72). Tampoco se ha demostrado correlación entre el grado de alteración del funcionalismo respiratorio con la presencia e intensidad de la alveolitis en la biopsia pulmonar o con el porcentaje de linfocitos T del LBA, con los niveles séricos de la ECA o con el índice de captación pulmonar de galio, si bien con respecto a ésta última exploración otros autores si han hallado correlación con la restricción pulmonar y con la disminución de la TLCO (197,199,200,211,256,346). Aunque los estudios del funcionalismo respiratorio no predicen el pronóstico, son útiles en la valoración de la indicación de tratamiento, del control evolutivo y de la respuesta a los corticoides, si bien no existe una correlación clara entre mejoría radiológica y mejoría funcional (71,85,126,211,242,343,360).

En conclusión, las PFR no son específicas ni sensibles en el diagnóstico de la sarcoidosis, pero informan sobre la situación

funcional respiratoria, por la extensión de la enfermedad a las estructuras alveolares, de un paciente concreto en un momento determinado de su evolución, aunque no pueden distinguir entre alveolitis y alteración anatómica. La repetición de las mismas a lo largo de la enfermedad permitirá valorar cambios en su curso, siendo útiles tanto como reflejo de la actividad de la sarcoidosis y de la necesidad de iniciar o mantener un tratamiento esteroideo, así como del grado de alteración funcional residual de casos inactivos.

3.3.5. LAVADO BRONCOALVEOLAR

El lavado broncoalveolar es una de las exploraciones introducidas más recientemente en el estudio de las enfermedades intersticiales pulmonares y de la sarcoidosis en particular. Se trata de un procedimiento indirecto de evaluación de la alveolitis que recoge las células y proteínas presentes en el tracto respiratorio inferior y que puede ser un reflejo de los resultados obtenidos mediante biopsia pulmonar. Sin embargo, con el tiempo se han señalado la frecuente superposición de hallazgos citológicos inicialmente considerados como muy característicos de determinadas enfermedades. Estas observaciones, junto con los problemas técnicos derivados del procesamiento de la muestra, han conducido a una disminución del entusiasmo inicial suscitado por el LBA (65,116,117,281,339,357,363). En individuos normales, la

celularidad del LBA está compuesta por más de un 90% de macrófagos, menos de un 10% de linfocitos y menos de un 1% de leucocitos polimorfonucleares (60). El tabaco aumenta el número y altera la estructura de los macrófagos (184). En la sarcoidosis, la celularidad del LBA se caracteriza por un aumento en el número de linfocitos, especialmente a expensas de linfocitos T (171), aunque en fases finales de la enfermedad pueden incrementarse el número de neutrófilos (199,276). Sin embargo, la no existencia de uniformidad en los resultados del LBA de muestras obtenidas en distintas zonas del pulmón de un mismo paciente (45,245), la inespecificidad de la citología del LBA, ya que diversas enfermedades cursan con linfocitosis (281) y los distintos resultados obtenidos sobre una misma muestra por distintos laboratorios, son factores limitantes en la utilidad de la exploración.

Diversos autores han introducido el concepto de "alveolitis de baja intensidad" (número de linfocitos T entre el 14% y el 28% del total de células del LBA) y de "alveolitis de alta intensidad" (número de linfocitos superior al 28% del total de células del LBA) (170). Llama la atención que incluso en estadios radiológicos 0 y I existe un alto porcentaje de casos con linfocitosis superior al 14% (21,37,47,333,355) y que en formas benignas de la enfermedad, como por ejemplo el síndrome de Löfgren, se hallan índices de linfocitosis superiores al 28% (347). Ello sugeriría, según algunos autores, que el LBA podría

ser más sensible que la Rx de tórax para detectar la presencia de alveolitis y que el grado de ésta al inicio de la enfermedad no tendría significado pronóstico (41,47). Sin embargo, según otros, la persistencia de alveolitis de alta intensidad al cabo de un año se correlaciona con un mal pronóstico (49,125,170) y podría ser un predictor de la respuesta al tratamiento con corticoides (107). Con todo, y como ya se ha comentado con anterioridad, Turner-Warwick y cols. opinan que en los pacientes sometidos a tratamiento esteroideo, la práctica seriada de Rx simples de tórax de alta calidad y de pruebas de funcionalismo respiratorio monitoriza mejor la actividad de la enfermedad que el LBA, los niveles séricos de la ECA o la gammagrafía pulmonar con galio (343). Las alveolitis de alta intensidad son más frecuentes que las de baja intensidad y aunque ambas pueden revertir espontáneamente, éstas parecen más estables, mientras que aquéllas se acompañan con mayor frecuencia de deterioro de la CV (34,170,200,245), aunque este hecho no fue hallado en otros estudios (27). También son contradictorios los datos sobre la existencia de correlación entre el LBA y los niveles séricos de la ECA. Mientras que en unos estudios se demuestra una buena correlación (280,324), en otros no es así (295,346). Igualmente ocurre con la gammagrafía pulmonar con galio; mientras que Line y cols. hallaron una buena correlación de los índices de captación endotorácica de galio con el número de linfocitos y linfocitos T del LBA (200), otros estudios no encontraron correlación entre ambas exploraciones (1,32). Asimismo, se ha

demostrado correlación de la celularidad del LBA con el número y tipo de células halladas en la biopsia pulmonar (60,115-117, 339,363).

Posteriores investigaciones sobre el LBA en la sarcoidosis mostraron un incremento del cociente de los linfocitos T cooperadores (CD4) respecto de los linfocitos T supresores (CD8) (1.8 a 1 en controles normales, por 10.5 a 1 en individuos con sarcoidosis) a la vez que existía una disminución de los CD4 en sangre, sobre todo en las alveolitis de alta intensidad (47,113, 114). Este hecho orientaría hacia un deterioro funcional respiratorio y aplicando un tratamiento esteroideo se lograría la normalización del cociente CD4+/CD8+ (28,30,55,282). Algunos autores han hallado valor de mal pronóstico al aumento de los linfocitos T cooperadores en el LBA, mientras que no era así cuando se medía únicamente el grado de linfocitosis (27,55,282). Otros estudios para hallar marcadores más específicos de sarcoidosis en el LBA utilizando anticuerpos monoclonales, sugieren que el anticuerpo 5/9 podría ser un buen marcador de actividad (278,279).

El material no celular hallado en el LBA (inmunoglobulinas, albúmina, complemento, etc.) orienta hacia la existencia de un incremento de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar en la enfermedad activa y que de persistir indicaría cronicidad y mala respuesta al tratamiento (179). También se han determinado

los niveles de ECA en el LBA, hallándose más sensibles que los niveles séricos, aunque existe una buena correlación entre ambos, sobre todo cuando la enfermedad es fundamentalmente endotorácica (146,244).

En conclusión, el estudio de las poblaciones celulares y subpoblaciones linfocitarias en el LBA constituye un buen indicador del grado de alveolitis existente en la sarcoidosis y, en consecuencia, un buen marcador de la actividad de la enfermedad. La alveolitis linfocitaria no es específica de sarcoidosis, pero ante un síndrome clínico-radiológico-gammagráfico sugestivo, la presencia de una alveolitis linfocitaria T superior al 15% y con un índice de linfocitos T cooperadores/T supresores de 10.5/1 o más, constituyen un buen apoyo para el diagnóstico.

3.3.6. EXPLORACIONES ESPECIALES

Determinadas técnicas especiales pueden aplicarse en el estudio diagnóstico y en el seguimiento de casos muy concretos que planteen situaciones clínicas complicadas, aunque no deben utilizarse nunca como forma rutinaria de estudio. Entre estas exploraciones cabe destacar: gammagrafía miocárdica con talio o con tecnecio y ecocardiografía bidimensional, en casos de sospecha de sarcoidosis miocárdica (172); permeabilidad pulmonar

epitelial con Tc99-DTPA, que puede estar alterada en estadíos II y III (134); tomografía computarizada a nivel torácico, abdominal, cerebral u orbitario, para delimitar la localización y extensión de las lesiones granulomatosas a nivel de estos órganos (14); resonancia magnética nuclear, aunque los escasos estudios existentes no aportan datos relevantes (180); angiografía retiniana con fluoresceína, para completar información sobre lesiones coroidoretinianas (14); y aquellas exploraciones que de acuerdo con un buen criterio clínico se consideren indicadas.

3.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

Siguiendo con la idea de que el diagnóstico de la sarcoidosis es de conjunto, ante casos con formas clínicas no muy características y dada la inespecificidad de la presencia de granulomas en una biopsia, es necesario excluir otras enfermedades granulomatosas afines. En este sentido, uno de los aspectos más básicos será realizar una buena historia clínica en búsqueda de antecedentes laborales, así como efectuar tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes y para hongos en las muestras de las biopsias efectuadas. Las enfermedades que con mayor frecuencia el clínico debe excluir son las siguientes: ciertas neumoconiosis como silicosis, asbestosis y beriliosis,

alveolitis alérgicas extrínsecas, lepra tuberculoide, eritema nudoso leproso, brucelosis, lúes, histoplasmosis y otras micosis pulmonares. En estos casos es cuando puede resultar de gran utilidad la práctica de un test de Kveim.

4. EVOLUCION Y PRONOSTICO

La sarcoidosis es una enfermedad heterogénea y con un curso clínico muy variable. En consecuencia, el pronóstico es igualmente variable, de forma que alteraciones radiológicas asintomáticas pueden desaparecer espontáneamente en pocos meses, mientras que otros pacientes sufren un cuadro progresivo a pesar de recibir tratamiento con corticoides. El principal problema radica en poder identificar, en la presentación inicial de la enfermedad y en un individuo concreto, aquellos datos que nos pueden hacer sospechar un buen o un mal pronóstico, para indicar con mayor precisión y rapidez un tratamiento con corticoides o no indicarlo para evitar sus posibles complicaciones.

En la literatura médica no existen estudios amplios de los factores pronósticos con metodología estadística multivariante, aunque si que se han realizado análisis parciales con algunas variables concretas (78,101,106,112,120,125,130,131,135,140,157,159,204,208,222,235,252,289,318,330). En base a estos estudios y a la experiencia clínica acumulada, los criterios en que los

distintos autores se han basado para establecer un pronóstico sobre la sarcoidosis han sido, además de algunos aspectos clínicos concretos, las denominadas formas clínicas al inicio de la enfermedad y la persistencia de su actividad al cabo de un determinado período de tiempo. En cambio, no se ha hallado valor al grado de actividad en el momento del diagnóstico y, en consecuencia, éste no debe confundirse con el pronóstico. La mayoría de los autores considera que si a partir de los dos o tres años del diagnóstico la sarcoidosis persiste activa puede considerarse crónica (145,235,263,330,339). Sin embargo, no es nada infrecuente hallar casos con mayor tiempo de evolución que finalmente quedan completamente inactivos y sin lesiones residuales incapacitantes. (145,162,235,339).

Las formas clínicas clásicamente descritas en la sarcoidosis son la SA con EN, SA sin EN y crónica. Esta clasificación se basa en la forma de presentación inicial de la enfermedad, aunque no siempre equivalen luego a un buen o mal pronóstico. En primer lugar hay que destacar la forma clínica de la sarcoidosis SA con EN, es decir, el síndrome de Löfgren, como el cuadro clínico de la enfermedad más frecuente en nuestro medio y con mejor pronóstico, ya que la gran mayoría de las series y concretamente en un 84% de la serie de Neville y cols., quedan inactivos en un período de meses, en general en menos de dos años (145,202,235,292,318).

El problema del pronóstico de la sarcoidosis se plantea sobre todo en las formas sin EN. En estos casos, el pronóstico vendría determinado fundamentalmente por el estadio de la afección endotorácica y por la extensión y el grado de enfermedad extratorácica. Sin embargo, también hay que tener en cuenta factores raciales, dado que en las series americanas el curso de la enfermedad parece considerablemente menos benigno que en las series europeas (312,321) y ello quizá pueda ser debido a que en muchos de los casos se trata de pacientes de raza negra, los cuales tienen tendencia a padecer formas más graves y sistémicas de sarcoidosis (126,322). De hecho un estudio reciente realizado mediante regresión logística mostró asociación de la raza negra con un mal pronóstico (125), aunque también es cierto que otros autores no hallaron diferencias étnicas en el carácter o estadio de la afección endotorácica o en la frecuencia de la resolución radiológica (128,252).

En lo referente a los estadios radiológicos, Neville y cols., en el estudio de factores pronósticos de la sarcoidosis más amplio que se ha realizado (818 enfermos), observaron que la remisión de la enfermedad a los dos años del diagnóstico ocurría en el 73% y la resolución de la Rx de tórax en el 59% de los pacientes con estadio I, de igual modo sucedía en el 51% y en el 39% de los pacientes con estadio II, en el 34% y 38% de los que tenían estadio III, y en ningún caso de los 18 pacientes que presentaban fibrosis pulmonar con insuficiencia respiratoria y

cor pulmonale (235). Esta última, es la causa más frecuente de mortalidad en sarcoidosis. Asimismo, en la mayor serie mundial de sarcoidosis, con 3676 casos estudiados, se observó que la resolución de la Rx de tórax ocurría en el 65% de los estadios I, en el 49% de los estadios II y en el 20% de los estadios III (140). El mejor pronóstico de las adenopatías hiliares, fundamentalmente en aquellos casos detectados mediante Rx de tórax rutinarias, respecto de los infiltrados pulmonares, o la necesidad de mayor tiempo en la resolución radiológica en los estadios II o III, o la no resolución de algunos de estos casos a pesar del tratamiento esteroideo, ha sido observado también en diversas series (101,106,112,157,208,252,313,318,361). Sin embargo, algunos autores han observado casos de más de 5 años de evolución con resolución de la afección parenquimatosa de la Rx de tórax y sin alteración funcional residual (339), mientras que otros hallaron que en ocasiones las adenopatías hiliares y/o mediastínicas podían seguir un curso crónico de años (131). Asimismo, Israel y cols., mostraron que lesiones radiológicas parenquimatosas extensas curaban igual que pequeños infiltrados y que ello podía ocurrir tras varios años de seguimiento, concluyendo que la afección de la Rx de tórax no se correlacionaba con el curso clínico y el pronóstico (125). Igualmente, algún estudio ha sugerido la poca utilidad pronóstica de la Rx de tórax cuando se estudiaba conjuntamente con otros marcadores de actividad (282).

En cuanto al grado y extensión de la afección extratorácica, la insuficiencia renal por nefropatía hipercalcémica, la insuficiencia cardíaca por infiltración granulomatosa del miocardio, la afección del sistema nervioso central y la afección hepática con hipertensión portal, constituyen todas ellas causas de muerte en la sarcoidosis, aunque son muy poco frecuentes (293). Se ha sugerido que la edad inferior a 30 años y el sexo femenino indicarían un buen pronóstico, aunque ello podría ser debido a su frecuente asociación al EN, o con independencia de él según algunos autores (204). En diversos estudios se ha observado que las erupciones maculopapulares, la conjuntivitis, la hipertrofia parotídea, la parálisis facial y las adenopatías periféricas, generalmente remitían sin tratamiento en el plazo de un año, mientras que la iridociclitis crónica, la queratoconjuntivitis seca, el lupus pernicio, las placas, los queloides, la sarcoidosis de mucosa respiratoria alta y las lesiones óseas, sobre todo en pacientes de edad avanzada, persistían indefinidamente (135,145,157,208,235,289,313,322). Las lesiones cutáneas transitorias se asocian habitualmente a la presencia de adenopatías hiliares en la Rx de tórax y, en general, tienen buen pronóstico. En cambio, las lesiones cutáneas crónicas se asocian a fibrosis pulmonar y el cuadro tiene tendencia a seguir un curso prolongado y sin remisión (145). Asimismo, Israel y cols., en el estudio mediante regresión logística citado anteriormente, hallaron que la presencia de enfermedad extratorácica considerada en su conjunto (piel, ojos,

hígado, bazo, corazón, tracto respiratorio alto, sistema nervioso central, huesos) junto con la raza negra, eran indicadores de mal pronóstico, mientras que no lo eran ni la edad, el sexo o las distintas formas y grados de afección endotorácica (125). Igualmente, la hipercalcemia mantenida y la hipergammaglobulinemia se asociaron a un mal pronóstico (313,361).

Diversos estudios han analizado el significado pronóstico de los marcadores de actividad. En cuanto a los niveles séricos de la ECA, es claro que su mayor utilidad consiste en que sus determinaciones seriadas permiten valorar el curso natural de la enfermedad o su respuesta al tratamiento con corticoides, de forma que el patrón de variación enzimática a lo largo del tiempo puede ser un indicador del pronóstico de la sarcoidosis (16,269,344). Sin embargo, algunos autores han hallado que en los casos de sarcoidosis sin EN una elevación inicial de la ECA sérica también puede ser predictora de un mal pronóstico (75,270), aunque ello no fue así en otros estudios (282). La experiencia en nuestro medio muestra que, si bien un 56% de las formas SA con EN tienen al inicio niveles séricos normales de ECA, los niveles más elevados se dan en las formas SA sin EN (69%), antes que en las formas crónicas (57%) (223).

