

## ¿Cuándo y cómo tratar la sarcoidosis?

C. Villasante Fernández-Montes

Jefe de Sección de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Una buena parte de los trabajos que se publican sobre el tratamiento de la sarcoidosis comienza reconociendo dos hechos probablemente relacionados entre sí: que su causa es desconocida y que no se sabe cuál es el mejor tratamiento.

La agrupación de casos en torno a una época del año (invierno-primavera)<sup>1</sup>, a una zona (Isla de Man)<sup>2,3</sup>, a algunas profesiones (enfermeras y bomberos)<sup>3,5</sup> y a la exposición a ciertos inhalantes orgánicos o inorgánicos<sup>6</sup> hace suponer que la sarcoidosis puede producirse por inhalación de agentes ambientales.

Dado que existen microorganismos capaces de provocar una reacción inflamatoria granulomatosa, también se ha estudiado la posible causa infecciosa de la sarcoidosis. Se ha sugerido esta posibilidad al detectarse casos de sarcoidosis que se desarrollan después de un trasplante de médula ósea y de corazón<sup>7,8</sup>. También se ha implicado a las micobacterias en la etiología, aunque sin resultados concluyentes<sup>9</sup> y, más recientemente, se ha estudiado el papel de las clamidias, bacterias intracelulares obligadas, que podrían actuar como estímulo para el desarrollo de la reacción granulomatosa<sup>10</sup>. Aunque la hipótesis infecciosa es atractiva, falta la prueba definitiva, que sería el aislamiento y el cultivo de los gérmenes en las lesiones sarcoideas para su confirmación definitiva.

Parece que existen factores genéticos predisponentes, que aumentan la susceptibilidad individual para desarrollar una sarcoidosis en individuos expuestos a ciertos antígenos desencadenantes<sup>6</sup>, si bien no se ha encontrado un gen responsable único. Esta influencia genética podría condicionar no sólo el riesgo de presentar la enfermedad, sino también la forma de presentación, la gravedad y la evolución del proceso.

Otro elemento importante de confusión es la gran variabilidad con la que se presenta la sarcoidosis desde el punto de vista clínico. Es una enfermedad multisistémica, que puede implicar a numerosos órganos o sistemas, aunque sin duda el pulmón es el más frecuentemente

afectado. En algunos casos predominan las manifestaciones generales, mientras que en otros son las manifestaciones locales, fundamentalmente respiratorias, las que prevalecen. También es muy variable el curso clínico con remisiones espontáneas en todos los estadios de la enfermedad y, por el contrario, recaídas en los enfermos con buena respuesta inicial al tratamiento con corticoides.

Por último, no se dispone en la actualidad de ninguna prueba que permita determinar, en un enfermo recién diagnosticado, cómo va a ser su evolución y cuál será la respuesta al tratamiento. Aunque el estudio de las poblaciones linfocitarias en el lavado broncoalveolar (BAL), la gammagrafía pulmonar con galio-67, las concentraciones séricas de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA), la capacidad de difusión del CO y la prueba de esfuerzo son útiles para valorar el grado de participación pulmonar, ninguna de éstas se ha demostrado eficaz como marcador de pronóstico o de respuesta al tratamiento<sup>11-13</sup>. Únicamente la radiografía del tórax y, sobre todo, la tomografía computarizada de tórax de alta resolución permiten predecir que los enfermos con grandes zonas de fibrosis o panalización pulmonar van a tener una escasa capacidad de respuesta al tratamiento<sup>14</sup>. En muchos casos, sólo quedan los controles periódicos para conocer cómo evoluciona un enfermo concreto con una sarcoidosis.

### Corticoides

Los corticoides se han utilizado en el tratamiento de la sarcoidosis desde 1951. Aunque ya desde los primeros estudios se puso de manifiesto que con este tratamiento se conseguía una mejoría clínica, radiológica y funcional<sup>15</sup>, y trabajos controlados posteriores, como el de Israel et al<sup>16</sup>, que incluyeron grupos tratados con placebo, también demostraron mejoría, hoy día no está claro cuándo comenzar el tratamiento, durante cuánto tiempo administrarlo, qué dosis hay que utilizar ni cómo prevenir las recidivas después de retirarlos.

Hunninghake et al<sup>17</sup> se limitaron a tratar durante un año (1 mg/kg/día de prednisona durante 6 semanas y reducción durante otras 6 semanas hasta 0,25 mg/kg/día, que se mantiene el resto del año) sólo a los

Correspondencia: Dr. C. Villasante Fernández-Montes. Servicio de Neumología. Hospital La Paz. P.º Castellana, 261. 28046 Madrid.

