



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de Fin de Grado

Revisión narrativa a cerca del diagnóstico de precisión y tratamiento de la Sarcoidosis Cardíaca a propósito de una serie de casos.

Revisión narrativa sobre o diagnóstico de precisión e tratamento da Sarcoidose Cardíaca en relación a unha serie de casos.

Narrative review on the accuracy diagnosis and treatment of Cardiac Sarcoidosis regarding a series of cases.

Autor: Martín García Becerra

Tutor: Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles

Cotutora: María del Carmen Freire Dapena.

Departamento: Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna (CHUS).

Junio 2023

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de causa desconocida que puede afectar cualquier órgano del cuerpo. La SC es una manifestación excepcional pero grave, ya que puede causar muerte súbita. El diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad plantean múltiples interrogantes en la práctica clínica diaria, haciendo de ella en un reto médico.

OBJETIVOS

Analizar las dificultades en cuanto al diagnóstico y tratamiento en una serie de pacientes con sospecha de SC estudiados prospectivamente.

PACIENTES Y MÉTODOS

Todos los pacientes con sospecha de SC interconsultados desde el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago a una unidad específica del Servicio de Medicina Interna desde septiembre de 2014 a marzo de 2023. Los pacientes se estudiaron de acuerdo con un protocolo que incluyó datos clínicos, analíticos y radiológicos.

RESULTADOS

En el período de estudio se diagnosticaron 126 casos de sarcoidosis definidas. En ese tiempo se estudiaron 6 pacientes con sospecha de SC (3 mujeres y 3 varones). La edad media fue de 64,5 años. La causa que motivó la sospecha fue el BAV en 4 casos, TV con MCPD en 1 y pericarditis con MCPD en otro. Se comentan las pruebas realizadas y el tratamiento pautado en cada caso. Tras el protocolo de estudio se concluyó que sólo 2 pacientes (33,33%) cumplían criterios de SC probable, si bien, la forma aislada de afectación cardíaca no pudo excluirse completamente en los otros 4 pacientes. En 4 de los 6 pacientes se implantó un DAI, a 1, un marcapasos y al paciente con pericarditis, tratamiento sintomático.

CONCLUSIONES

La SC es muy poco prevalente. La mayoría de los casos en los que se sospechó se encontró un diagnóstico alternativo. Todos los pacientes recibieron tratamiento sintomático adecuado. En ningún caso se pautaron inmunosupresores, tampoco en los pacientes que se demostró SC.

RESUMO

INTRODUCCIÓN

A sarcoidose é unha enfermidade granulomatosa de causa descoñecida que pode afectar calquera órgano do corpo. A SC é unha manifestación excepcional pero grave, xa que pode causar morte súbita. O diagnóstico e tratamento desta enfermidade presentan múltiples interrogantes na práctica clínica diaria, converténdoa nun reto médico.

OBXECTIVOS

Analizar as dificultades no diagnóstico e tratamento nunha serie de pacientes con sospeita de SC estudados prospectivamente.

PACIENTES E MÉTODOS

Todos os pacientes con sospeita de SC interconsultados desde o Servizo de Cardiología do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago a unha unidade específica do Servizo de Medicina Interna desde setembro de 2014 a marzo de 2023. Os pacientes foron estudados de acordo cun protocolo que incluíu datos clínicos, analíticos e radiolóxicos.

RESULTADOS

No período de estudo diagnosticáronse 126 casos de sarcoidose definidas. Nese tempo estudáronse 6 pacientes con sospeita de SC (3 mulleres e 3 homes). A idade media foi de 64,5 anos. A causa que motivou a sospeita foi o BAV en 4 casos, TV con MCPD nun e pericardite con MCPD noutro. Coméntanse as probas realizadas e o tratamento pautado en cada caso. Tras o protocolo de estudo concluíuse que só 2 pacientes (33,33%) cumprían criterios de SC probable, aínda que a forma illada de afectación cardíaca non se puido excluír completamente nos outros 4 pacientes. En 4 dos 6 pacientes implantouse un DAI, nun deles un marcapasos e no paciente con pericardite, tratamento sintomático.