Igualmente, la gammagrafía pulmonar con galio-67 es más útil como marcador de actividad de la sarcoidosis que como predictor

del pronóstico, aunque una gammagrafía persistentemente alterada a lo largo del tiempo puede indicar una evolución hacia la cronicidad. Sin embargo, algunos estudios han hallado que la captación de galio por el parénquima pulmonar al inicio de la enfermedad puede ser también indicativa de un mal pronóstico (30,236).

Hasta la actualidad, los estudios realizados sobre las PFR en las fases iniciales de la sarcoidosis no han mostrado que éstas sean predictoras del pronóstico de la misma, pero en cambio son útiles en el conocimiento de la situación funcional respiratoria en cada momento de la evolución (85,360). La capacidad vital, la capacidad pulmonar total, la capacidad de difusión y la PaO₂ están reducidas de forma importante cuando existe fibrosis pulmonar, pero ello ocurre en general en fases avanzadas de la enfermedad y por ellas mismas tampoco son predictivas del grado de fibrosis (61,162).

Mientras que en algunos estudios con el LBA no se ha hallado que la linfocitosis inicial tenga valor predictivo sobre el pronóstico (27,41,132), Keogh y cols. mostraron que los pacientes no tratados y con un recuento linfocitario T superior al 28% tenían más riesgo de sufrir un deterioro respiratorio que los que lo tenían inferior; sin embargo, el estudio incluía a pocos pacientes y los grupos comparados no eran homogéneos en cuanto a edad y formas clínicas de la enfermedad, circunstancias que

tienen un claro valor pronóstico (170). Asimismo, otros estudios mostraron que la persistencia de la alveolitis de alta intensidad al cabo de un año se correlacionaba con un mal pronóstico (49,132,170). Finalmente, otros autores hallaron un valor de mal pronóstico al aumento de los linfocitos T cooperadores en el LBA, mientras que no era así cuando se medía únicamente el grado de linfocitosis (27,55,282).

En cuanto a la influencia de aspectos inmunológicos sobre el pronóstico, hay que destacar el estudio de Rust y cols., que mediante el recuento de las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica y en el LBA, sugerían que el número de linfocitos T cooperadores puede ser usado como indicador pronóstico en pacientes con sarcoidosis (282). Asimismo, en estudios del sistema HLA y sarcoidosis, se ha observado un buen pronóstico en los pacientes con el alelo B8 y el haplotipo A1B8, aunque probablemente ello sea debido a la mayor asociación de éstos con las formas SA de la enfermedad (319,350) y un mal pronóstico en los que tienen el HLA-B13, por su relación con las formas crónicas (142).

Como puede deducirse pues de los diversos estudios realizados sobre los aspectos pronósticos de la sarcoidosis, éstos no seguían una metodología estadística adecuada y la mayoría valoraban aspectos parciales de la enfermedad. En consecuencia, en la enfermedad clínicamente activa no se han

hallado hasta el momento datos definitivos clínicos, radiológicos o de los marcadores de actividad útiles para predecir el pronóstico. Recientemente, Simon y cols., hicieron una propuesta de estudio mediante análisis de regresión múltiple de datos clínicos y de laboratorio, por los que se obtenían índices clínicos y de laboratorio de actividad de la enfermedad. De aquí se pretendía obtener un índice pronóstico analizando la contribución relativa de cada parámetro a un índice de actividad de la sarcoidosis y a su posterior resultado evolutivo. El valor combinado de los índices de actividad y del resultado evolutivo determinarían la extensión, severidad y el pronóstico de la enfermedad, permitiendo identificar aquellos pacientes que deberían ser tratados. No obstante, hasta el momento sus resultados no se han publicado y desconocemos si este estudio se está realizando (317).

En la actualidad se considera que la mortalidad de la sarcoidosis es inferior a un 3% (126) y en nuestro medio es de un 1.4% (21), aunque en series antiguas llegaba a ser de un 8-10% (126).

En conclusión, en la revisión de la literatura efectuada no se han hallado estudios que analicen el pronóstico de la sarcoidosis de forma global, que tengan en cuenta el factor tiempo en la evolución de la enfermedad y que utilicen una metodología estadística multivariante. Sin embargo, por la

experiencia clínica acumulada se tienen algunos conocimientos sobre el pronóstico en función de aspectos parciales de la enfermedad. En este sentido puede decirse que alrededor de los dos tercios de los enfermos se recuperan completamente de forma espontánea, mientras que los restantes siguen un curso crónico que en muy pocos casos puede conducir a la muerte. El mejor pronóstico se asocia con los pacientes que presentan EN o que están asintomáticos. Los que presentan afección del parénquima pulmonar tienen un pronóstico incierto, sobre todo en ausencia concomitante de adenopatías hiliares y claramente malo cuando la fibrosis pulmonar se acompaña de cor pulmonale o se asocia a lesiones cutáneas de carácter crónico o a lesiones óseas. La raza negra y la afección extratorácica multisistémica se asocian también a un mal pronóstico, particularmente en pacientes de edad avanzada, al igual que la miocardiopatía, la insuficiencia renal por nefrocalcinosis, la afección del sistema nervioso central o la hepatopatía crónica y todo ello a pesar del tratamiento esteroideo. Un aspecto importante en la sarcoidosis como es la persistencia de actividad de la enfermedad a los dos o tres años del diagnóstico, es otro factor asociado a un mal pronóstico. Asimismo, se ha sugerido algún valor predictivo del pronóstico a los marcadores de actividad, aunque los estudios efectuados son muy heterogéneos y las conclusiones poco definitivas. A pesar de todo, el principal problema continua siendo el poder identificar en la presentación inicial de la enfermedad, sobre todo en las formas sin EN, aquellos datos que nos pueden hacer sospechar un

buen o un mal pronóstico para valorar la indicación de un tratamiento con corticoides. Finalmente, debido a que la mayoría de los estudios sobre el pronóstico hacen referencia a aspectos parciales de la enfermedad y se basan en la experiencia clínica sin seguir una metodología estadística adecuada, recientemente se propuso la realización de un estudio de los factores pronóstico de la sarcoidosis mediante análisis de regresión múltiple, pero hasta el momento actual los resultados no se ha publicado.

5. TRATAMIENTO

En la literatura no existen unanimidad de criterios sobre las indicaciones del tratamiento con corticoides en la sarcoidosis. Sones (320) y Siltzbach (310), a comienzos de la década de los cincuenta, fueron los primeros en describir un efecto beneficioso de los corticoides sobre la enfermedad. Posteriormente, James en 1967 (141) y Johns en 1976 (158) corroboraron esta impresión, si bien en otros estudios los resultados de la terapéutica esteroidea fueron más desalentadores (102,121,330,367). En general, a través de la literatura, se han mantenido dos opiniones sobre el tratamiento en la sarcoidosis pulmonar. Para unos autores, los corticoides no alteran el curso natural de la enfermedad, si bien mejoran e incluso suprimen los síntomas respiratorios (227). Para otros, los corticoides usados de forma precoz, incluso en fases

presintomáticas, a dosis suficientes y durante el período de tiempo en él que la enfermedad permanezca activa, podrían prevenir el desarrollo de fibrosis pulmonar (70).

Debido a la dificultad de confeccionar grupos homogéneos dada la variedad de las formas clínicas de la sarcoidosis, no se ha desarrollado todavía un estudio controlado a gran escala para intentar dilucidar los aspectos polémicos del tratamiento. Asimismo, hay que tener en cuenta que en la mayoría de casos la sarcoidosis sigue un curso favorable de forma espontánea. Sin embargo, en la IX Conferencia Internacional sobre Sarcoidosis y otras Enfermedades Granulomatosas (París 1981) se constituyó un comité para iniciar un Estudio Cooperativo Internacional sobre el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar con prednisona cuyos resultados provisionales se comentan más adelante.

El objetivo del tratamiento con corticoides en la sarcoidosis es suprimir la inflamación antes de que se desarrolle fibrosis. Sin embargo, dado que a su inicio la sarcoidosis pulmonar es a menudo asintomática, muchos pacientes pueden presentar algún elemento de irreversibilidad cuando son detectados. En consecuencia, es importante el intentar medir los distintos grados de inflamación y fibrosis mediante los marcadores de actividad antes de indicar un tratamiento.

Con todo, existen situaciones especiales, tanto en las

formas clínicas SA como en las crónicas, en las que está ampliamente aceptado en la literatura que siempre deberán ser tratadas con corticoides debido al grave compromiso funcional que la infiltración granulomatosa puede causar en algunos órganos. Estas indicaciones absolutas de los corticoides son las siguientes (15): La sarcoidosis ocular, ya sea en forma de uveítis anterior (tratamiento tópico) o de uveítis posterior (tratamiento por vía sistémica); sarcoidosis cutánea, cuando se trate de formas crónicas deformantes como el lupus pernio, sarcoidosis cicatricial extensa o de grandes nódulos (tratamiento local y por vía sistémica); sarcoidosis del aparato locomotor, en los raros casos de artritis crónicas deformantes, afección miopática o de lesiones osteolíticas que produzcan síntomas inflamatorios locales; en casos de sarcoidosis hepática extensa y progresiva con hipertensión portal y síndromes clínicos o biológicos citolíticos o colostáticos; sarcoidosis esplénica con esplenomegalias gigantes con pancitopenias por hiperesplenismo, aunque en la mayoría de casos se aconseja esplenectomía; sarcoidosis miocárdica con trastornos del ritmo o de la conducción o en casos de miocardiopatía congestiva; sarcoidosis del sistema nervioso central en forma de infiltraciones meningobasilares, lesiones ocupantes de espacio, hidrocefalias o síndromes convulsivos; hipercalcemia o hipercalciuria; alteraciones endocrinológicas en forma de diabetes insípida, hipotiroidismo o síndromes hipotalámicos; sarcoidosis parotídea cuando la infiltración granulomatosa da lugar a síndrome seco y,

finalmente, en sarcoidosis de las vías respiratorias altas cuando existe obstrucción laríngea.

Sin embargo, es en la sarcoidosis endotorácica en donde se plantea con mucha mayor frecuencia la problemática de las indicaciones de los corticoides. Los estadios I no constituyen indicación de tratamiento, a excepción de las muy raras situaciones de compresión de las vías respiratorias principales. Asimismo, en caso de persistencia de las adenopatías durante más de un año en un paciente con enfermedad activa puede plantearse la administración de tratamiento. Alrededor de un 20% de los pacientes en este estadio presentan disminución de la capacidad vital y/o de la capacidad de difusión y tampoco se tratarán a menos que estén sintomáticos. En los casos con estadio II no debe, en principio, iniciarse tratamiento y menos aún, como ocurre en el 35% de los casos, si no se constatan alteraciones en el funcionalismo respiratorio. Cuando éstas existen debe iniciarse tratamiento cuando el paciente esté sintomático. Ante enfermos asintomáticos deben efectuarse controles cada 3 meses, tanto clínicos como con los marcadores de actividad, ya que cerca de la mitad de ellos pueden evolucionar favorablemente de forma espontánea en el plazo de 1 o 2 años. Si en sucesivos controles se demuestra progresión de la enfermedad o persistencia de su actividad es aconsejable iniciar tratamiento. Aunque en el estadio III es poco frecuente la regresión espontánea de la enfermedad y es clásico indicar tratamiento de entrada

independientemente de la presencia de sintomatología o de trastorno del funcionalismo respiratorio, cada vez más autores recomiendan un período de observación inicial de 3 a 6 meses en los casos asintomáticos y con funcionalismo normal (71,155). En cualquier caso, la respuesta a los corticoides es menos satisfactoria y es frecuente observar una progresión hacia la fibrosis pulmonar a pesar de ellos (15,80,82,255).

Para la mayoría de autores los parámetros que sugieren actividad de la enfermedad y que son utilizados en la actualidad para indicar un tratamiento en el curso de controles sucesivos son los siguientes: presencia de sintomatología, aparición de lesiones extratorácicas, aparición de imágenes nuevas y cambiantes en la Rx de tórax, elevación de los niveles séricos de la ECA, extensión o persistencia de la captación del isótopo en la gammagrafía con galio, porcentaje de linfocitos superior al 14% en el líquido recuperado del LBA y valores de la CV y de la TLCO inferiores al 80% de los teóricos (15,29,47,93,182).

Finalmente, hay que comentar que en la IX Conferencia Internacional sobre Sarcoidosis y otras Enfermedades Granulomatosas (París 1981), se constituyó un comité presidido por Y. Hosoda y R. Mikami, para poner en marcha el primer Estudio Cooperativo Internacional sobre el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar con prednisona (109). En él se partía de la hipótesis de que mediante un tratamiento continuado los corticoides pueden

detener la irreversible evolución de las lesiones pulmonares y estabilizar su curso, aún después de un año o más de suspender el tratamiento. Para ello se confeccionaron dos grupos de pacientes al azar, con estadios radiológicos II y III y con confirmación histológica, que eran sometidos a dos protocolos de tratamiento. En uno de ellos se administraban 50 mg de prednisona orales a días alternos durante 12 meses, con disminución gradual en los 3 meses siguientes. En el otro no se administraba tratamiento o sólo 10 mg de prednisona en la misma forma que en el protocolo anterior. Recientemente se han publicado los primeros resultados preliminares de dicho estudio. Trece casos pertenecientes al grupo que recibió tratamiento con corticoides fueron seguidos durante dos años y de ellos sólo cuatro regresaron al estadio 0, mientras que los nueve restantes permanecieron en el mismo estadio. Por otro lado, de los once casos seguidos durante dos años y que no recibieron tratamiento, cuatro regresaron al estadio 0 y siete no presentaron modificaciones. En consecuencia, si bien son pocos los casos de los que se dispone información, los resultados no parecen muy alentadores (111).

En los casos de resistencia a los corticoides o en los que éstos estaban contraindicados se han ensayado otras alternativas terapéuticas. En este sentido se han utilizado la indometacina, oxifenilbutazona, cloroquina, metotrexato, azatioprina, clorambucil, levamisol y, ultimamente, ciclosporina. Aunque en algunos casos se han mostrado eficaces, se trata, en general, de

casos aislados o de series cortas y no es posible sacar conclusiones (15).

Sin embargo, muchas preguntas acerca de los aspectos pronósticos y del tratamiento de la sarcoidosis quedan sin respuesta y han sido muy bien resumidas por Badrinas en su reciente monografía (15): ¿la intensidad inicial y la duración de la alveolitis afectan el pronóstico a largo plazo de la enfermedad?; ¿cómo identificar a los pacientes de alto riesgo de cronicidad?; ¿porqué muchos pacientes con afección del parénquima pulmonar mejoran sin tratamiento esteroideo, mientras otros con las mismas condiciones empeoran a pesar de él?; ¿alteran los corticoides el pronóstico a largo plazo de la enfermedad?; ¿qué tipo de enfermos necesitan ser tratados?; ¿cuál es la dosis óptima para suprimir la inflamación granulomatosa?; ¿serán eficaces las pautas de corticoides a días alternos?; ¿cuál es el mejor parámetro para monitorizar la actividad de los pacientes sometidos a tratamiento?; ¿cuánto tiempo debe transcurrir después de considerar la sarcoidosis inactiva para etiquetarla definitivamente como curada? y ¿modifican los corticoides el curso natural de la enfermedad?.

Es de esperar que la mayoría de dichas preguntas quizá puedan responderse en un futuro, cuando sea descubierta definitivamente la etiología de la sarcoidosis.

OBJETIVOS

El pronóstico de la sarcoidosis, definido como la persistencia de actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo, es muy variable. De hecho, puede oscilar desde formas asintomáticas o formas con EN que remiten espontáneamente en pocos meses, hasta cuadros progresivamente incapacitantes a pesar de ser tratados con corticoides. Para el clínico, la dificultad fundamental se plantea en poder identificar, en el momento del diagnóstico de la enfermedad y ante un individuo concreto, aquellos datos que le permitan sospechar un buen o un mal pronóstico y, en consecuencia, ayudarlo en la toma de una decisión terapéutica.

Los objetivos de la presente tesis, elaborados en base a este planteamiento, son los siguientes:

1. Analizar la casuística de sarcoidosis recogida prospectivamente en el Hospital de Bellvitge "Prínceps D'Espanya", durante el período de 14 años comprendido entre 1974 y 1987, con especial énfasis en los siguientes aspectos: 1) Formas clínicas; 2) Estadios radiológicos; 3) Marcadores de actividad; 4) Evolución.
2. Establecer los factores pronósticos que conllevan persistencia de actividad de la enfermedad en el tiempo, mediante técnicas estadísticas univariantes y multivariantes.

MATERIAL Y METODOS

1. PACIENTES

En el Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya" se estudiaron de forma prospectiva mediante un protocolo de estudio previamente elaborado 209 pacientes diagnosticados de sarcoidosis, durante el período de 14 años comprendido entre el 1 de enero de 1974 y el 31 de diciembre de 1987. La mayoría de ellos procedía del área geográfica del Baix Llobregat, aunque algunos habían sido remitidos de otros hospitales de Catalunya.