Recibido: 3-2-98; aceptado para su publicación: 24-2-98.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 319-322)

pacientes que se deterioraron desde el punto de vista clínico y funcional y a aquellos con afectación cardíaca, neurológica u oftalmológica. De los 55 pacientes seguidos sin tratamiento, ocho (14.5%) tuvieron que ser tratados posteriormente por empeoramiento, con buena respuesta en 6 casos. Ninguno de los 36 enfermos tratados empeoró: 20 se estabilizaron y 16 mejoraron. Al suprimir el tratamiento después de un año, 5 pacientes empeoraron precisando nuevos tratamientos. Estos enfermos procedían de los ocho que se deterioraron mientras estaban en observación y, como grupo, tenían más edad, más tiempo de evolución y mayor afectación radiológica y funcional. La novedad de este estudio descansaba en que la decisión de iniciar el tratamiento no se basaba en la situación clínica, radiológica o funcional inicial, sino en la evolución tras un período de observación de 3 meses. De esta manera, se evitaron tratamientos a enfermos que no se iban a deteriorar en su evolución natural.

Para saber cuál es la mejor manera de aplicar el tratamiento con corticoides y su efecto en la evolución tardía de la sarcoidosis, la British Thoracic Society encargó un estudio<sup>18</sup> en el que se incluyó a enfermos con pocos síntomas como para necesitar tratamiento, pero con alteraciones radiológicas que no mejoraron espontáneamente tras 6 meses de evolución. Un grupo fue tratado durante un año con prednisona ( $n = 27$ ) y otro se trató únicamente cuando se detectó un deterioro clínico o funcional ( $n = 31$ ). Sólo seis de estos pacientes requirieron tratamiento. Después de 5 años de evolución, los enfermos tratados a largo plazo (L) presentaron menos disnea, menos fibrosis desde el punto de vista radiológico y mejor funcionalismo pulmonar que los tratados de forma selectiva (S). Sin embargo, cuando se hizo un análisis de covariancia ajustando la distribución inicial por sexo y por grado de alteración radiológica, la única diferencia que se encontró entre los dos grupos fue una discreta mejoría del 9% en los parámetros de la espirometría a favor del grupo L.

No es raro que después de un período más o menos largo de tratamiento con corticoides, cuando ya se ha conseguido la remisión de la enfermedad, aparezcan recaídas que obliguen a reiniciar el tratamiento. Gottlieb et al<sup>19</sup> analizaron cuál fue la evolución de un grupo de 118 enfermos que no precisaron tratamiento, frente a 103 que fueron tratados con éxito con prednisona, a una dosis inicial de 20 mg/kg/día, durante un año. Las recaídas, después de suspender el tratamiento, fueron del 74% en el grupo tratado, y del 8% en el grupo que no precisó tratamiento. Desgraciadamente, el estudio no aclaró si el mayor porcentaje de recaídas en los enfermos tratados era debido a que estos enfermos tenían una sarcoidosis más avanzada, como parece lógico, o a que los corticoides indujeron una peor evolución de la enfermedad.

### Otros tratamientos

La sarcoidosis no siempre responde bien al tratamiento con corticoides. En todas las series se describen enfermos con mala respuesta o que deben seguir con es-

teroides durante períodos de tiempo muy prolongados o a dosis muy altas, que provocan numerosos efectos secundarios. En el trabajo comentado anteriormente<sup>19</sup>, estos casos suponen un tercio de todos los pacientes estudiados. El metotrexato se ha utilizado desde hace tiempo para intentar reducir la dosis de corticoides en los enfermos que responden mal al tratamiento esteroide<sup>20</sup>. Sus efectos sobre las células de respuesta inflamatoria que actúan de forma predominante en la sarcoidosis son similares a los que producen los corticoides: normalizan la función de los macrófagos alveolares y el porcentaje de linfocitos y subpoblaciones linfocitarias del lavado broncoalveolar<sup>21</sup>.

Gedalia et al<sup>22</sup> consiguieron reducir la dosis de prednisona de 1,3 mg/kg/día a 0,5 mg/kg/día a los 3 meses y a 0,2 mg/kg/día a los 6 meses cuando asociaron metotrexato a dosis bajas (10-15 mg/m<sup>2</sup>) en los niños con sarcoidosis, sin apreciar efectos secundarios. Esta reducción es de gran trascendencia por el efecto sobre el crecimiento que provocan los corticoides en los niños. A más largo plazo y en los adultos, también se ha conseguido mejorar y reducir la dosis inicial de corticoides en 33 de 50 enfermos con sarcoidosis crónica tratados con metotrexato durante 2 años, aunque seis de ellos tuvieron que suspenderlo por afectación hepática<sup>23</sup>. El problema se cifra en que no existen en la actualidad trabajos aleatorizados y controlados que puedan demostrar que el metotrexato aporta más ventajas que los corticoides en el tratamiento de la sarcoidosis.