CONCLUSIÓNS

A SC é moi pouco prevalente. A maioría dos casos nos que se sospeitou atopouse un diagnóstico alternativo. Todos os pacientes recibiron tratamento sintomático adecuado. En ningún caso se prescribiron inmunosupresores, tampouco nos que se demostrou SC.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown cause that can affect any organ in the body. Cardiac involvement is an exceptional but serious manifestation, as it can cause sudden death. The diagnosis and treatment of this disease present multiple challenges in daily clinical practice, making it a medical challenge.

OBJECTIVES

To analyze the difficulties in diagnosis and treatment in a series of patients with suspected cardiac sarcoidosis studied prospectively.

PATIENTS AND METHODS

All patients with suspected cardiac sarcoidosis referred from the Cardiology Department of the University Hospital Complex of Santiago to a specific unit of the Internal Medicine Department from September 2014 to March 2023. The patients were evaluated according to a protocol that included clinical, laboratory, and radiological data.

RESULTS

During the study period, 126 cases of confirmed sarcoidosis were diagnosed. During that time, 6 patients with suspected cardiac sarcoidosis (3 females and 3 males) were studied. The mean age was 64.5 years. The suspected causes were complete atrioventricular block (AVB) in 4 cases, ventricular tachycardia (VT) with dilated cardiomyopathy (DMCP) in 1 case, and pericarditis with MCPD in another case. The tests performed and the treatment administered in each case are discussed. Following the study protocol, it was concluded that only 2 patients (33.33%) met the criteria for probable cardiac sarcoidosis, although isolated cardiac involvement could not be completely ruled out in the other 4 patients. Four out of the 6 patients received an implantable cardioverter-defibrillator (ICD), one patient received a pacemaker, and the patient with pericarditis received symptomatic treatment.

CONCLUSIONS

Cardiac sarcoidosis is very rare. Most of the suspected cases had an alternative diagnosis. All patients received appropriate symptomatic treatment. In no case were immunosuppressants prescribed, even in patients with confirmed cardiac sarcoidosis.

ABREVIATURAS:

- **BA:** Biopsia con Aguja Gruesa.
- **BAV:** Bloqueo aurículo-ventricular.
- **BEMC:** Biopsia endomiocárdica.
- **BNP:** Péptido Natriurético tipo B.
- **BRI:** Bloqueo de Rama Izquierda.
- **BX:** Biopsia • **CX:** Clínica.
- **cTnI:** Fracción I de la Troponina Cardíaca.
- **DAI:** Desfibrilador Automático Implantable.
- **DX:** Diagnóstico
- **ECA:** Enzima convertidora de Angiotensina.
- **ECG:** Electrocardiograma.
- **Et al.:** y otros.
- **FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.
- **HCQ:** Hidroxicloroquina.
- **HR:** Hazard Ratio.
- **IC:** Intervalo de Confianza.
- **IGRA:** Ensayo de Liberación de Interferón Gamma.
- **Lpm:** Latidos por minuto.
- **MAP:** Médico de Atención Primaria.
- **MCPD:** Miocardiopatía dilatada.
- **NT-proBNP:** Fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral.
- **PD:** Prednisona.
- **PET:** Tomografía por Emisión de Positrones.
- **RMC:** Resonancia Magnética Cardíaca
- **SCA:** Sarcoidosis Cardíaca Aislada
- **SC:** Sarcoidosis Cardíaca
- **sIL-2R:** Receptor soluble de la Interleucina 2.
- **TC:** Tomografía Computerizada.
- **TTO:** Tratamiento.
- **TV:** Taquicardia Ventricular
- **TVNS:** Taquicardia Ventricular No Sostenida.

METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN

Para realizar la búsqueda bibliográfica de la revisión propuesta se empleó el portal PubMed con fecha 12/09/2022. En la selección de artículos se utilizó una combinación de términos MeSH con los operadores booleano AND y OR: “cardiac sarcoidosis” AND “diagnosis” OR “treatment” OR “prognosis”. Además, se aplicaron los siguientes filtros:

- Disponibilidad: texto completo gratuito.
- Tipo de artículo: revisión, revisión sistemática, metaanálisis y ensayos clínicos.
- Fecha de publicación: últimos 10 años (desde 2012 inclusive).¹

De entre los resultados obtenidos se procedió a escoger los artículos considerados por el redactor que permitían ilustrar y ahondar en los objetivos del trabajo apoyando de igual manera el estudio de casos realizado.

¹ Existen referencias empleadas con fecha de publicación anterior que se incluyeron por su carácter ilustrativo en el contexto de lo explicado en determinadas partes de la revisión.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	8
1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA SARCOIDOSIS	9
2 CLÍNICA	10
3 DIAGNÓSTICO (CRITERIOS ACTUALES)	15
4 TRATAMIENTO (LÍNEAS GENERALES)	16
II. DIAGNÓSTICO	19
1 HALLAZGOS CLÍNICOS	19
2 TÉCNICAS DE IMAGEN	20
3 OTRAS TÉCNICAS	25
III. TRATAMIENTO	27
1 CORTICOTERAPIA	27
2 INMUNOSUPRESORES	31
3 TERAPIA BIOLÓGICA	33
IV. CASOS CLÍNICOS	34
1 OBJETIVOS	34
2 PACIENTES Y MÉTODOS	34
3 RESULTADOS	37
V. DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES.	44
VI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	46
VII. CONCLUSIONES	47
VIII. AGRADECIMIENTOS	47
BIBLIOGRAFÍA	48

I. Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología no filiada caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes en los diferentes órganos afectados.

La hipótesis etiopatogénica más aceptada es la interacción entre genética, mecanismos inmunitarios y características ambientales que llevarían a una activación inmunitaria de predominio de linfocitos CD4+ y macrófagos. Ambas células serán las responsables de la formación granulomatosa característica.

La sarcoidosis cardíaca (“SC” de aquí en adelante) es una de las múltiples formas de presentación de esta enfermedad. Se manifiesta como una cardiomiopatía infiltrativa que genera inflamación focal y fibrosis posterior, lo cual interfiere con el sistema de conducción y contractibilidad cardíaca.

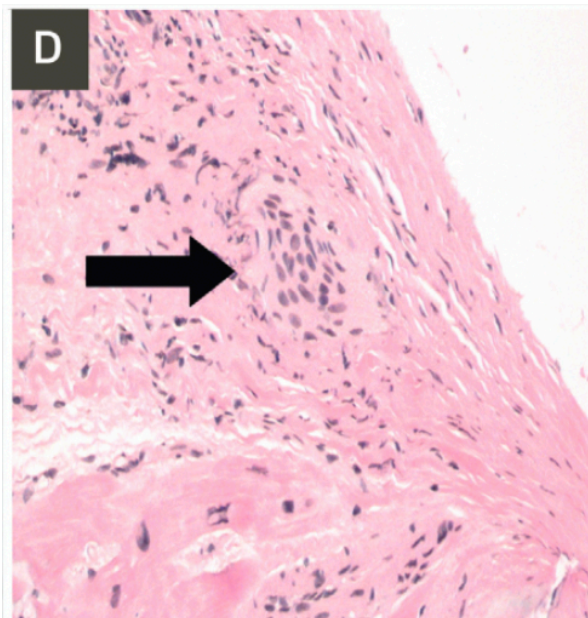


Figura 1. Imagen microscópica de biopsia endomiocárdica que muestra un granuloma no caseificante en tejido cardíaco [3]

La afectación cardíaca es un paso más allá en la morbimortalidad de la sarcoidosis, ensombrece enormemente el pronóstico y debe tenerse en cuenta por ser una potencial causa de muerte súbita en estos pacientes, tanto en fases iniciales como tardías.

1 Epidemiología de la sarcoidosis

La prevalencia de sarcoidosis en el mundo es muy variable (Figura 2) [1]. Se han hecho múltiples estudios de prevalencia e incidencia que han llegado incluso a formular hipótesis bien conocidas sobre la asociación de esta patología con diversas etnias como la escandinava o la afroamericana.