La serie estudiada se confeccionó a partir de enfermos atendidos inicialmente y diagnosticados en los Servicios de Medicina Interna, Neumología, Reumatología, Oftalmología, Dermatología, Hematología, Neurología y Cirugía Máxilofacial. El estudio y seguimiento de estos pacientes fue dirigido por el Dr. Badrinas, del Servicio de Medicina Interna, con diversos colaboradores. En las exploraciones complementarias realizadas intervinieron los Laboratorios de Hematología, Bioquímica e Inmunología, las Secciones de Broncología y de Funcionalismo Respiratorio, los Servicios de Radiodiagnóstico, Oftalmología, Medicina Nuclear y Cirugía Torácica y el Departamento de Anatomía Patológica.

2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Para entrar en el estudio, a los pacientes con sospecha clínica o diagnóstico ya confirmado de sarcoidosis, se les aplicó el siguiente protocolo: historia clínica y exploración física; radiografías posteroanterior y lateral de tórax, simple de abdomen y de manos y pies; hemograma completo y determinaciones séricas de glucosa, creatinina, urea, transaminasas, fosfatasas alcalinas, gammaglutamiltranspeptidasa, ionograma, calcemia, proteinograma y cuando se descubría hipergammaglobulinemia dosificación de inmunoglobulinas; calciuria en orina de 24 horas; exploración oftalmológica con lámpara de hendidura y del fondo ocular; electrocardiograma; pruebas funcionales respiratorias que incluyeran espirometría y test de difusión del monóxido de carbono; intradermorreacción a la tuberculina (PPD, 23RT, 5UT) y confirmación histológica a través de las biopsias llevadas a cabo según cada caso. En 1976 se introdujo en el estudio la determinación de los niveles séricos de la ECA; a partir de 1977 se dispuso como método diagnóstico del test de Kveim; en 1978 se inició la práctica de gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67; a partir de 1982 se estudiaron las subpoblaciones linfocitarias en suero; en 1983 se determinaron los antígenos de histocompatibilidad (HLA) locus A y B y a partir de 1985 se introdujo la práctica del lavado broncoalveolar con análisis citológico en los casos en los que se consideró indicado. La clasificación en las distintas formas clínicas (SA con EN, SA

sin EN o crónica) y estadios radiológicos (estadio 0, I, II o III) se efectuó siguiendo las clásicas descritas en la literatura (144,146). Una vez diagnosticados y sometidos a este protocolo de estudio, los pacientes fueron seguidos en regimen de consulta externa, efectuándose controles en periodos no superiores a 3 meses mientras la enfermedad persistía activa y cada 6 o 12 meses cuando se consideraba inactiva.

En el anexo 1 se expone el protocolo de recogida de datos de los enfermos con sarcoidosis y en el anexo 2 los datos recogidos en los controles evolutivos.

3. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Para la inclusión de los pacientes en el estudio se exigió un diagnóstico de certeza de sarcoidosis consistente en:

- 1) síndrome clínico y/o radiológico y/o gammagráfico sugestivo de sarcoidosis, con
- 2) demostración de granulomas epitelioides no caseificantes con tinciones y cultivos para micobacterias y para hongos negativos, en uno o más órganos biopsiados, o test de Kveim positivo, y
- 3) exclusión de otras enfermedades granulomatosas afines.

En los casos en los que no se pudo disponer de anatomía patológica o ésta era negativa, sólo se aceptó el diagnóstico de sarcoidosis cuando se trataba de un síndrome de Löfgren que se acompañaba de alteraciones en los marcadores de actividad características de la enfermedad (hipercaptación adenopática hilar uni o bilateral y paratraqueal derecha y/o parenquimatosa en la gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67, elevación del nivel sérico de la ECA, linfocitosis superior al 14% en el LBA, anergia cutánea, hipercalcemia o hipergammaglobulinemia) y que había seguido un curso compatible a los dos años de evolución.

4. TECNICAS DE LAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El hemograma se efectuó desde 1974 a 1981 mediante contador automático Coulter. A partir de 1982 se efectuó por procesamiento automático en contador hematológico (sistema Technicon H. 6000).

Las determinaciones bioquímicas se efectuaron mediante un analizador automático SMAC-II (Technicon, Tarrytown).

El nivel de gammaglobulina sérica se determinó mediante el sistema de semi-micro-electroforesis con un alimentador para electroforesis ATOM-505.

Pruebas funcionales respiratorias (PFR): La espirometría se

efectuó mediante un espirómetro de campana (Volumograph Mijnhardt Holland, y a partir de 1986, Vicatest 4 Mijnhardt Holland). Como valores de referencia se utilizaron los de la CECA (Comunidad Europea del carbón y del acero). Para el estudio de la difusión se utilizó el método de la respiración única (single breath) para el monóxido de carbono mediante el equipo 47305A DCO S.B.Controller. Hewlett Packard, con analizadores para helio y monóxido de carbono. Se obtuvo el valor de la capacidad de difusión (TLCO) y de la constante de Krogh (KCO). Los valores de referencia fueron los de Cotes (56).

La determinación sérica de la enzima de conversión de la angiotensina se realizó por el método de Cushman y Cheung modificado (63). En nuestro laboratorio, el valor medio determinado en un grupo de 30 sujetos sanos donantes de sangre se sitúa en 18.7 U/ml, con una desviación estándar de $\pm 3,78$ y un error estándar de 0.71. Se consideraron valores séricos de ECA patológicos los iguales o superiores a dos desviaciones estándar (≥ 26.26 U/ml).

Para la práctica de gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67 se utilizó este producto procedente de la firma Amersham, Radio Chemical Center, a una dosis de 3-5 mCi (111-185 MBq). Desde 1978 hasta 1981 las exploraciones se realizaron con un gamógrafo modelo Superscanner DS-8 de la firma CGR. A partir de 1982 hasta la actualidad se realizaron mediante una

gammacámara Technicare 438 equipada con un colimador de agujeros para energía media. El barrido gammagráfico se registró a las 48-72 horas post-inyección en proyección anteroposterior y supina. Para la interpretación de las imágenes se utilizó la "interpretación subjetiva", que consiste en comparar la actividad existente en mediastino y/o pulmón con la existente en el órgano de referencia utilizado que fue el hígado. Para la lectura y tabulación de las mismas se usaron los signos convencionales de (-) a (+++) según las pautas siguientes: (-)=la actividad registrada sobre mediastino y/o pulmón era de menor intensidad que la del hígado adoptando una configuración en banda y no permitiendo reconocer ninguna estructura anatómica; (+)=la actividad registrada sobre mediastino y/o pulmón era de menor intensidad que la del hígado pero permitía reconocer alguna estructura anatómica tal como una cierta acumulación del trazador a la altura de los hilios o del parénquima pulmonar; (++)=La actividad registrada sobre el mediastino y/o pulmón era de intensidad similar a la del hígado; (+++)=la actividad registrada sobre mediastino y/o pulmón era de intensidad superior a la del hígado.

Las subpoblaciones linfocitarias se determinaron por inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales con lectura por microscopía de epifluoresceína. Los linfocitos B se determinaron por el método de detección de las inmunoglobulinas de superficie por inmunofluorescencia directa.

La determinación de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de los locus A y B se realizó según el método de Terasaki y McClelland (336).

El lavado broncoalveolar y su análisis citológico se efectuó según la técnica estandarizada habitual (168).

El tipo y técnica de biopsia empleado para la obtención del material necesario para la confirmación histológica dependió de las peculiaridades clínicas de cada caso. Cuando existían lesiones en localizaciones accesibles como la piel, adenopatías periféricas o en parénquima pulmonar, se practicaron biopsias dirigidas. De no ser así se efectuaron biopsias a ciegas como biopsia de Daniels, hepática, transbronquial o muscular en el caso de tratarse de un síndrome de Löfgren. En algunos casos también se practicaron biopsias de labio, glándulas salivares, conjuntiva, sinovial o esplénica. En el material obtenido se investigó la presencia de micobacterias y hongos mediante tinciones y cultivos y tras tinción con hematoxilina-eosina fue examinado con el microscopio óptico.

Para la práctica del test de Kveim se utilizaron los lotes K12, K12 1/2, K32, K41, K42, K42 1/2 y K50 del antígeno Colindale "Standars Laboratory for Serological Reagents", Londres. La positividad de este test se consideró del mismo valor diagnóstico al del hallazgo de granulomas en algún órgano o tejido al

practicar biopsias para la confirmación de la enfermedad, así como un parámetro más de marcador de actividad.

5. FACTORES PRONOSTICOS

Concepto de "PRONOSTICO" en la Sarcoidosis: El pronóstico de la sarcoidosis es muy variable y de hecho oscila desde formas asintomáticas o con EN que siguen una regresión espontánea, pasando por formas con bajo grado de actividad que pueden precisar o no tratamiento con corticoides, hasta formas que siguen una evolución con daño orgánico irreversible e incapacitante a pesar del tratamiento esteroideo. Por ello resulta difícil establecer una definición uniforme del pronóstico en esta enfermedad. Sin embargo, en base a la literatura médica y a nuestra propia experiencia, y en aras a homogeneizar, dentro de lo posible y a pesar de sus limitaciones, los criterios para poder efectuar un estudio con metodología estadística multivariante, creemos que la mejor definición del pronóstico en la sarcoidosis es la que lo considera como la "persistencia de actividad de la enfermedad en el transcurso del tiempo". Por ello en este estudio se analizan los factores pronósticos o predictivos de persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo. Sin embargo, esta definición tiene sus limitaciones. En primer lugar, la persistencia de actividad de la enfermedad no tiene siempre la misma repercusión en los enfermos,

de forma que en unos casos puede tener poca traducción clínica, mientras que en otros puede resultar altamente incapacitante o incluso conducir a la muerte. En segundo lugar, esta definición del pronóstico obliga a su vez a definir el concepto de actividad de la enfermedad.

Concepto de "ACTIVIDAD": la actividad de la sarcoidosis ha sido definida en la literatura como la "formación continuada de granulomas" (48,50). En este estudio y desde un punto de vista práctico aplicable a cada situación clínica, la actividad de la sarcoidosis fue definida como la "presencia de datos clínicos y/o alteraciones radiológicas y/o alteraciones en los marcadores de actividad, persistentes o cambiantes en el tiempo". Para ello, cada caso clínico fue valorado individualmente mediante clínica, radiología y marcadores de actividad, a lo largo del tiempo. Los datos clínicos y radiológicos sólo se admitieron cuando eran claramente atribuibles a sarcoidosis y no tenían carácter residual de la misma enfermedad. Los marcadores de actividad se interpretaron teniendo en cuenta sus limitaciones de sensibilidad y especificidad y se valoraron a medida que fueron introducidos a lo largo de los años. Las alteraciones en los marcadores de actividad valoradas fueron: presencia de un test de Kveim positivo o de una histología compatible con sarcoidosis en una biopsia; hipercaptación endotorácica o en otras localizaciones sugestivas de sarcoidosis de citrato de galio-67; hipercalcemia y/o hipercalciuria persistentes; linfocitosis superior al 14% en

el LBA; elevación sérica de la ECA en ausencia de otras causas; alteración en el funcionalismo respiratorio no atribuible a lesiones residuales de sarcoidosis o a otra patología y alteraciones inmunológicas sugestivas de sarcoidosis como linfopenia por disminución de los linfocitos T-cooperadores, anergia cutánea o hipergammaglobulinemia.

A partir del protocolo de estudio general de los pacientes afectados de sarcoidosis, se seleccionaron en forma de variables una serie de datos obtenidos en el momento del diagnóstico con la finalidad de hallar su valor pronóstico sobre la persistencia de actividad de la enfermedad. La selección de los factores pronóstico a estudiar se realizó en base a la experiencia clínica de nuestro grupo de trabajo y a la literatura médica existente sobre el tema. Asimismo, con la finalidad de interpretar con más consistencia los análisis estadísticos, se exigió que cada factor pronóstico estuviera alterado en un mínimo de 8 pacientes del total de la serie, siendo excluidos aquellos datos que aún siendo interesante su estudio pronóstico no cumplían este requisito. Cada uno de los factores pronósticos y el concepto de actividad de la sarcoidosis fueron definidos de forma inequívoca.

El estudio se realizó de dos formas distintas, en función de las operaciones estadísticas a realizar:

- 1.) En primer lugar se estudiaron los factores pronósticos

de la persistencia de la actividad de la enfermedad a los dos años del diagnóstico. Para ello, los factores pronósticos a estudiar fueron catalogados como variables independientes y la presencia o ausencia de sarcoidosis activa a los dos años del diagnóstico se catalogó como variable dependiente.

- 2) En segundo lugar se estudiaron los factores pronósticos (variables independientes) de la persistencia de sarcoidosis activa a lo largo del tiempo (variable dependiente). Para ello, la actividad de la enfermedad fue contabilizada en número de meses a partir del diagnóstico desde un mínimo de tres, haciendo constar su presencia o ausencia en cada control efectuado al paciente. Mientras la enfermedad persistía activa los controles se efectuaban cada tres meses y cuando entraba en fase de inactividad cada seis o doce meses. En los casos en los que la sarcoidosis llegó a perder su actividad, el número de meses totales calculados como enfermedad activa fue la media entre el número de meses transcurridos desde el diagnóstico hasta el último control con sarcoidosis activa y el número de meses transcurridos desde el diagnóstico hasta el primer control con sarcoidosis inactiva. En los casos en los que en el último control efectuado la sarcoidosis persistía activa, se contabilizaron como

actividad el número total de meses transcurridos desde el diagnóstico hasta dicho control o hasta el momento del óxitus en los dos casos que fallecieron a causa de la sarcoidosis. En consecuencia, este método permitía incluir aquellos casos cuyo seguimiento había sido inferior a dos años y ampliar el número total de enfermos estudiados en relación al método anterior.

Los factores pronósticos analizados en forma de variables independientes y su definición fueron los siguientes:

Sexo.

Edad: Para el análisis de la edad los enfermos fueron divididos en dos grupos: <40 años y ≥40 años.

Fiebre: temperatura axilar igual o superior a 38^o C., durante un período mínimo de una semana.

Síndrome respiratorio: dolor torácico y/o tos y/o disnea y/o hemoptisis, excluyendo otras enfermedades cardiorespiratorias.

Eritema nudoso e inflamación periarticular de tobillos: paniculitis que cursa como erupción nodular eritematosa, con presencia de lesiones de carácter inflamatorio y evolución contusiforme, generalmente limitada a las superficies de

extensión de las extremidades, predominantemente de las inferiores, y de curso agudo, limitándose a las pocas semanas y que puede acompañarse de afectación del estado general y de artralgias. La sarcoidosis que cursa con EN es conocida como síndrome de Löfgren. La inflamación periarticular de tobillos es una variante clínica del síndrome de Löfgren (46,351) que consiste en la presencia de tumefacción periarticular de ambos tobillos sin artritis, acompañada de dolor, rubor y aumento del calor local en grado variable, que disminuye con el reposo y aumenta con la bipedestación y la deambulacion.

-**Lesiones cutáneas:** lesiones cutáneas distintas del EN y en cuya biopsia se demostró la presencia de granulomas. Las lesiones observadas fueron exantemas maculopapulosos, nódulos e infiltración de cicatrices. En nuestra serie no se observaron placas y lupus pernicio.

-**Lesiones oculares de carácter agudo:** uveitis anterior (iridococlitis), uveitis posterior (coroidorretinitis), episcleritis y conjuntivitis, granulomatosa o no.

-**Adenopatías periféricas,** de tamaño significativo en uno o más de los territorios ganglionares habituales.

-**Hepatomegalia,** excluyendo alcoholismo o cualquier otro tipo de hepatopatía.

- Esplenomegalia, en ausencia de hipertensión portal secundaria a cualquier otro tipo de hepatopatía.

- Artritis aguda: presencia de signos inflamatorios en una o más articulaciones con demostración de líquido sinovial en la artrocentesis, que puede acompañarse de la presencia de granulomas en la biopsia de sinovial.

- Afección de glándulas salivares: hipertrofia parotídea o de otras glándulas salivares.

- Afección de pares craneales: parálisis facial periférica unilateral, bilateral o multineuritis craneal.

- Adenopatías en la radiografía de tórax: presencia radiológica de adenopatías hiliares uni o bilaterales y/o paratraqueal derecha y/o mediastínicas.

- Infiltrados en parénquima pulmonar en la radiografía de tórax: presencia radiológica de infiltrados parenquimatosos pulmonares de diverso tipo.

- Alteraciones electrocardiográficas asintomáticas: trastornos del ritmo o de la conducción (bloqueo auriculoventricular o de rama, extrasistolia supraventricular o ventricular) o trastornos de la repolarización, todos ellos asintomáticos y

excluyendo otras cardiopatías.

-Linfopenia: número de linfocitos en el recuento diferencial de leucocitos inferior a 1500 por mm³.

-Hipergammaglobulinemia: proteinograma electroforético con nivel de gammaglobulina superior a 17 g/l o al 23% de las fracciones séricas de proteínas, en ausencia de banda monoclonal y de otras causas de hipergammaglobulinemia.

-Nivel sérico de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA): se consideraron patológicos niveles séricos superiores a dos desviaciones estándar (normal: 18.7 ± 3.78 U/ml; patológico: ≥ 26.26 U/ml), excluyendo otras causas de elevación de la ECA sérica (tuberculosis miliar, silicosis, asbestosis, diabetes, hipertiroidismo, hepatopatías agudas o crónicas, enfermedad de Gaucher, lepra, etc.).