Por su acción sobre los linfocitos, la ciclosporina también se ha probado en el tratamiento de la sarcoidosis de mala evolución. Las descripciones iniciales de los pacientes tratados con ciclosporina demostraban una buena respuesta en los marcadores clínicos y de inflamación<sup>24</sup>. Sin embargo, un estudio reciente controlado y aleatorizado<sup>25</sup> no ha encontrado diferencias en los parámetros de eficacia entre un grupo de enfermos tratados sólo con prednisona y otro grupo tratado con prednisona más ciclosporina A. Por el contrario, los efectos secundarios fueron mayores en este último grupo de pacientes (elevación de la creatinina sérica y mayor número de infecciones).

La pentoxifilina ejerce un efecto inhibitorio sobre el factor de necrosis tumoral alfa (TNF). Como esta citocina desempeña un papel importante en la formación y el desarrollo del granuloma, se ha valorado la acción de la pentoxifilina en el tratamiento de un grupo de 23 pacientes con sarcoidosis activa no tratados previamente<sup>26</sup>. Todos los enfermos que pudieron ser evaluados a los 3 meses mejoraron o permanecieron estables. Sin embargo, las mejorías sólo fueron significativas en la capacidad de difusión y en la PaO<sub>2</sub> tras ejercicio. Por otro lado, el estudio no incluyó un grupo comparativo, por lo que son necesarios nuevos trabajos para definir el papel de este inhibidor de la fosfodiesterasa en el tratamiento de la sarcoidosis.

Se han comunicado experiencias con otros agentes inmunosupresores, como el clorambucilo<sup>27</sup> y la azatioprina<sup>28</sup>, pero son únicamente descripciones más o menos numerosas de casos que no demuestran su verdadero valor terapéutico.

### Corticoides inhalados

Debido a su bajo perfil de efectos adversos y su gran eficacia en el tratamiento de otras enfermedades respiratorias, como el asma, los corticoides inhalados son una alternativa tentadora en el tratamiento de la sarcoidosis<sup>29</sup>. Aunque varios trabajos han valorado esta alternativa terapéutica en los últimos años, utilizando los corticoides inhalados solos o en combinación con corticoides sistémicos, los resultados son dispares y no permiten una conclusión definitiva.

Dos ensayos clínicos, aleatorizados y controlados con placebo<sup>30,31</sup> no demostraron efectos significativos en los enfermos tratados con budesonida (1,2-2 mg/día) respecto a los tratados con placebo, si bien en uno de ellos<sup>30</sup> los enfermos con budesonida aquejaron menos síntomas y un ligero aumento de la capacidad vital inspiratoria. Además, en ambos casos no se valoró la evolución previa de la enfermedad, que puede no deteriorarse de forma espontánea.

En un grupo de pacientes con sarcoidosis que precisaban tratamiento con corticoides, Selroos et al<sup>32</sup> iniciaron el tratamiento con metilprednisolona durante 8 semanas y añadieron budesonida (1,6 mg/día) a partir de la quinta semana. Después de 18 meses encontraron mejoría clínica, radiológica, funcional y analítica, pero no existía un grupo comparativo para evaluar estos resultados.

Un estudio a doble ciego y controlado<sup>33</sup> comparó los corticoides inhalados (1,6 mg/día de budesonida) con la prednisona (10 mg/día) en 40 enfermos con sarcoidosis en estadios II o III que previamente habían recibido prednisona (40 mg/día en dosis descendente hasta 20 mg/día) durante 6 semanas. Al cabo de un año no se encontraron diferencias entre los dos grupos, por lo que los autores concluyeron que los corticoides inhalados son una alternativa segura y eficaz a los corticoides orales.

### Conclusión

De la evidencia disponible en la actualidad se desprende que el tratamiento de primera elección en la sarcoidosis son los corticoides administrados por vía oral. Sin embargo, para contestar a las preguntas que se plantean en el título es necesario profundizar en nuestros conocimientos acerca de los siguientes aspectos:

1. Cuándo comenzar el tratamiento. Muchos enfermos presentan una evolución espontánea favorable, por lo que es posible evitar tratamientos innecesarios si se espera, pero en otros casos la presencia de síntomas o la afectación de otros órganos aconsejan no demorar el inicio. Hoy día no se dispone de criterios seguros para decidir cuándo empezar.

2. Cómo administrar el tratamiento. Tampoco se dispone de normas para decidir cuál es la dosis más adecuada ni durante cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento. Estos aspectos pueden tener mucha importancia para evitar las recaídas al suspender los corticoides en los pacientes tratados con buena respuesta.

3. Cuál es el papel de los corticoides inhalados. Aunque se han demostrado eficaces asociados a la prednisona, debe investigarse en qué pacientes están indicados, las dosis más adecuadas y el momento de utilizarlos.