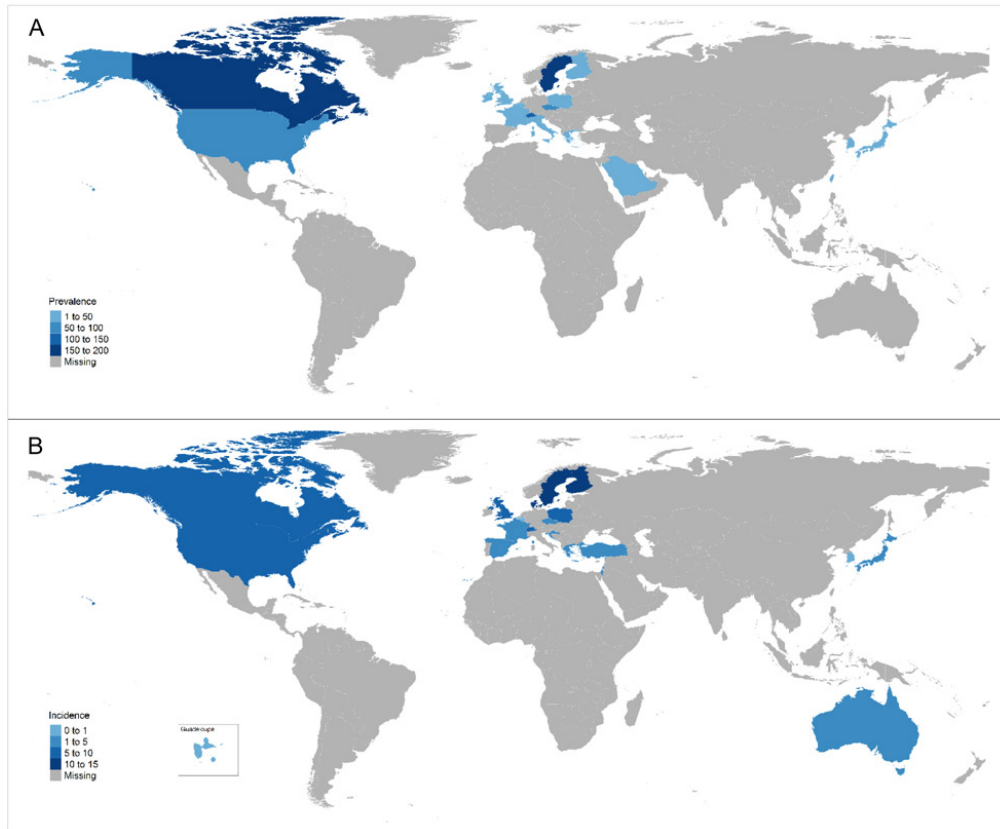


Figura 2. Distribución mundial de la sarcoidosis [1]

Un ejemplo de este gradiente de prevalencias son los trabajos publicados por Arkema *et al.* en Suecia en 2016, que estimó una prevalencia de entre 152-215/100000 habitantes (atendiendo a diversas metodologías diagnósticas) e incidencias de 11,5/100000 por año [2]; en comparación con los estudios publicados por Mañá *et al.* durante finales del siglo pasado [4], que estimaba prevalencias de entre 1,2-2,3/100000 en diferentes ciudades españolas.

En lo referente a la SC la prevalencia se ha estimado en un 5% de los pacientes con afectación pulmonar o sistémica [4].

2 Clínica

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que típicamente suele presentarse en forma de afectación pulmonar. Las adenopatías hiliares bilaterales son el patrón radiológico clásico descrito en esta enfermedad, que puede evolucionar hacia enfermedad intersticial en fases más avanzadas. A estos hallazgos, pueden sumarse en el debut de la enfermedad la afectación a nivel cutáneo, articular u ocular, entre otras localizaciones.