-Captación de citrato de galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas: aunque la captación fue catalogada en función de su intensidad como (-), (+), (++) o (+++), a efectos del análisis estadístico se definió como presente (+, ++ o +++) o ausente (-).

-Captación de citrato de galio-67 por el parénquima pulmonar: al igual que en las adenopatías, aunque la captación fue catalogada

según su intensidad como (-), (+), (++) o (+++), a efectos del análisis estadístico se definió como presente (+,++ o +++) o ausente (-).

-**Capacidad vital (CV):** fue considerada normal cuando se hallaba entre el 80% y el 120% de los valores teóricos, con disminución leve cuando se hallaba entre el 65% y el 80%, con disminución moderada cuando se hallaba entre el 50% y el 65% y con disminución grave cuando era inferior al 50% de los valores teóricos. A efectos del análisis estadístico se definieron dos categorías: normal (valores superiores al 80% de los teóricos) o patológica (valores inferiores al 80% de los teóricos). Todo ello con exclusión de otras enfermedades respiratorias.

-**Capacidad de difusión del monóxido de carbono (TLCO):** se consideró normal cuando era superior al 80% del valor teórico y patológica cuando era inferior y con exclusión de otras enfermedades respiratorias.

6. METODOS ESTADISTICOS

La influencia de las diferentes variables sobre la persistencia de actividad de la sarcoidosis a los dos años del diagnóstico y sobre la persistencia de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo, se realizó mediante técnicas

estadísticas univariantes (comparación de proporciones y curvas actuariales respectivamente) y técnicas estadísticas multivariantes (regresión logística y método de Cox aplicado al análisis de curvas actuariales respectivamente).

Para analizar la influencia de las diferentes variables sobre la persistencia de actividad de la sarcoidosis a los dos años del diagnóstico, se compararon las proporciones mediante el test de chi-cuadrado con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (10). El riesgo relativo y sus intervalos de confianza, así como los niveles de significación, fueron calculados tal como describe Schlesselman (294). Con el fin de establecer el valor pronóstico e importancia relativa propios de cada variable independientemente de las demás, se realizó un análisis multivariante mediante el test de regresión logística paso a paso (57), siendo 0.05 el límite para entrar términos. Según esta técnica, una variable es añadida al modelo sólo si su influencia sobre la variable dependiente no puede ser explicada por las variables previamente introducidas en él. Todas las variables fueron introducidas en el análisis de regresión como variables categóricas con dos categorías: 0, que representaba ausencia o negativo y 1, que representaba presencia o positivo. Para las variables "linfopenia" e "hipergammaglobulinemia" se definió un punto de corte en base a sus niveles de normalidad. Para la variable "edad" se definió un punto de corte en base a la experiencia clínica y a la literatura

existente sobre el tema. Para la variable "nivel sérico de la ECA" se definió un punto de corte a partir de un nivel igual o superior a dos desviaciones estándar. Las variables: "nivel sérico de la ECA", "captación de citrato de galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas", "captación de citrato de galio-67 por el parénquima pulmonar", "capacidad vital" y "test de difusión del monóxido de carbono", no fueron introducidas en el análisis multivariante por suponer una importante reducción de la muestra, dado que estas exploraciones no se habían practicado a todos los pacientes en el momento del diagnóstico.

El Riesgo Relativo se calculó mediante la fórmula:

$$RR = e^{\beta_1(x_1^* - x_1)}$$

El Intervalo de Confianza (95%) se calculó mediante la fórmula:

$$IC = e^{\beta_1(x_1^* - x_1) \pm 1.96 * ES}$$

Mediante la Ecuación de Regresión Logística:

$$P_x = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)}}$$

se puede obtener la probabilidad de persistencia de actividad a los dos años del diagnóstico en función del número y valores de las variables significativas presentes en cada caso.

El segundo procedimiento utilizado para el análisis de los factores pronósticos se basó en estudiar la probabilidad de persistencia de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo. Para ello se requirió un tiempo mínimo de seguimiento de los enfermos de tres meses y se utilizaron las curvas actuariales según el método de Kaplan y Meier (164). El "método actuarial" es un método de análisis estadístico que estudia los fenómenos evolutivos de una enfermedad en el transcurso del tiempo y que permite incluir casos con poco tiempo de seguimiento. En el presente estudio, las "curvas actuariales" representan "curvas de persistencia de actividad de la sarcoidosis en el tiempo".

Las distintas "curvas de actividad" fueron comparadas mediante el "Generalized Mantel-Cox test" (equivalente al log-rank test) (246). Para identificar las variables con influencia independiente sobre la persistencia de actividad de la sarcoidosis se utilizó el modelo de regresión múltiple para curvas actuariales desarrollado por Cox (Cox proportional hazards regression model) (58). Según esta técnica, la variable de mayor significación estadística es la que entra inicialmente en el modelo matemático; las otras variables se exploran empezando de mayor a menor grado de significación estadística hasta que el valor de la P de la variable que va a ser introducida en el modelo no exceda de 0.05. Para las variables "linfopenia" e "hipergammaglobulinemia" se definió un punto de corte en base a sus niveles de normalidad. En el análisis univariante, para la

variable "edad" se definió un punto de corte en base a la experiencia clínica y a la literatura existente sobre el tema y para la variable "nivel sérico de la ECA" se definió un punto de corte a partir de un nivel igual o superior a dos desviaciones estándar. Las variables "edad" y "nivel sérico de la ECA" fueron introducidas en el análisis multivariante como variables cuantitativas. Dado que las variables: "nivel sérico de la ECA", "captación de citrato de galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas", "captación de citrato de galio por el parénquima pulmonar", "capacidad vital" y "test de difusión del CO", suponían una reducción de la muestra al no haberse practicado a todos los pacientes, se realizaron dos análisis multivariantes para curvas actuariales. El primero de ellos no incluía dichas variables y por ello representaba un mayor número de casos y tenía un carácter más clínico. En un segundo análisis se incluyeron las variables de este grupo con significación estadística en el análisis univariante y por ello incluía menos casos, pero permitió analizar conjuntamente el valor pronóstico de los datos clínicos y de los marcadores de actividad.

Mediante la Ecuación de Riesgo:

$$\text{Relación de Riesgos} = e^{[\beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_n(x_n - \bar{x}_n)]}$$

se puede calcular la "Relación de Riesgos" de persistir con sarcoidosis activa a lo largo del tiempo, en función de los

valores de las variables significativas presentes en un caso en relación a otro. La relación de riesgos para cada variable individualizada se obtuvo dividiendo su "Riesgo favorable" (o de pérdida de actividad) por su "Riesgo desfavorable" (o de persistencia de actividad) y haciendo equivalente el valor de las demás variables al de su media, de forma que éstas quedaban anuladas. Es decir, los riesgos favorable y desfavorable para cada variable fueron calculados mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo} = e^{\beta_1 \{x_1 - \bar{x}_1\}}$$

1(favorable)
2(desfavorable)

$$\text{Relación de Riesgos} = \frac{\text{Riesgo favorable}}{\text{Riesgo desfavorable}}$$

La "relación de riesgos" para la variable "nivel sérico de la ECA" se calculó situando el nivel de "riesgo favorable" en 15 U/ml y el nivel "riesgo desfavorable" en 30 U/ml. Para la variable "edad", el "riesgo favorable" se situó en 30 años y el "riesgo desfavorable" en 50 años.

Todos los cálculos fueron realizados mediante las rutinas 4F (proporciones), LR (regresión logística), 1L (tablas actuariales) y 2L (análisis actuarial, modelos de Cox) del paquete estadístico BMDP (BMDP Statistical Software, Inc., University of California) utilizando el ordenador del Centro de Cálculo de la Universidad Central de Barcelona.

RESULTADOS

Los resultados de la presente tesis se exponen de la siguiente forma:

1. Análisis descriptivo de la serie general:

-Datos descriptivos generales clínicos y radiológicos:

apartados 1.1. a 1.4. y tablas I a IV.

-Datos descriptivos de los marcadores de actividad:

apartado 1.5. y tablas V a XI.

-Descripción de las formas clínicas:

apartado 1.6., tabla XII y figuras 1 a 3.

-Descripción de los estadios radiológicos:

apartado 1.7., tabla XIII y figuras 4 a 6.

-Comparación de las formas con EN y sin EN:

apartado 1.8. y tabla XIV.

-Aspectos evolutivos clínicos y radiológicos:

apartado 1.9., tablas XV y XVI.

2. Estudio de los factores pronósticos:

-Análisis univariantes (comparación de proporciones y curvas actuariales):

apartado 2.1. y subapartados 2.1.1. y 2.1.2., tablas XVII y XVIII y figuras 7 a 30

-Análisis multivariantes (test de regresión logística múltiple y test de Cox para curvas actuariales):

apartado 2.2. y subapartados 2.2.1. y 2.2.2., tablas XIX a XXII y figura 31.

1. SERIE GENERAL

1.1. DATOS GENERALES

Durante el período de 14 años comprendido entre enero de 1974 y diciembre de 1987, 209 pacientes fueron diagnosticados de sarcoidosis en el Hospital de Bellvitge "Prnceps d'Espanya", lo que representa una media de 15 pacientes por año. A todos ellos se les aplicó el protocolo de estudio y seguimiento expuesto en los anexos 1 y 2. Los hallazgos más significativos de esta serie se muestran en las tablas I a XVI.

En la tabla I se exponen los aspectos generales de la serie. En 165 enfermos (79%) se obtuvo confirmación anatomopatológica y/o un test de Kveim positivo, mientras que los restantes presentaban un síndrome clínico-radiológico-gammagráfico muy sugestivo que cursaba con EN y se acompañaban de alteraciones compatibles en los marcadores de actividad. De los 79 tests de Kveim practicados a pacientes con sarcoidosis, 62 (78%) fueron positivos. El PPD fue negativo en un 86% de los casos. Es de destacar la importante proporción de mujeres respecto a hombres (de 3 a 1) y la edad media de 40 años. Los hombres presentaban un claro predominio a padecer la enfermedad en edades más jóvenes que las mujeres. El 80.8% de los varones tenía <40 años, vs.

TABLA I. DATOS GENERALES

Lugar:.....	Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya"
Período del estudio:.....	14 años (1974-1987)
Nº pacientes:.....	209
Media de pacientes/año:.....	15
Nº de pacientes con seguimiento evolutivo:.....	193
Tiempo de seguimiento:.....	de 3 a 168 meses. (\bar{x} : 49.5, DE: 35.9)
Nº de pacientes con confirmación anatomopatológica:.....	143 (68.4%)
Nº de pacientes con test de Kveim positivo:.....	62 de 79 (78.5%)
Nº de pacientes con biopsia y/o test de Kveim positivo:.....	165 (79%)
Nº de pacientes con PPD negativo:.....	180 (86.1%)
Varones:.....	52 (24.9%)
Mujeres:.....	157 (75.1%)
Relación sexo femenino/masculino:.....	3:1
Edad:.....	de 14 a 72 años. (\bar{x} : 39.79, DE: 13.2)
Raza:.....	blanca caucásica

el 47.1% de las mujeres ($P < 0.00001$). El pico de mayor incidencia en los varones se situó entre los 20 a 29 años y en las mujeres entre los 30 a 39 años.

1.2. FORMAS CLINICAS

En la tabla II se exponen las formas clínicas en el momento del diagnóstico, con un claro predominio de las formas SA con EN que con 131 casos representaban el 62.7%, seguido de las formas SA sin EN con 49 casos (23.4%) y de las formas crónicas con 29 casos (13.9%).

1.3. ESTADIO RADIOLOGICO

En la tabla III se describe la clasificación según el estadio radiológico. El 96.1% de los pacientes presentaron afección endotorácica, con la siguiente distribución: un 59.3% de estadios I, un 30.1% de estadios II y un 6.7% de estadios III.

1.4. MANIFESTACIONES EXTRATORACICAS

La tabla IV muestra las manifestaciones extratorácicas expuestas por orden de frecuencia. En el apartado de lesiones

TABLA II. FORMA CLINICA DE PRESENTACION (209 PACIENTES)

	Nº PACIENTES	%
Subaguda con eritema nudoso	131	62.7
Subaguda sin eritema nudoso	49	23.4
Crónica	29	13.9

TABLA III. ESTADIO RADIOLOGICO DE PRESENTACION (209 PACIENTES)

	Nº PACIENTES	%
Estadío 0	8	3.9
Estadío I	124	59.3
Estadío II	63	30.1
Estadío III	14	6.7

cutáneas distintas del EN se observaron exantemas máculopapulosos, nódulos e infiltración de cicatrices. Las lesiones oculares agudas consistieron en conjuntivitis, episcleritis, uveítis anterior (granulomatosa o no) y uveítis posterior (coroidorretinitis difusa, granulomas coroideos en "taches de bougie" y periflebitis). Como lesiones oculares crónicas se observaron queratoconjuntivitis seca, glaucoma por sinequias y cataratas. Dos de los 10 casos con fiebre cursaron con un cuadro de fiebre de origen desconocido. La afección del sistema nervioso central consistió en crisis comiciales, síndrome meníngeo o encefalopatía difusa. Nueve pacientes presentaron alteraciones en los pares craneales, pero no se observó ningún caso de polineuropatía periférica. En todos los pacientes con artritis se objetivó la presencia de líquido articular de características inflamatorias y en un caso que siguió un curso crónico se practicó biopsia de sinovial que mostró la presencia de granulomas. Siete pacientes presentaron afección pleural. En 5 consistió en pinzamiento del seno costodiafragmático que se resolvió de forma espontánea, mientras que en 2 casos con derrame importante se hallaron granulomas en la biopsia pleural. El caso de nefrocalcinosis cursó con un estadio II, hipercalcemia e hipercalciuria y siguió un curso crónico. Tres enfermos de la serie fallecieron, 2 de ellos por miocardiopatía congestiva, hallándose infiltración granulomatosa del miocardio en la necropsia, y el otro por fibrosis pulmonar y cor pulmonale.

TABLA IV. MANIFESTACIONES EXTRATORACICAS (209 PACIENTES)
(en orden de frecuencia)

	Nº PACIENTES	%
Eritema nudoso	131	62.7
Síndrome respiratorio	38	18.2
Adenopatías periféricas	35	16.7
Linfopenia	33	15.8
Otras lesiones cutáneas	31	14.8
Hepatomegalia	29	13.9
Hipergammaglobulinemia	21	10
Alteraciones ECG asintomáticas	19	9.1
Esplenomegalia	15	7.2
Lesiones oculares agudas	15	7.2
Afección de glándulas salivares	12	5.7
Fiebre	10	4.8
Alteración de pares craneales	9	4.3
Artritis	8	3.8
Pinzamiento seno costodiafragmático	5	2.4
Lesiones óseas	5	2.4
Lesiones oculares crónicas	4	1.9
Afección del sistema nervioso central	4	1.9
Hipercalcemia	4	1.9
Eosinofilia	3	1.4

TABLA IV (continuación)

	NO PACIENTES	%
Derrame pleural	2	1
Miocardopatía congestiva	2	1
Nefrocalcinosis	1	0.5
Cor pulmonale	1	0.5

1.5. MARCADORES DE ACTIVIDAD

En las tablas V a XI se describen los resultados obtenidos en el momento del diagnóstico del nivel sérico de la ECA, gammagrafía pulmonar con galio-67, pruebas funcionales respiratorias (capacidad vital y test de difusión del monóxido de carbono) y lavado broncoalveolar.

1.6. CLINICA, RADIOLOGIA Y MARCADORES DE ACTIVIDAD SEGUN LA FORMA CLINICA

En la tabla XII se describen los hallazgos clínicos y de los marcadores de actividad según las distintas formas clínicas en el momento del diagnóstico. Es de destacar el ya conocido predominio del sexo femenino en las formas SA con EN, mientras que en las formas SA sin EN y en las crónicas tiende a igualarse la diferencia de sexos. La edad <40 años fue más frecuente en las formas SA que en las crónicas. La mayoría de formas SA cursaron con estadio radiológico I y II, mientras que las formas crónicas lo hacían con estadio 0 y III y, en menor medida, también con I y II (fig.1). Las formas crónicas presentaban mayor incidencia de fiebre prolongada, hepatomegalia, esplenomegalia, afección ósea, afección del sistema nervioso central e hipergammaglobulinemia y en las formas SA sin EN y en las crónicas se hallaba mayor incidencia de síndrome respiratorio, adenopatías periféricas y

TABLA V. NIVELES SERICOS DE LA ENZIMA DE CONVERSION DE LA ANGIOTENSINA (163 CASOS)

\bar{x} : 28.06 U/ml; DE: 11.6; Límites: 7.7-64.6 U/ml.