4. Cuál es la mejor alternativa de entre todas las sustancias inmunorreguladoras en los casos con mala respuesta al tratamiento esteroide o en los que necesitan dosis altas de corticoides de forma prolongada, teniendo en cuenta que muchas de estas sustancias tienen efectos adversos tanto o más importantes que los de los corticoides.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bardinas F, Morera J, Fite E, Plasencia A. Seasonal clustering of sarcoidosis. *Lancet* 1989; 2: 455-456.
- Parke SA, Baker SB, Bourdillon RE, Murray CR, Rakshit M. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man. 1: a case controlled study. *Thorax* 1987; 42: 420-426.
- Hills SE, Parke SA, Baker SB. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man 2: evidence for space-time clustering. *Thorax* 1987; 42: 427-430.
- Edmonstone WM. Sarcoidosis in nurses: is there an association? *Thorax* 1988; 43: 342-343.
- Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 974-980.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.224-1.234.
- Burke WMJ, Keogh A, Maloney PJ, Delprado W, Bryant DH, Spratt P. Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet* 1990; 336: 1.579.
- Heyll A, Meckenstock G, Aul C, Söhngen D, Borchard F, Harding U et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 161-164.
- Mangiapan G, Hance AJ. Mycobacteria and sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis* 1995; 12: 20-37.
- Bello Dronda S. Infección respiratoria por *Chlamydia pneumoniae*. Actualizaciones SEPAR 1996; 2:141-172.
- Turner-Warwick M, McAllister W, Lawrence R, Britten A, Haslam PL. Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management? *Thorax* 1986; 41: 903-913.
- Laviolette M, La Forge J, Tennina S, Boulet LP. Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 380-384.
- Miller A, Brown LK, Sloane MF, Bhuptani A, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest* 1995; 107: 323-329.
- Murdoch J, Müller NL. Pulmonary sarcoidosis: changes of follow-up CT examination. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 473-477.
- Selroos O. Glucocorticoids and pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1996; 51: 229-230.
- Israel HL, Fronts DW, Beggs RA. A controlled clinical trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 609-614.
- Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 893-898.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-247.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-631.
- Lacher MJ. Spontaneous remission response to methotrexate in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1968; 69: 1.247-1.248.

21. Baughman RP, Lower EE. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1.268-1.271.
22. Gedalia A, Molina JF, Ellis GS Jr, Galen W, Moore C, Espinoza LR. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J Pediatr* 1997; 130: 25-29.
23. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846-851.
24. York EL, Kovithavongs T, Man P, Rebuck AS, Sproule BJ. Cyclosporine and chronic sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 1.026-1.029.
25. Wyser CP, Van Schalkwyk EM, Alheit B, Bardin PG, Joubert JR. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1.371-1.376.
26. Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1.665-1.669.
27. Kataria YP. Chlorambucil in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 36-43.
28. Hof DG, Hof PC, Godfrey WA. Long-term use of azathioprine as steroid-sparing treatment for chronic sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 870.
29. Casas JM, Sánchez-Alarcos JM, Álvarez-Sala JL. ¿Son útiles los esteroides inhalados en la sarcoidosis pulmonar? *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 256-257.
30. Alberts C, Van der Mark TW, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 682-688.
31. Milman N, Graudal N, Grode G, Munch E. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1994; 236: 285-290.
32. Selroos O, Lofroos AB, Pietinalho A, Niemisto M, Riska H. Inhaled budesonide for maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11: 126-131.
33. Zych D, Pawlicka L, Zielinski J. Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1993; 10: 56-61.

## FE DE ERRORES

En la Normativa para los test de provocación bronquial (*Arch Bronconeumol* 1998; 34: 36-44) se han producido algunos errores tipográficos que señalamos a continuación:

En la página 41 (línea 15, 2ª columna), *donde dice* Te corresponde a la temperatura del aire espirado (no inspirado); así mismo, *donde dice* WCe corresponde al contenido de agua del aire espirado (no inspirado); donde dice HC debe decir HV.

En el artículo de J. Jareño et al "Herniación diafragmática gigante del adulto y ventilación mecánica no invasiva. A propósito de un caso clínico" (*Arch Bronconeumol* 1998; 34: 315-316), se ha producido un error en la transcripción de los valores gasométricos de la PaO<sub>2</sub> post BIPAP. Los resultados correctos son: Gasometría arterial (FiO<sub>2</sub> 0,21) tras BIPAP nasal nocturna: pH 7,36, PaO<sub>2</sub> 76, PCO<sub>2</sub> 40, HCO<sub>3</sub> 23 y Sat O<sub>2</sub> 94%.

## ADDENDUM

En el trabajo "Demoras en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico" (*Arch Bronconeumol* 1998; 34: 123-126), debe añadirse al listado de responsables locales, el Dr. Emilio Canalís Arrayas y a la Dra. Mireia Serra Mitjans (Hospital Clínic, Barcelona) que por error no figuraban en el texto impreso.