En el estudio publicado por Mañá *et al.* en 2017 se recoge como la primera forma de debut de la enfermedad, el Síndrome de Löfgren (41,1%), descrito clásicamente como la asociación entre la enfermedad pulmonar sarcoidótica junto con la aparición de eritema nodoso y/o afectación articular, a lo que pueden sumarse fiebre como manifestación sistémica o uveítis. Esta forma de debut aguda o subaguda contrasta con el Síndrome de Heerfordt, una variante mucho menos frecuente que cursa con fiebre, uveoparotiditis y parálisis del nervio facial.

Mode of onset of sarcoidosis in 640 patients.	
	Patients n (%)
Löfgren syndrome	263 (41.1%)
Erythema nodosum	225 (35.2%)
Periarticular ankle inflammation without erythema nodosum	38 (5.9%)
Respiratory symptoms (cough, dyspnea)	101 (15.8%)
Specific (granulomatous) cutaneous lesions	60 (9.4%)
Asymptomatic finding on chest radiograph or thoracic CT	54 (8.4%)
Articular involvement other than periarticular ankle inflammation	36 (5.6%)
Fever	26 (4.1%)
Neurological symptoms	23 (3.6%)
Ocular	22 (3.4%)
Peripheral lymph nodes	19 (3%)
Parotid enlargement	5 (0.8%)
Hypercalcemia	3 (0.5%)
Renal involvement	2 (0.3%)
SURT	2 (0.3%)
Others	24 (3.7%)
Asthenia	16/24
Muscle involvement	2/24
Pancytopenia	2/24
Portal hypertension	2/24
Erectile dysfunction	1/24
Bone involvement	1/24

CT=computed tomography; SURT=sarcoidosis of upper respiratory tract.

Figura 3. Forma de debut de la Sarcoidosis en España [15].

Como podemos ver en el citado estudio, hay otras muchas formas de presentación de la enfermedad, coincidiendo con su carácter sistémico. No obstante, la enfermedad aguda suele remitir de forma espontánea en el 50%, por lo que sólo la mitad de los pacientes presentan manifestaciones de manera crónica. En este contexto, la afectación principal

como venimos citando es la respiratoria, pero hasta en un 30% de los pacientes se han registrado manifestaciones extrapulmonares. De estas, cabe destacar:

- **Afectación cutánea:** afecta aproximadamente a un 25% de los pacientes con una multitud de formas de presentación incluyendo la sarcoidosis papular y nodular, el lupus pernicio, el eritema nodoso y la sarcoidosis subcutánea (una forma similar al eritema nodoso, pero en forma de nódulos subcutáneos en extremidades superiores),
- **Afectación ocular:** hasta en un 25% de los pacientes, siendo la forma de debut en un 3-5%. La sarcoidosis puede producir daño en las estructuras intraoculares en forma, principalmente, de uveítis anterior, media o posterior; y a las estructuras extraoculares a nivel de las glándulas lacrimales, los músculos extraoculares e incluso, a nivel del tejido periorbitario.
- **Afectación otorrinolaringológica:** a nivel laríngeo en forma de disfagia, disnea o ronquera y a nivel rinosinusal en forma de congestión nasal crónica pudiendo llegar a generar anosmia en un 44% de los pacientes afectados.
- **Afectación ganglionar, hepática y esplénica:** produciendo linfadenopatías mediastínicas y abdominales, hepatomegalia con infiltración granulomatosa y esplenomegalia.
- **Afectación musculoesquelética:** en forma de poliartalgias de afectación preferente a nivel de las rodillas, poliartrosis simétrica y, más raramente miositis granulomatosa.
- **Otras afectaciones más infrecuentes:** neurológica, glandular exocrina (glándulas parótidas), endocrina, gonadal, renal, gastrointestinal y cardíaca...

Dentro de esta amalgama de formas clínicas, la **afectación cardíaca**, está presente en un escaso 5% de los pacientes [4], observándose una prevalencia mayor en el sexo masculino en ciertas cohortes, como la analizada por *Judson et al.* (Figura 4).