Nº de casos con valores ≥ 2 DE (26.26 U/ml): 84 (51.5%)

Nº de casos con valores < 2 DE: 79 (48.5%)

TABLA VI. GAMMAGRAFIA PULMONAR CON CITRATO DE GALIO-67. CAPTACION ADENOPATIAS HILIO-MEDIASTINICAS (162 CASOS)

INTENSIDAD CAPTACION	Nº CASOS	%
(-)	16	9.9
(+)	8	4.9
(++)	23	14.2
(+++)	115	71

TABLA VII. GAMMAGRAFIA PULMONAR CON CITRATO DE GALIO-67. CAPTACION DEL PARENQUIMA PULMONAR (162 CASOS)

INTENSIDAD CAPTACION	Nº CASOS	%
(-)	119	73.4
(+)	23	14.2
(++)	15	9.3
(+++)	5	3.1

TABLA VIII. GAMMAGRAFIA PULMONAR CON CITRATO DE GALIO-67.
"ESTADIOS GAMMAGRAFICOS" (162 CASOS)

	Nº CASOS	%
Estadío 0	10	6.2
Estadío I	109	67.3
Estadío II	37	22.8
Estadío III	6	3.7

TABLA IX. CAPACIDAD VITAL (163 CASOS)

	Nº CASOS	%
Normal*	136	83.4
Disminución ligera**	19	11.7
Disminución moderada***	2	1.2
Disminución grave****	6	3.7

*Entre el 80-120% del valor teórico.
 **Entre el 65-80% del valor teórico.
 ***Entre el 50-65% del valor teórico.
 ****Inferior al 50% del valor teórico.

TABLA X. TEST DE DIFUSION DEL MONOXIDO DE CARBONO (136 CASOS)

	Nº CASOS	%
Normal*	113	83.1
Disminuido **	23	16.9

*≥ al 80% del valor teórico.

**< al 80% del valor teórico.

TABLA XI. LAVADO BRONCOALVEOLAR (22 CASOS)

LINFOCITOSIS	Nº CASOS	%
<14%	3	13.7
14-28%	5	22.7
>28%	14	63.6

afección de pares craneales. El resto de hallazgos clínicos presentaba una incidencia similar en las distintas formas clínicas.

Asimismo, los niveles séricos de la ECA ≥ 2 DE se asociaron principalmente a las formas SA sin EN, seguidas de las formas crónicas, mientras que menos de la mitad de las formas SA con EN presentaban niveles elevados. La mayor intensidad de captación de galio-67 por las adenopatías hiliares y paratraqueal derecha se asoció con formas SA, siendo muy poco frecuente en las formas crónicas, al revés de lo que ocurría con la captación del galio por el parénquima pulmonar, aunque la captación a este nivel fue poco frecuente en general. En consecuencia, los "estadios gammagráficos" se distribuían de forma similar a los estadios radiológicos; las formas SA presentaban fundamentalmente estadios gammagráficos I y II, mientras que en las formas crónicas la distribución estaba más igualada. La disminución de la CV se asoció también a las formas SA sin EN y a las crónicas y la disminución de la TLCO a las formas crónicas. A pesar de los pocos casos a los que se efectuó LBA puede decirse que incluso en las formas SA con EN se observó alveolitis de alta intensidad. La incidencia de anergia cutánea fue similar en las diferentes formas clínicas.

La mayoría de formas crónicas recibieron tratamiento con corticoides al igual que un porcentaje significativo de formas SA

sin EN, mientras que este tratamiento fue indicado en muy pocas ocasiones en los casos con EN. Igualmente, la mayoría de formas crónicas persistían con enfermedad activa y con lesiones radiológicas a los dos años del diagnóstico, siendo menor esta incidencia en las formas SA sin EN y excepcional en las formas con EN (figs.2 y 3).

1.7. CLINICA Y MARCADORES DE ACTIVIDAD SEGUN EL ESTADIO RADIOLOGICO

En la tabla XIII se describen los hallazgos clínicos y de los marcadores de actividad según los estadios radiológicos en el momento del diagnóstico. En general, los hallazgos clínicos que se asociaron a las formas SA, desde el punto de vista radiológico tenían tendencia a hacerlo con los estadios I y II, mientras que los hallazgos asociados a formas crónicas, lo hacían con los estadios 0 y III.

En cuanto a los marcadores de actividad, la elevación de los niveles séricos de la ECA se asoció fundamentalmente con los estadios II y III. Por otro lado no existió una correlación exacta entre el estadio radiológico y lo que podemos llamar como "estadio gammagráfico" (fig.4). De los 162 estudios gammagráficos efectuados, 5 correspondían a un estadio radiológico 0 y ninguno de ellos mostró captación endotorácica de galio. De los 101 casos

TABLA XII. DESCRIPCION CLINICA Y DE LOS MARCADORES DE ACTIVIDAD SEGUN LA FORMA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (209 PACIENTES)

	SUBAGUDA CON EN		SUBAGUDA SIN EN		CRONICA	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Sexo						
Varón	17	(13)	23	(46.9)	12	(41.4)
Mujer	114	(87)	26	(53.1)	17	(58.6)
Edad						
<40 años	78	(59.5)	31	(63.3)	7	(24.1)
≥40 años	53	(40.5)	18	(36.7)	22	(75.9)
Rx tórax						
Estadio 0	0		3	(6.1)	5	(17.2)
Estadio I	99	(75.6)	21	(42.9)	4	(13.8)
Estadio II	32	(24.4)	25	(51)	6	(20.7)
Estadio III	0		0		14	(48.3)
Fiebre						
Si	2	(1.5)	0		8	(27.6)
No	129	(98.5)	49	(100)	21	(72.4)
Síndrome respiratorio						
Si	7	(5.3)	19	(38.8)	12	(41.4)
No	124	(94.7)	30	(61.2)	17	(58.6)
Lesiones cutáneas						
Si	14	(10.7)	12	(24.5)	5	(17.2)
No	117	(89.3)	37	(75.5)	24	(82.8)
Lesiones oculares agudas						
Si	6	(4.6)	5	(10.2)	4	(13.8)
No	125	(95.4)	44	(89.8)	25	(86.2)
Lesiones oculares crónicas						
Si	1	(0.8)	2	(4.1)	1	(3.4)
No	130	(99.2)	47	(95.9)	28	(96.6)
Afección de glándulas salivares						
Si	4	(3.1)	5	(10.2)	3	(10.3)
No	127	(96.9)	44	(89.8)	26	(89.7)

TABLA XII (continuación)

	SUBAGUDA CON EN		SUBAGUDA SIN EN		CRONICA	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Adenopatías periféricas						
Si	5	(3.8)	18	(36.7)	12	(41.4)
No	126	(96.2)	31	(63.3)	17	(58.6)
Hepatomegalia						
Si	12	(9.2)	7	(14.3)	10	(34.5)
No	119	(90.8)	42	(85.7)	19	(65.5)
Esplenomegalia						
Si	2	(1.5)	5	(10.2)	8	(27.6)
No	129	(98.5)	44	(89.9)	21	(72.4)
Artritis						
Si	5	(3.8)	0		3	(10.3)
No	126	(96.2)	49	(100)	26	(89.7)
Afección ósea						
Si	0		2	(4.1)	3	(10.3)
No	131	(100)	47	(95.9)	26	(89.7)
Pinzamiento seno costodiafragmático						
Si	1	(0.8)	3	(6.1)	1	(3.4)
No	130	(99.2)	46	(93.9)	28	(96.6)
Sistema nervioso central						
Si	0		1	(2)	3	(10.3)
No	131	(100)	48	(98)	26	(89.7)
Pares craneales						
Si	2	(1.5)	4	(8.2)	3	(10.3)
No	129	(98.5)	45	(91.8)	26	(89.7)
Alteraciones electrocardiográficas asintomáticas						
Si	7	(5.3)	5	(10.2)	7	(24.1)
No	124	(94.7)	44	(89.8)	22	(75.9)
Linfopenia						
Si	21	(16)	9	(18.4)	3	(10.3)
No	110	(84)	40	(81.6)	26	(89.7)

TABLA XII (continuación)

	SUBAGUDA CON EN		SUBAGUDA SIN EN		CRONICA	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Hipercalcemia						
Si	1	(0.8)	1	(2)	2	(6.9)
No	130	(99.2)	48	(98)	27	(93.1)
Hipergammaglobulinemia						
Si	6	(4.6)	4	(8.2)	11	(37.9)
No	125	(95.4)	45	(91.8)	18	(62.1)
Nivel sérico de la ECA (163 casos)						
<26.26 U/ml	58	(56.3)	12	(30.8)	9	(42.9)
≥26.26 U/ml	45	(43.7)	27	(69.2)	12	(57.1)
Intensidad de captación del galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas (162 casos)						
(-)	1	(0.9)	5	(15.6)	10	(55.6)
(+)	5	(4.5)	1	(3.1)	2	(11.1)
(++)	16	(14.3)	4	(12.5)	3	(16.7)
(+++)	90	(80.4)	22	(68.8)	3	(16.7)
Intensidad de captación del galio-67 por el parénquima pulmonar (162 casos)						
(-)	91	(81.3)	17	(53.1)	11	(61.1)
(+)	13	(11.6)	6	(18.8)	4	(22.2)
(++)	7	(6.3)	6	(18.8)	2	(11.1)
(+++)	1	(0.9)	3	(9.4)	1	(5.6)
"Estadío gammagráfico" (162 casos)						
Estadío 0	1	(0.9)	3	(9.4)	6	(33.3)
Estadío I	90	(80.4)	14	(43.8)	5	(27.8)
Estadío II	21	(18.8)	13	(40.6)	3	(16.7)
Estadío III	0		2	(6.3)	4	(22.2)
Capacidad vital (163 casos)						
Normal	92	(92)	31	(73.8)	13	(61.9)
↓ leve	6	(6)	9	(21.4)	4	(19)
↓ moderada	2	(2)	0		0	
↓ severa	0		2	(4.8)	4	(19)
Difusión del CO (136 casos)						
Normal	71	(83.5)	29	(87.9)	13	(72.2)
Disminuida	14	(16.5)	4	(12.1)	5	(27.8)

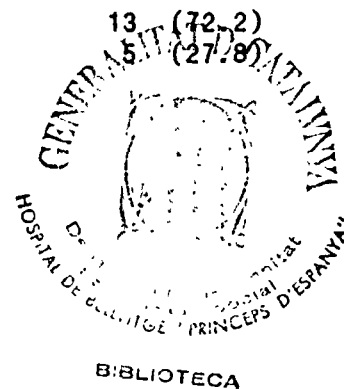


TABLA XII (continuación)

	SUBAGUDA CON EN		SUBAGUDA SIN EN		CRONICA	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Linfocitosis en el LBA (22 casos)						
<14%	3	(23.1)	0		0	
14-28%	3	(23.1)	2	(28.6)	0	
>28%	7	(53.8)	5	(71.4)	2	(100)
Test de Kveim (79 casos)						
(+)	31	(79)	20	(91)	11	(61)
(-)	8	(21)	2	(9)	7	(39)
Intradermorreacción a la tuberculina (PPD 5 UT, RT 23)						
(+)	15	(11.5)	7	(14.3)	7	(24.1)
(-)	116	(88.5)	42	(85.7)	22	(75.9)
Tratamiento con corticoides (193 casos)						
Si	14	(11.5)	20	(44.4)	20	(76.7)
No	108	(88.5)	25	(55.6)	6	(23.1)
Actividad a los dos años del diagnóstico (155 casos)						
Si	4	(4.3)	14	(35)	21	(91.3)
No	88	(95.7)	26	(65)	2	(8.7)
Resolución Rx de tórax a los dos años del diagnóstico (147 casos)						
Si	83	(90.2)	23	(62.2)	4	(22.2)
No	9	(9.8)	14	(37.8)	14	(77.8)