Organs, n (%)	Female (n=826)		Male (n=430)		Organ involvement** OR (95%CI)
	Involved	Treated*	Involved	Treated*	
Lungs	720 (87.2)	358 (49.7)	398 (92.6)	215 (54.0)	1.99 (1.31, 3.04)
Neurologic	73 (8.8)	34 (46.6)	40 (9.3)	29 (72.5)	1.10 (0.73, 1.65)
Lymph nodes	115 (13.9)	7 (6.1)	40 (9.3)	1 (2.5)	0.62 (0.42, 0.91) [†]
Renal	6 (0.7)	3 (50.0)	5 (1.2)	2 (40.0)	1.65 (0.50, 5.46)
Cardiac	27 (3.3)	15 (55.6)	29 (6.7)	18 (62.1)	2.18 (1.27, 3.74) [†]
Skin	300 (36.3)	152 (50.7)	104 (24.2)	39 (37.5)	0.59 (0.45, 0.76) [†]
Eye	210 (25.4)	71 (33.8)	77 (17.9)	28 (36.4)	0.67 (0.50, 0.90) [†]
Liver	183 (22.2)	25 (13.7)	69 (16.1)	5 (7.3)	0.68 (0.50, 0.93) [†]
Bone marrow	60 (7.3)	0	35 (8.1)	0	1.15 (0.74, 1.78)
Spleen	66 (8.0)	8 (12.1)	27 (6.3)	2 (7.4)	0.75 (0.47, 1.19)
Bone/ Joint	58 (7.0)	16 (27.6)	25 (5.8)	10 (40.0)	0.81 (0.50, 1.32)
Ear, Nose, Throat	90 (10.9)	44 (48.9)	31 (7.2)	13 (41.9)	0.66 (0.43, 1.01)
Parotid/Salivary glands	21 (2.5)	3 (14.3)	13 (3.0)	1 (7.7)	1.18 (0.56, 2.39)
Muscle	7 (0.9)	5 (71.4)	5 (1.2)	3 (60.0)	1.35 (0.42, 4.29)
Hypercalcemia	51 (6.2)	15 (29.4)	40 (9.3)	19 (47.5)	1.49 (0.96, 2.31)
Multiple Organs					
Spleen and Liver	41 (5.0)	3 (7.3)	15 (3.5)	0	0.66 (0.36, 1.21)
Eye and Neurologic	20 (2.4)	2 (10.0)	12 (2.8)	2 (16.7)	1.26 (0.61, 2.62)
Ear, Nose, Throat and Skin	52 (6.3)	23 (44.2)	15 (3.5)	5 (33.3)	0.58 (0.32, 1.05)

Figura 4. Afectación de diferentes órganos según el sexo [9].

No obstante, este 5% de pacientes afectados nos hablan de enfermedad sintomática. La cardiopatía en la sarcoidosis puede deteriorar la función cardíaca o el sistema de conducción de manera progresiva y silente. Por lo que se ha llegado a estimar en estudios post-mortem la afectación asintomática del miocardio en pacientes con sarcoidosis podría llegar ser de hasta un 25-70%.

Lo más frecuente en la SC son los síntomas relacionados con los trastornos del ritmo cardíaco: palpitaciones y el dolor cardíaco asociado a las taquiarritmias, síncope y pre-síncope e incluso, como ya se ha mencionado la muerte súbita. También son frecuentes, aunque en menor medida las crisis de disnea y ortopnea asociadas al fallo cardíaco.

Toda la sintomatología relatada parte de un amplio espectro de manifestaciones clínicas que podríamos clasificar en tres grupos principales:

- 1) **Arritmias**
- 2) **Insuficiencia cardíaca**
- 3) **Otras: enfermedad coronaria, valvular, enfermedad del pericardio**

2.1 Trastornos del sistema de conducción

Las **arritmias** cardíacas constituyen la forma de presentación más frecuente de la enfermedad. En el estudio publicado por *Kandolin et al.* [10], se presentó un grupo de 110 pacientes que incluían un subgrupo con 39 pacientes con SC y diagnóstico previo de sarcoidosis pulmonar y/o sistémica y 71 pacientes con SCA. De todos ellos, el bloqueo cardíaco fue el síntoma de debut más frecuente (44%) como muestra la figura 5.