FIG.1: FORMA CLINICA ESTADIO RADIOLOGICO

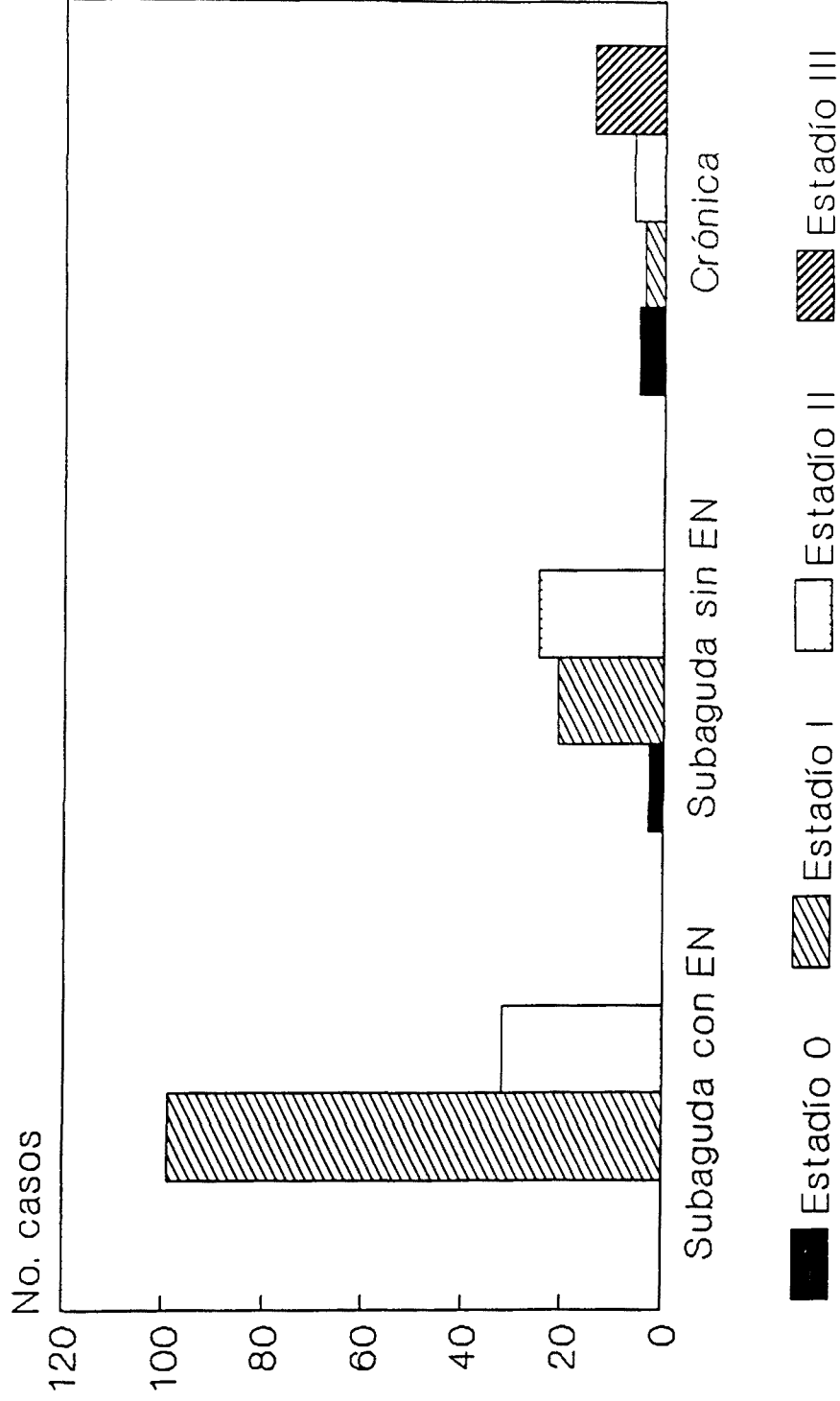


FIG.2: FORMA CLINICA ACTIVIDAD A LOS 2 AÑOS

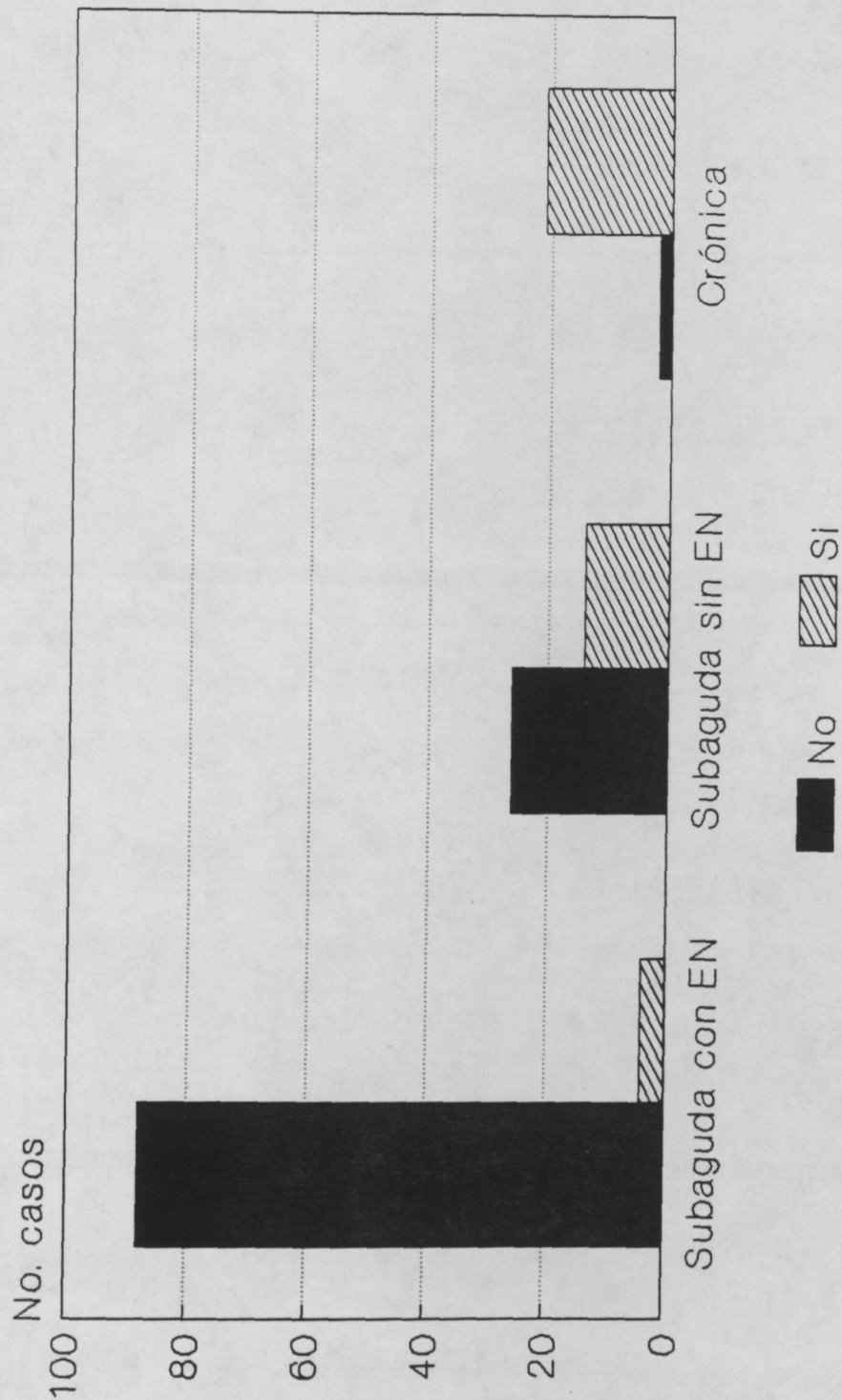
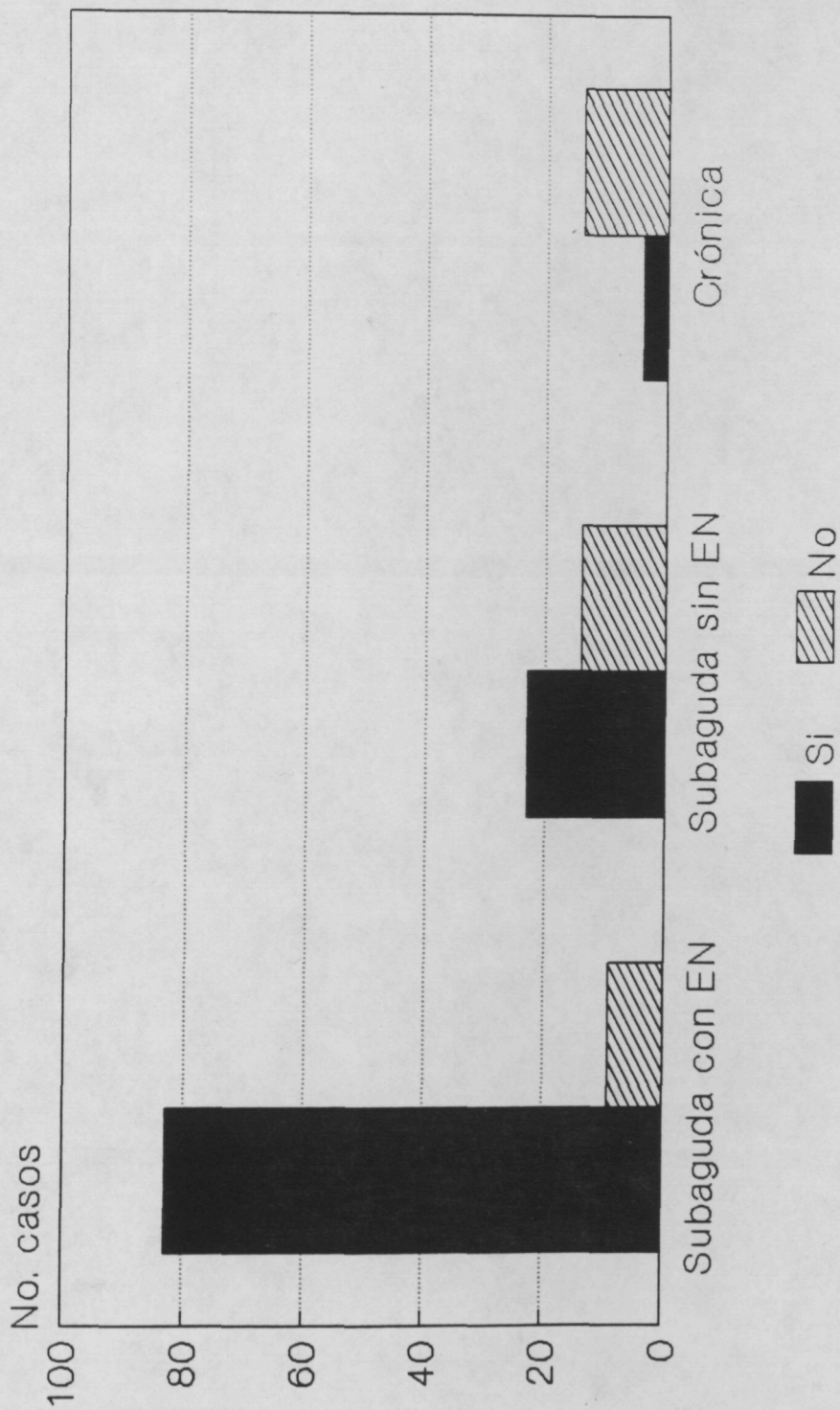


FIG.3: FORMA CLINICA RESOLUCION Rx TORAX*



* a los 2 años del diagnóstico

con estadio I radiológico, en 90 (89.1%) se halló también captación únicamente a nivel de adenopatías, pero en 11 (10.9%) la gammagrafía mostró captación a nivel de adenopatías y del parénquima. De los 49 casos con estadio II radiológico, 25 (51%) captaron a nivel de adenopatías y parénquima, pero en 3 (6.1%) no se detectó captación de ningún tipo, en 19 (38.8%) captaron sólo las adenopatías y en 2 (4.1%) captó sólo el parénquima. Finalmente, de los 7 casos con estadio III radiológico, 4 (57.1%) presentaron captación única a nivel de parénquima, pero en 2 (28.6%) no se halló captación endotorácica de galio y en 1 (14.3%) captaron las adenopatías y el parénquima. Por otra parte, en la mitad de los 10 casos con gammagrafía normal la Rx de tórax era patológica, en 3 (6.1%) en forma de estadio II y en 2 (28.6%) en forma de estadio III; 19 de los 109 casos (17.4%) de estadio gammagráfico I, presentaban lesiones radiológicas a nivel de parénquima; 11 de los 37 (29.7%) casos de estadio gammagráfico II presentaba tan sólo adenopatías en la Rx de tórax y 1 caso (2.7%) sólo lesiones parenquimatosas y, finalmente, 2 casos de los 6 (33.3%) de estadio gammagráfico III, presentaban además adenopatías en la Rx de tórax. La disminución de la CV y de la TLCO se asoció fundamentalmente a los estadios II y III y a las formas sin EN. En cambio, se halló linfocitosis en el LBA en la mayoría de los casos, incluso en los que no presentaban afección parenquimatosa.

La mayoría de estadios III y la mitad de los estadios 0

precisaron tratamiento con corticoides, siendo éstos menos necesarios en los estadios II y I. Igualmente, la mayoría de los estadios III y 0 persistían con enfermedad activa a los dos años del diagnóstico y, en el primer caso, también con lesiones radiológicas (figs.5 y 6).

1.8. COMPARACION DE LAS FORMAS CON ERITEMA NUDOSO CON LAS FORMAS SIN ERITEMA NUDOSO

En la tabla XIV se exponen los resultados estadísticos de la comparación de las sarcoidosis con EN con las sarcoidosis sin EN, tras catalogar los datos clínicos y de los marcadores de actividad en variables a analizar. A destacar el elevado número de variables en las que se obtuvo significación estadística: sexo, adenopatías en la Rx de tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax, fiebre, síndrome respiratorio, lesiones cutáneas distintas del EN, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, pares craneales, alteraciones ECG asintomáticas, hipergammaglobulinemia, nivel sérico de la ECA, captación de galio por adenopatías hiliares y paratraqueal derecha, captación de galio por el parénquima pulmonar, capacidad vital, tratamiento con corticoides, actividad a los 2 años del diagnóstico y resolución de la Rx de tórax a los 2 años del diagnóstico. Otras variables se hallaban muy próximas a la significación estadística: lesiones oculares agudas y afección de

TABLA XIII.

DESCRIPCION CLINICA Y DE LOS MARCADORES DE ACTIVIDAD
SEGUN EL ESTADIO RADIOLOGICO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO
(209) PACIENTES

	ESTADIO 0	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Forma clínica				
SA+EN*	0	99 (79.8)	32 (50.8)	0
SA-EN**	3 (37.5)	21 (16.9)	25 (39.7)	0
Crónica	5 (62.5)	4 (3.2)	6 (9.5)	14(100)
Sexo				
Varón	2 (25)	25 (20.2)	20 (31.7)	5 (35.7)
Mujer	6 (75)	99 (79.8)	43 (68.3)	9 (64.3)
Edad				
<40 años	2 (25)	81 (65.3)	31 (49.2)	2 (14.3)
≥40 años	6 (75)	43 (34.7)	32 (50.8)	12 (85.7)
Fiebre				
Si	0	1 (0.8)	4 (6.3)	5 (35.7)
No	8(100)	123 (99.2)	59 (93.7)	9 (64.3)
Síndrome respiratorio				
Si	0	10 (8.1)	21 (33.3)	7 (50)
No	8(100)	114 (91.9)	42 (66.7)	7 (50)
Eritema nudoso				
Si	0	99 (79.8)	32 (50.8)	0
No	8(100)	25 (20.2)	31 (49.2)	14(100)
Lesiones cutáneas				
Si	1 (12.5)	14 (11.3)	12 (19)	4 (28.6)
No	7 (87.5)	110 (88.7)	51 (81)	10 (71.4)
Lesiones oculares agudas				
Si	3 (37.5)	6 (4.8)	4 (6.3)	2 (14.3)
No	5 (65.2)	118 (95.2)	59 (93.7)	12 (85.9)
Lesiones oculares crónicas				
Si	1 (12.5)	1 (0.8)	2 (3.2)	0
No	7 (87.5)	123 (99.2)	61 (96.8)	14(100)

TABLA XIII (continuación)

	ESTADIO 0	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Afección de glándulas salivares				
Sí	2 (25)	6 (4.8)	4 (6.3)	0
No	6 (75)	118 (95.2)	59 (93.7)	14(100)
Adenopatías periféricas				
Sí	4 (50)	12 (9.7)	14 (22.2)	5 (35.7)
No	4 (50)	112 (90.3)	49 (77.8)	9 (64.3)
Hepatomegalia				
Sí	2 (25)	11 (8.9)	10 (15.9)	6 (42.9)
No	6 (75)	113 (91.1)	53 (84.1)	8 (57.1)
Esplenomegalia				
Sí	2 (25)	6 (4.8)	4 (6.3)	3 (21.4)
No	6 (75)	118 (95.2)	59 (93.7)	11 (78.6)
Artritis				
Sí	0	3 (2.4)	3 (4.8)	2 (14.3)
No	8(100)	121 (97.6)	60 (95.2)	12 (85.7)
Afección ósea				
Sí	0	1 (0.8)	3 (4.8)	1 (7.1)
No	8(100)	123 (99.2)	60 (95.2)	13 (92.9)
Pinzamiento seno costodiafragmático				
Sí	0	3 (2.4)	2 (3.2)	0
No	8(100)	121 (97.6)	61 (96.8)	14(100)
Sistema nervioso central				
Sí	2 (25)	2 (1.7)	0	0
No	6 (75)	122 (98.3)	63(100)	14(100)
Pares craneales				
Sí	2 (25)	3 (2.4)	3 (4.8)	1 (7.1)
No	6 (25)	121 (97.6)	60 (95.2)	13 (92.9)
Alteraciones electrocardiográficas asintomáticas				
Sí	1 (12.5)	8 (6.5)	8 (12.7)	2 (14.3)
No	7 (87.5)	116 (93.5)	55 (87.3)	12 (85.7)

TABLA XIII (continuación)

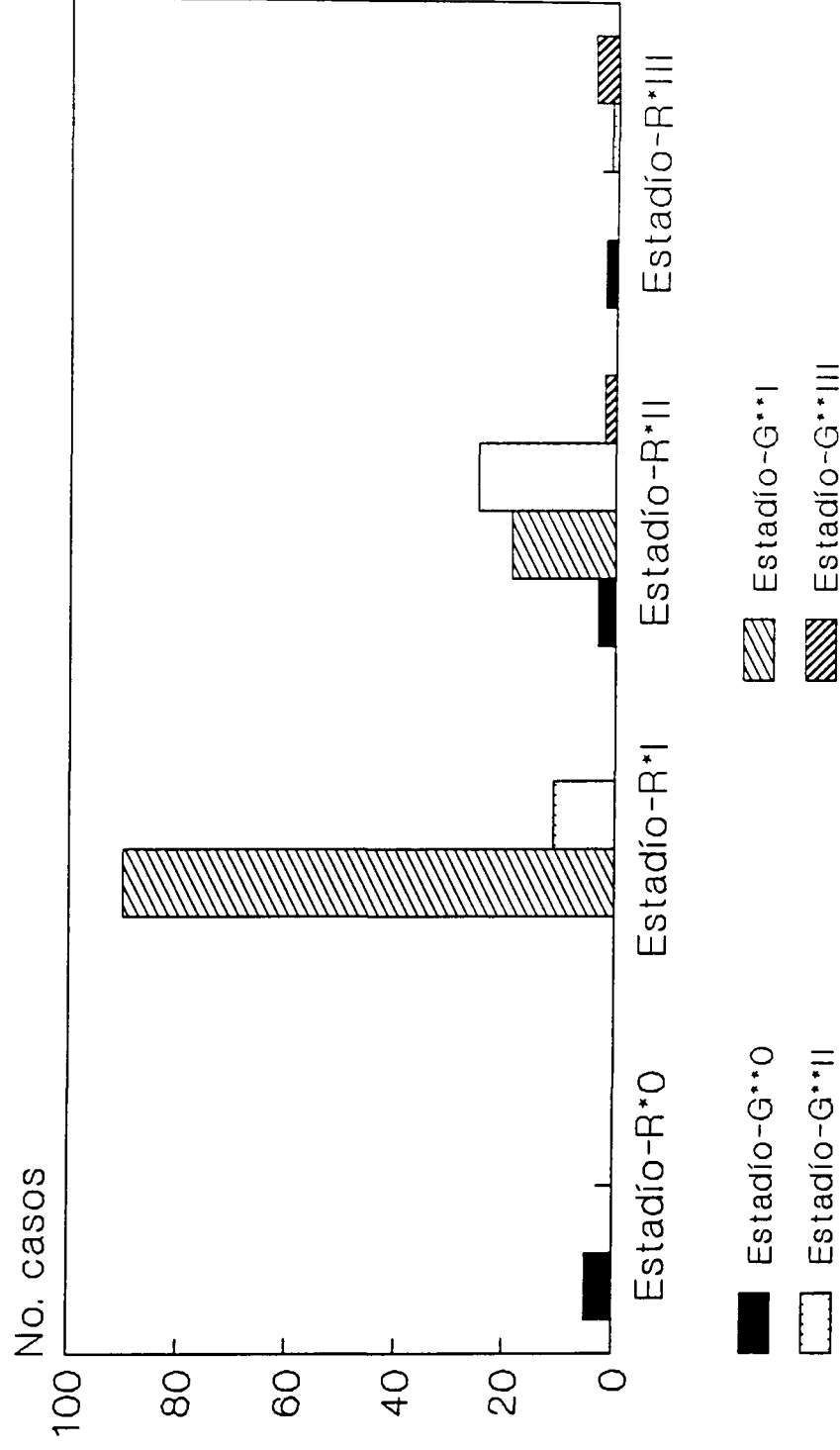
	ESTADIO 0	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Linfopenia				
Sí	1 (12.5)	24 (19.4)	7 (11.1)	1 (7.1)
No	7 (87.5)	100 (80.6)	56 (88.9)	13 (92.9)
Hipercalcemia				
Sí	0	0	3 (4.8)	1 (7.1)
No	8(100)	124(100)	60 (95.2)	13 (92.9)
Hipergammaglobulinemia				
Sí	1 (12.5)	3 (2.4)	10 (15.9)	7 (50)
No	7 (87.5)	121 (97.6)	53 (84.1)	7 (50)
Nivel sérico de la ECA (163 casos)				
<26.26 U/ml	6 (75)	54 (56.3)	17 (33.3)	2 (25)
≥26.26 U/ml	2 (25)	42 (43.8)	34 (66.7)	6 (75)
Intensidad de captación del galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas (162 casos)				
(-)	5(100)	0	5 (10.2)	6 (85.7)
(+)	0	6 (5.9)	2 (4.1)	0
(++)	0	15 (14.9)	7 (14.3)	1 (14.3)
(+++)	0	80 (79.2)	35 (71.4)	0
Intensidad de captación del galio-67 por el parénquima pulmonar(162 casos)				
(-)	5(100)	90 (89.1)	22 (44.9)	2 (28.6)
(+)	0	7 (6.9)	14 (28.6)	2 (28.6)
(++)	0	4 (4)	9 (18.4)	2 (28.6)
(+++)	0	0	4 (8.2)	1 (14.3)
"Estadio gammagráfico" (162 casos)				
Estadio 0	5(100)	0	3 (6.1)	2 (28.6)
Estadio I	0	90 (89.1)	19 (38.8)	0
Estadio II	0	11 (10.9)	25 (51)	1 (14.3)
Estadio III	0	0	2 (4.1)	4 (57.1)
Capacidad vital (163 casos)				
Normal	7(100)	85 (94.4)	41 (71.9)	3 (33.3)
↓ leve	0	4 (4.4)	12 (21.1)	3 (33.3)
↓moderada	0	1 (1.1)	1 (1.8)	0
↓severa	0	0	3 (5.3)	3 (33.3)

TABLA XIII (continuación)

	ESTADIO 0	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Difusión del CO (136 casos)				
Normal	6 (100)	65 (86.7)	38 (80.9)	4 (50)
Disminuida	0	10 (13.3)	9 (19.1)	4 (50)
Linfocitosis en el LBA (22 casos)				
<14%	0	2 (25)	1 (8.3)	0
14-28%	1 (100)	1 (12.5)	3 (25)	0
>28%	0	5 (62.5)	8 (66.7)	1 (100)
Intradermorreacción a la tuberculina (PPD 5 UT, RT 23)				
(+)	5 (62.5)	14 (11.3)	7 (11.1)	3 (21.4)
(-)	3 (37.5)	110 (88.7)	56 (88.9)	11 (78.6)
Tratamiento con corticoides (193 casos)				
Sí	4 (50)	16 (14.3)	23 (38.3)	11 (84.6)
No	4 (50)	96 (85.7)	37 (61.7)	2 (15.4)
Actividad a los dos años del diagnóstico (155 casos)				
Sí	5 (62.5)	8 (9.3)	16 (32)	10 (90.9)
No	3 (37.5)	78 (90.7)	34 (68)	1 (9.1)
Resolución Rx de tórax a los dos años del diagnóstico (147 casos)				
Sí		77 (89.5)	32 (64)	1 (9.1)
No		9 (10.5)	18 (36)	10 (90.9)

*SA+EN: Subaguda con eritema nudoso
 **SA-EN: Subaguda sin eritema nudoso

FIG.4: ESTADIO RADIOLOGICO CORRELACION GAMMAGRAFICA



*:Radiológico; **:Gammagráfico

FIG.5: ESTADIO RADIOLOGICO ACTIVIDAD A LOS 2 AÑOS

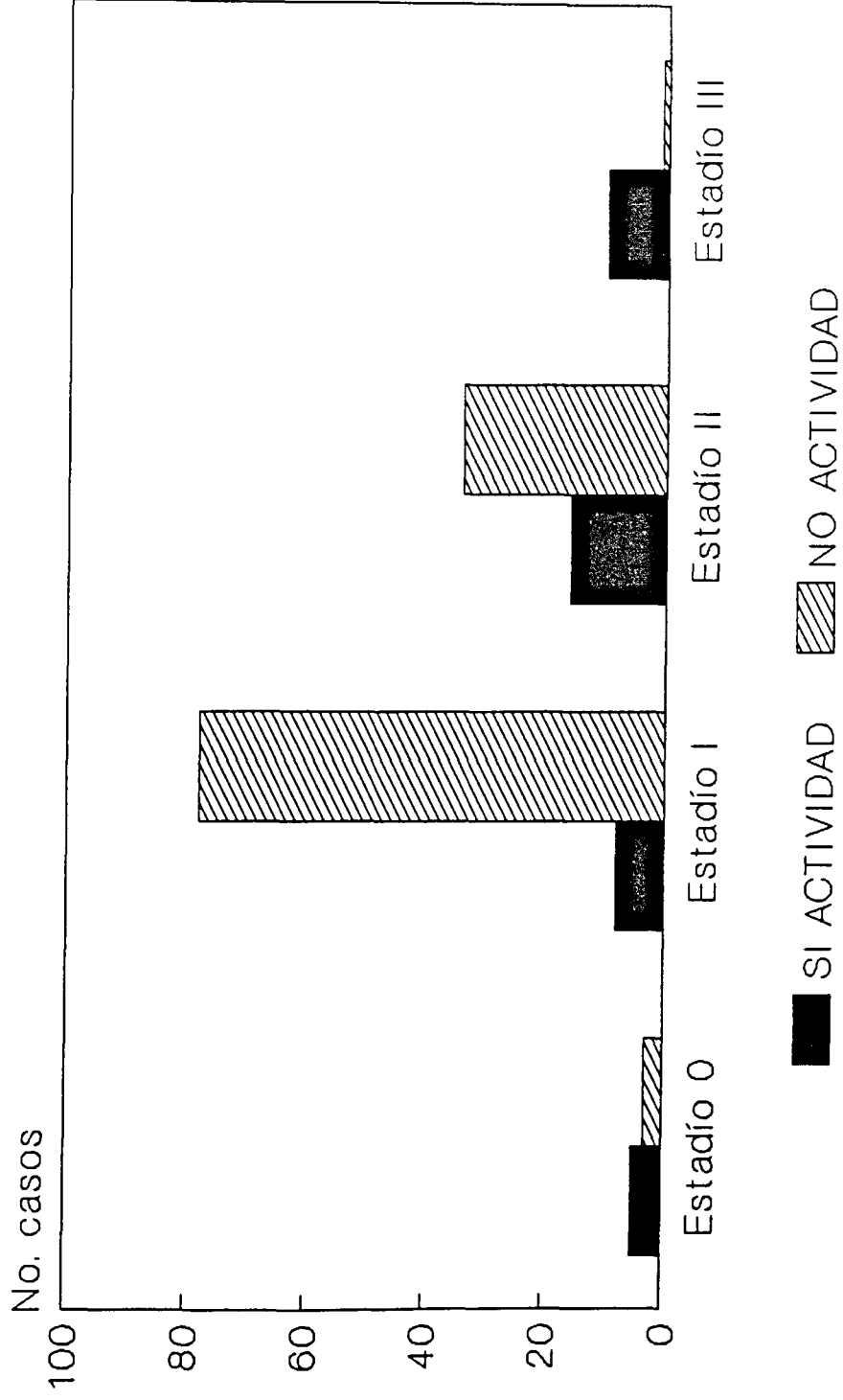
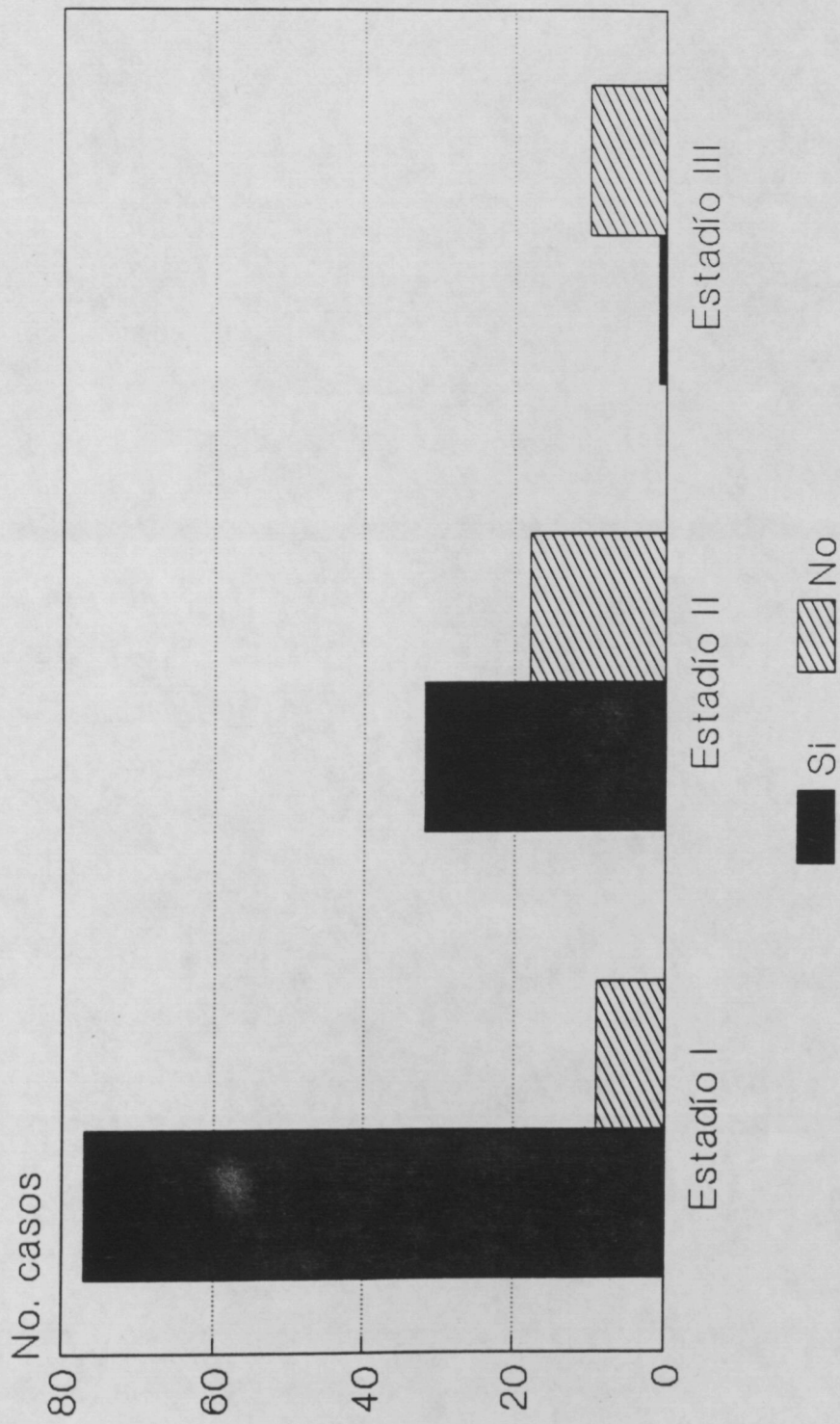


FIG.6: ESTADIO RADIOLOGICO RESOLUCION RADIOLOGICA*



* a los 2 años del diagnóstico

glándulas salivares. Finalmente, no se halló significación estadística en las restantes: edad, artritis, linfopenia, TLCO y PPD.

1.9. EVOLUCION

En cuanto a aspectos evolutivos hay que destacar que a 193 pacientes se les efectuó un seguimiento que osciló de 3 a 168 meses (\bar{x} : 49.5, DE: 35.9) y que 54 de ellos (28%) recibieron tratamiento con corticoides. La actividad de la sarcoidosis contabilizada en número de meses osciló de 3 a 168 (\bar{x} : 20.93, DE: 29.62). 155 enfermos fueron seguidos un mínimo de dos años y 39 (25.2%) persistían con enfermedad activa al cabo de este tiempo. La distribución de estos casos de persistencia de actividad a los dos años del diagnóstico en función de la forma clínica y del estadio radiológico se ha descrito en los apartados 6, 7 y 8 expuestos anteriormente y en las tablas XII, XIII y XIV. La evolución de la sarcoidosis a los dos años del diagnóstico o a lo largo del tiempo en función de los distintos datos clínicos, radiológicos y de los marcadores de actividad se expondrá en el capítulo de resultados estadísticos.

La evolución de la Rx de tórax de estos 155 pacientes a los dos años de seguimiento y en función de los estadios radiológicos fue la siguiente: 8 casos con Rx de tórax normal (estadio 0)

TABLA XIV. ANALISIS COMPARATIVO ENTRE LA SARCOIDOSIS CON ERITEMA NUDOSO Y SIN ERITEMA NUDOSO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (209 PACIENTES)

	SARCOIDOSIS+EN*		SARCOIDOSIS-EN**		P
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Sexo					
Varón	17	(13)	35	(44.9)	
Mujer	114	(87)	43	(55.1)	<0.00001
Edad					
<40 años	78	(59.5)	38	(48.7)	
≥40 años	53	(40.5)	40	(51.3)	0.1278
Adenopatías Rx tórax					
Sí	131	(100)	56	(71.8)	
No	0		22	(28.2)	<0.00001
Infiltrados parenquimatosos Rx tórax					
Sí	32	(24.4)	45	(57.7)	
No	99	(75.6)	33	(42.3)	<0.00001
Fiebre					
Sí	2	(1.5)	8	(10.3)	
No	129	(98.5)	70	(89.7)	0.0116
Síndrome respiratorio					
Sí	7	(5.3)	31	(39.7)	
No	124	(94.7)	47	(60.3)	<0.00001
Lesiones cutáneas					
Sí	14	(10.7)	17	(21.8)	
No	117	(89.3)	61	(78.2)	0.0289
Lesiones oculares agudas					
Sí	6	(4.6)	9	(11.5)	
No	125	(95.4)	69	(88.5)	0.0594
Afección de glándulas salivares					
Sí	4	(3.1)	8	(10.3)	
No	127	(96.9)	70	(89.7)	0.0632

TABLA XIV (continuación)

	SARCOIDOSIS+EN*		SARCOIDOSIS-EN**		P
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Adenopatías periféricas					
Si	5	(3.8)	30	(38.5)	<0.00001
No	126	(96.2)	48	(61.5)	
Hepatomegalia					
Si	12	(9.2)	17	(21.8)	0.0106
No	119	(90.8)	61	(78.2)	
Esplenomegalia					
Si	2	(1.5)	13	(16.7)	<0.00001
No	129	(98.5)	65	(83.3)	
Artritis					
Si	5	(3.8)	3	(3.8)	1
No	126	(96.2)	75	(96.2)	
Pares craneales					
Si	2	(1.5)	7	(9)	0.0269
No	129	(98.5)	71	(91)	
Alteraciones electrocardiográficas asintomáticas					
Si	7	(5.3)	12	(15.4)	0.0146
No	124	(94.7)	66	(84.6)	
Linfopenia					
Si	21	(16)	12	(15.4)	0.9014
No	110	(84)	66	(84.6)	
Hipergammaglobulinemia					
Si	6	(4.6)	15	(19.2)	0.0007
No	125	(95.4)	63	(80.8)	
Nivel sérico de la ECA (163 casos)					
<26.26 U/ml	58	(56.3)	21	(35)	0.0086
≥26.26 U/ml	45	(43.7)	39	(65)	
Captación galio adenopatías hilio-mediastínicas (162 casos)					
Si	111	(99.1)	35	(70)	<0.00001
No	1	(0.9)	15	(30)	

TABLA XIV (continuación)

	SARCOIDOSIS+EN*		SARCOIDOSIS-EN**		P
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Captación galio parénquima pulmonar (162 casos)					
Si	21	(18.8)	22	(44)	0.0008
No	91	(81.3)	28	(56)	
Capacidad vital (163 casos)					
Normal	92	(92)	44	(69.8)	0.0002
Disminuida	8	(8)	19	(30.2)	
Difusión del CO (136 casos)					
Normal	71	(83.5)	42	(82.4)	0.8594
Disminuida	14	(16.5)	9	(17.6)	
Intradermorreacción a la tuberculina					
(+)	15	(11.5)	14	(17.9)	0.1887
(-)	116	(88.5)	64	(82.1)	
Tratamiento con corticoides (193 casos)					
Si	14	(11.5)	40	(56.3)	<0.00001
No	108	(88.5)	31	(43.7)	
Actividad a los dos años del diagnóstico (155 casos)					
Si	4	(4.3)	35	(55.6)	<0.00001
No	88	(95.7)	28	(44.4)	
Resolución Rx de tórax a los dos años del diagnóstico (147 casos)					
Si	83	(90.2)	27	(49.1)	<0.00001
No	9	(9.8)	28	(50.9)	

*Sarcoidosis con eritema nudoso.

**Sarcoidosis sin eritema nudoso.

permanecieron sin cambios. De los 147 casos con alteración inicial en la Rx de tórax, 37 (25.2%) persistían con lesiones radiológicas dos años después. De los 86 estadíos I, 77 (89.5%) presentaban resolución radiológica, mientras que 8 (9.3%) persistían con estadio I y 1 caso (1.2%) evolucionó hacia lesiones de carácter residual no invalidantes. De 50 casos con estadíos II, 32 (64%) presentaron resolución de la Rx de tórax dos años después, mientras que 9 (18%) permanecían con el mismo estadio, 3 (6%) evolucionaron a estadio III y 6 (12%) a lesiones radiológicas residuales no invalidantes. De 11 casos con estadio III, 9 (81.3%) permanecieron en el mismo estadio, 1 (9.1%) evolucionó a lesiones de carácter residual no invalidantes y sólo 1 caso (9.1%) presentó resolución radiológica a los dos años del diagnóstico.

En la tabla XV se muestran los resultados del análisis univariante de los factores que intervienen en la resolución de la Rx de tórax a los 2 años del diagnóstico, utilizando las mismas variables empleadas en el estudio comparativo de las formas con y sin EN. Se obtuvo significación estadística en las siguientes variables: edad, adenopatías en la Rx de tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax, fiebre, síndrome respiratorio, EN, adenopatías periféricas, hipergammaglobulinemia, nivel sérico de la ECA, captación de galio por las adenopatías hiliares y paratraqueal derecha y capacidad vital. Muy próximas a la significación estadística se

hallaban las siguientes variables: sexo, lesiones cutáneas, esplenomegalia y captación del galio por el parénquima pulmonar. Asimismo se observó que casi la mitad de los casos sometidos a tratamiento con corticoides persistían con alteraciones radiológicas a los 2 años del diagnóstico y que un 59.5% de los pacientes con persistencia de lesiones radiológicas a los 2 años, habían recibido tratamiento esteroideo. También se halló una alta correlación entre la persistencia de las lesiones radiológicas con la persistencia de la enfermedad activa, a los 2 años del diagnóstico. Sin embargo, 6 de los casos que persistían con enfermedad activa a los 2 años presentaron resolución de las alteraciones radiológicas, mientras que 9 casos inactivos permanecieron con lesiones radiológicas de carácter residual.

La tabla XVI muestra los números y porcentajes de resolución de la Rx de tórax en 147 casos y de inactividad de la sarcoidosis en 155 casos, a los 2 años del diagnóstico, en función de los distintos hallazgos clínicos, radiológicos y de los marcadores de actividad. La mayoría de los datos de la tabla se hallan expresados en la misma forma de variables que se utilizó para el análisis estadístico de los factores pronósticos de persistencia de actividad a los dos años del diagnóstico, mientras que en otros, como por ejemplo los estadios radiológicos o los estadios gammagráficos, se muestra su porcentaje de inactividad a los 2 años aunque posteriormente no se efectuara ningún análisis estadístico. Aunque las poblaciones de ambos grupos no son

TABLA XV. ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA RESOLUCION DE LA RADIOGRAFIA DE TORAX A LOS DOS AÑOS DEL DIAGNOSTICO (147 CASOS)

	SI RESOLUCION RX		NO RESOLUCION RX		P
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Total	110	(74.8)	37	(25.2)	
Sexo					
Varón	23	(20.9)	13	(35.1)	0.0817
Mujer	87	(79.1)	24	(64.9)	
Edad					
<40 años	68	(61.8)	15	(40.5)	0.0239
≥40 años	42	(38.2)	22	(59.5)	
Estadio radiológico					
Estadio I	77	(70)	9	(24.3)	
Estadio II	32	(29.1)	18	(48.6)	
Estadio III	1	(0.9)	10	(27)	
Adenopatías Rx tórax					
Si	109	(99.1)	27	(73)	<0.00001
No	1	(0.9)	10	(27)	
Infiltrados parenquimatosos Rx tórax					
Si	33	(30)	28	(75.7)	<0.00001
No	77	(70)	9	(24.3)	
Fiebre					
Si	3	(2.7)	5	(13.5)	0.0372
No	107	(97.3)	32	(86.5)	
Síndrome respiratorio					
Si	14	(12.7)	14	(37.8)	0.0008
No	96	(87.3)	23	(62.2)	
Eritema nudoso					
Si	83	(75.5)	9	(24.3)	<0.00001
No	27	(24.5)	28	(75.7)	

TABLA XV (continuación)

	SI RESOLUCION RX		NO RESOLUCION RX		P
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Lesiones cutáneas					
Si	13	(11.8)	9	(24.3)	0.0651
No	97	(88.2)	28	(75.7)	
Lesiones oculares agudas					
Si	5	(4.5)	4	(10.8)	0.3277
No	105	(95.5)	33	(89.2)	
Afección glándulas salivares					
Si	5	(4.5)	2	(5.4)	1
No	105	(95.5)	35	(94.6)	
Adenopatías periféricas					
Si	15	(13.6)	12	(32.4)	0.0106
No	95	(86.4)	25	(67.6)	
Hepatomegalia					
Si	15	(13.6)	8	(21.6)	0.2474
No	95	(86.4)	29	(78.4)	
Esplenomegalia					
Si	4	(3.6)	5	(13.5)	0.0765
No	106	(96.4)	32	(86.5)	
Artritis					
Si	5	(4.5)	3	(8.1)	0.6836
No	105	(95.5)	34	(91.9)	
Pares craneales					
Si	4	(3.6)	2	(5.4)	1
No	106	(96.4)	35	(94.6)	
Alteraciones electrocardiográficas asintomáticas					
Si	8	(7.3)	6	(16.2)	0.2007
No	102	(92.7)	31	(83.8)	
Linfopenia					
Si	13	(11.8)	8	(21.6)	0.1404
No	97	(88.2)	29	(78.4)	

TABLA XV (continuación)

	SI RESOLUCION RX		NO RESOLUCION RX		P
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Hipergammaglobulinemia					
Si	4	(3.6)	9	(24.3)	0.0005
No	106	(96.4)	28	(75.7)	
Nivel sérico de la ECA (121 casos)					
<26.26 U/ml	47	(49.5)	7	(26.9)	0.0404
≥26.26 U/ml	48	(50.5)	19	(73.1)	
"Estadio gammagráfico" (110 casos)					
Estadio 0	2	(2.4)	3	(12)	
Estadio I	65	(76.5)	12	(48)	
Estadio II	18	(21.2)	7	(28)	
Estadio III	0		3	(12)	
Captación galio adenopatías hilio-mediastínicas (110 casos)					
Si	83	(97.6)	19	(76)	0.0013
No	2	(2.4)	6	(24)	
Captación galio parénquima pulmonar (110 casos)					
Si	18	(21.2)	10	(40)	0.0575
No	67	(78.8)	15	(60)	
Capacidad vital (119 casos)					
Normal	79	(90.8)	18	(56.3)	<0.00001
Disminuida	8	(9.2)	14	(43.8)	
Difusión del CO (99 casos)					
Normal	60	(83.3)	20	(74.1)	0.2975
Disminuida	12	(16.7)	7	(25.9)	
Intradermorreacción a la tuberculina					
(+)	13	(11.8)	7	(18.9)	0.2758
(-)	97	(88.2)	30	(81.1)	
Tratamiento con corticoides					
Si	24	(21.8)	22	(59.5)	<0.00001
No	86	(78.2)	15	(40.5)	
Actividad a los dos años del diagnóstico					
Si	6	(5.5)	28	(75.7)	<0.00001
No	104	(94.5)	9	(24.3)	

idénticas, ya que 8 de los 155 casos no se incluyeron en el grupo en que se estudió la resolución de las lesiones radiológicas porque presentaban un estadio radiológico 0, es decir, una Rx de tórax normal, puede observarse que en líneas generales los porcentajes de resolución radiológica e inactividad de la enfermedad son muy similares aunque no exactos. Ello es debido a que, tal como se ha citado el párrafo anterior, no existe coincidencia total entre lo que se considera resolución radiológica y lo que se considera inactividad de la sarcoidosis.

TABLA XVI. RESOLUCION DE LA RADIOGRAFIA DE TORAX E INACTIVIDAD DE LA SARCOIDOSIS A LOS DOS AÑOS DEL DIAGNOSTICO

	RESOLUCION RX TORAX		SARCOIDOSIS INACTIVA	
	Nº/total (%)		Nº/total (%)	
Total	110/147	(74.8)	116/155	(74.8)
Sexo				
Varón	23/ 36	(63.9)	23/ 38	(60.5)
Mujer	87/111	(78.4)	93/117	(79.5)
Edad				
<40 años	68/ 83	(81.9)	72/ 85	(84.7)
≥40 años	42/ 64	(65.6)	44/ 70	(62.9)
Fiebre	3/ 8	(37.5)	3/ 8	(37.5)
Síndrome respiratorio	14/ 28	(50)	14/ 28	(50)
Eritema nudoso	83/ 92	(90.2)	88/ 92	(95.7)
Lesiones cutáneas	13/ 22	(59.1)	15/ 23	(65.2)
Lesiones oculares	5/ 9	(55.6)	6/ 12	(50)
Adenopatías periféricas	15/ 27	(55.6)	17/ 31	(54.8)
Hepatomegalia	15/ 23	(65.2)	15/ 25	(60)
Esplenomegalia	4/ 9	(44.4)	2/ 11	(18.2)
Artritis	5/ 8	(62.5)	5/ 8	(62.5)
Glándulas salivares	5/ 7	(71.4)	5/ 9	(55.6)
Pares craneales	4/ 6	(66.7)	5/ 8	(62.5)
Alt. ECG asintomáticas	8/ 14	(57.1)	9/ 15	(60)

TABLA XVI (continuación)

	RESOLUCION RX TORAX	SARCOIDOSIS INACTIVA
	Nº/total (%)	Nº/total (%)
Rx tórax		
Estadio 0		3/ 8 (37.5)
Estadio I	77/ 86 (89.5)	78/ 86 (90.7)
Estadio II	32/ 50 (64)	34/ 50 (68)
Estadio III	1/ 11 (9.1)	1/ 11 (9.1)
Adenopatías	109/136 (80.1)	112/136 (82.4)
Parénquima	33/ 65 (50.8)	35/ 61 (57.4)
Linfopenia	13/ 21 (61.9)	16/ 22 (72.7)
Hipergammaglobulinemia	4/ 13 (30.8)	5/ 14 (35.7)
↑ ECA sérica	48/ 67 (71.6)	47/ 69 (68.1)
"Estadio gammagráfico"		
Estadio 0	2/ 5 (2.4)	4/ 10 (40)
Estadio I	65/ 77 (84.4)	65/ 77 (84.4)
Estadio II	18/ 25 (72)	19/ 25 (76)
Estadio III	0	0
Capt. galio adenopatías	83/102 (81.4)	84/102 (82.4)
Capt. galio parénquima	18/ 28 (64.3)	19/ 28 (67.9)
↓ Capacidad vital	8/ 22 (36.4)	11/ 22 (50)
↓ Difusión del CO	12/ 19 (63.2)	14/ 19 (73.7)
Tratamiento esteroideo	24/ 46 (52.2)	23/ 50 (46)

2. ANALISIS DE LOS FACTORES PRONOSTICOS

2.1. ANALISIS UNIVARIANTE

Los análisis univariantes empleados para el estudio de los factores pronósticos en la sarcoidosis fueron la "comparación de proporciones" y las "curvas actuariales". Los factores pronósticos que en forma de variables fueron sometidos a análisis estadístico univariante fueron los siguientes: sexo, edad, fiebre, síndrome respiratorio, EN, otras lesiones cutáneas, lesiones oculares agudas, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, artritis aguda, afección de glándulas salivares, afección de pares craneales, adenopatías hilio-mediastínicas y/o paratraqueal derecha en la Rx tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax, alteraciones ECG asintomáticas, linfopenia, hipergammaglobulinemia, nivel sérico de la ECA, captación de citrato de galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas y/o paratraqueal derecha, captación de citrato de galio-67 por el parénquima pulmonar, CV y TLCO. Hay que señalar, sin embargo, que el número de casos estudiados de las 5 últimas variables citadas (nivel sérico de la ECA, captación de galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas, captación del galio-67 por el parénquima pulmonar, CV, y TLCO), fue inferior al resto de

variables y distinto entre ellas, dado que estas exploraciones fueron introducidas a lo largo de los años en el protocolo de estudio de sarcoidosis. Asimismo, no se estudió el valor pronóstico de las siguientes variables, dado que en el momento del diagnóstico se hallaban alteradas en un número muy reducido de casos lo que no permitía una valoración estadística correcta: afección pleural, lesiones óseas, lesiones oculares crónicas, afección del sistema nervioso central, hipercalcemia, eosinofilia, miocardiopatía congestiva, nefrocalcinosis y cor pulmonale.

2.1.1. COMPARACION DE PROPORCIONES

De los 209 pacientes diagnosticados de sarcoidosis, 155 fueron seguidos un mínimo de 2 años y pudieron ser sometidos a un estudio de los factores pronósticos de la persistencia de actividad de la enfermedad a los 2 años del diagnóstico, mediante una "comparación de proporciones". Los resultados de este estudio se exponen en la tabla XVII y puede observarse que las categorías de los factores pronósticos que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la persistencia de actividad de la sarcoidosis a los 2 años del diagnóstico y en orden de mayor a menor significación fueron las siguientes:

Ausencia de EN, esplenomegalia, ausencia de adenopatías en

la Rx tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax, ausencia de captación de galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas y/o paratraqueal derecha, síndrome respiratorio, hipergammaglobulinemia, edad ≥ 40 años, adenopatías periféricas, disminución de la CV, sexo varón, nivel sérico de la ECA ≥ 2 DE y fiebre. Muy próximos a la significación estadística se hallaban la hepatomegalia y las lesiones oculares agudas.

No se halló significación estadística en los siguientes factores pronósticos: captación de galio-67 por el parénquima pulmonar, lesiones cutáneas distintas del EN, alteraciones electrocardiográficas asintomáticas, afección parotídea, artritis aguda, alteración de pares craneales, linfopenia y disminución de la TLCO.

TABLA XVII.

ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES PRONOSTICOS
DE LA PERSISTENCIA DE LA ACTIVIDAD DE LA SARCOIDOSIS
A LOS 2 AÑOS DEL DIAGNOSTICO (155 CASOS)*

FACTORES DE RIESGO Y CATEGORIAS	Nº PACIENTES CON ACTIVIDAD A LOS 2 AÑOS Nº/ TOTAL (%)	RIESGO RELATIVO DE ACTIVIDAD	P
Edad (años)			
<40	13/ 85 (15.3)	1	
≥40	26/ 70 (37.1)	3.27	0.0018
Sexo			
Mujer	24/117 (20.5)	1	
Varón	15/ 38 (39.5)	2.52	0.0193
Fiebre			
No	34/147 (23.1)	1	
Sí	5/ 8 (62.5)	5.53	0.0375
Síndrome respiratorio			
No	25/127 (19.7)	1	
Sí	14/ 28 (50)	4.08	0.0008
Eritema nudoso			
Sí	4/ 92 (4.3)	1	
No	35/ 63 (55.6)	27.5	<0.00001
Lesiones cutáneas			
No	31/132 (23.5)	1	
Sí	8/ 23 (34.5)	1.73	0.2492
Lesiones oculares agudas			
No	33/143 (23.1)	1	
Sí	6/ 12 (50)	3.33	0.0858
Adenopatías periféricas			
No	25/124 (20.2)	1	
Sí	14/ 31 (45.2)	3.26	0.0041
Hepatomegalia			
No	29/130 (22.3)	1	
Sí	10/ 25 (40)	2.32	0.0619

TABLA XVII (continuación)

FACTORES DE RIESGO Y CATEGORIAS	Nº PACIENTES CON ACTIVIDAD A LOS 2 AÑOS Nº/ TOTAL (%)	RIESGO RELATIVO DE ACTIVIDAD	P
Esplenomegalia			
No	30/144 (20.8)	1	
Si	9/ 11 (81.8)	17.1	<0.00001
Artritis aguda			
No	36/147 (24.5)	1	
Si	3/ 8 (37.5)	1.85	0.6836
Afección parotídea			
No	35/146 (24)	1	
Si	4/ 9 (44.4)	2.53	0.3281
Pares craneales			
No	36/147 (24.5)	1	
Si	3/ 8 (37.5)	1.85	0.6836
Adenopatías Rx tórax			
Si	24/136 (17.6)	1	
No	15/ 19 (78.9)	17.5	<0.00001
Infiltrados parenquimatosos Rx tórax			
No	13/ 94 (13.8)	1	
Si	26/ 61 (42.6)	4.62	0.0001
Alteraciones ECG asintomáticas			
No	33/140 (23.6)	1	
Si	6/ 15 (40)	2.16	0.2799
Linfopenia			
No	33/133 (24.8)	1	
Si	6/ 22 (27.3)	1.13	0.8054
Hipergammaglobulinemia			
No	30/141 (21.3)	1	
Si	9/ 14 (64.3)	6.66	0.0013
ECA sérica (129 casos)			
Normal	9/ 60 (15)	1	
Elevada	22/ 69 (31.9)	2.65	0.0252

TABLA XVII (continuación)

FACTORES DE RIESGO Y CATEGORIAS	Nº PACIENTES CON ACTIVIDAD A LOS 2 AÑOS Nº/ TOTAL (%)	RIESGO RELATIVO DE ACTIVIDAD	P
Captación galio adenopatías hilio-mediastínicas (115 casos)			
Sí	18/102 (17.6)	1	
No	9/ 13 (69.2)	10.5	0.0002
Captación galio parénquima pulmonar (115 casos)			
No	18/ 87 (20.7)	1	
Sí	9/ 28 (32.1)	1.81	0.2136
Capacidad vital (126 casos)			
Normal	22/104 (21.2)	1	
Disminuida	11/ 22 (50)	3.72	0.0052
Difusión del CO (105 casos)			
Disminuida	5/ 19 (26.3)	1	
Normal	23/ 86 (26.7)	1.02	0.9695

*El número total de casos en las variables correspondientes a los marcadores de actividad es inferior a 155 debido a que en determinados pacientes no se disponía de todos los datos.