Como se puede observar en la figura anexa, en el seguimiento posterior al diagnóstico, hasta el 45% de los pacientes desarrollaron en algún momento de su evolución bloqueo AV de segundo o tercer grado y más de la mitad de los pacientes tuvieron bloqueo de rama derecha o izquierda.

Table 1. Key Characteristics of the CS Population at the Time of Diagnosis (or at First Disease Manifestation in Cases Diagnosed at Transplantation or Autopsy)

	All CS Patients (n=110)	Clinically Isolated CS (n=71)	CS With Known Extracardiac Disease (n=39)	P*
Age (mean±SD), y	51±9	51±9	50±9	0.463
Female sex, n (%)	71 (65)	53 (75)	18 (46)	0.003
First clinical manifestation, n (%)				0.016
Symptomatic atrioventricular conduction block	48 (44)	34 (48)	14 (36)	
Ventricular tachycardia or fibrillation†	36 (33)	27 (38)	9 (23)	
Heart failure	20 (18)	8 (11)	12 (31)	
Other‡	6 (6)	2 (3)	4 (10)	
New York Heart Association class, n (%)				0.978
1	62 (56)	40 (56)	22 (56)	
2	33 (30)	22 (31)	11 (28)	
3-4	15 (14)	9 (12)	6 (15)	
Findings at 12-lead ECG, n (%)				
No abnormalities	15/107 (14)	8/69 (12)	7/38 (18)	0.250
Second- or third-degree atrioventricular block	48/107 (45)	34/69 (49)	14/38 (37)	0.216
RBBB	40/107 (37)	30/69 (43)	10/38 (26)	0.079
LBBB	22/107 (21)	16/69 (23)	6/38 (16)	0.365
Findings at echocardiography, n (%)				
LV dilatation§	43/102 (42)	27/64 (42)	16/38 (42)	1.000
LV systolic dysfunction (LVEF <50%)	65/110 (59)	49/71 (69)	16/39 (41)	0.004
Interventricular septal thinning or thickening	63/109 (58)	48/70 (69)	15/39 (38)	0.002
Findings at Gd-MRI, n (%)				
Myocardial late enhancement	49/59 (83)	36/38 (95)	13/21 (62)	0.002
Findings at ¹⁸ F-FDG PET, n (%)				
Focally increased cardiac FDG uptake	48/66 (73)	34/46 (74)	14/20 (70)	0.743
FDG uptake in mediastinal lymph nodes	30/42 (71)	22/31 (71)	8/11 (73)	1.000
FDG uptake outside heart and mediastinum	16/39 (41)	12/30 (40)	4/9 (44)	1.000
Laboratory findings, n (%)				
Elevated serum ACE	22/90 (24)	9/59 (15)	13/31 (42)	0.005
Elevated serum lysozyme	40/74 (54)	21/48 (44)	19/26 (73)	0.016
Elevated urinary calcium	22/45 (49)	9/24 (38)	13/21 (62)	0.029

Figura 5. Manifestaciones clínicas de debut y durante el seguimiento de los casos del estudio publicado por Kandolin et al. [10]

El **bloqueo cardíaco** (y el completo, en particular) en este tipo de pacientes suele ser más precoz que el debido a otras causas y puede hacerse progresivamente más grave por infiltración granulomatosa en el sistema de conducción tanto a nivel del haz de His como en el nodo aurículo-ventricular.

Otra manifestación clínica frecuente son las **taquiarritmias**, tanto por origen supraventricular como ventricular. Se recogen hasta un total de 36 casos sobre 110 como síntoma de debut en el estudio citado previamente.

Las taquiarritmias **ventriculares** están relacionadas con la infiltración, inflamación y posterior fibrosis cicatricial en el miocardio. Este hecho condiciona la aparición de

focos donde el sistema de conducción se ve alterado puede causar fenómenos de reentrada que desencadenan este aumento en el ritmo cardíaco.

La infiltración a nivel ventricular es más frecuente que la **supraventricular**, así como lo son las arritmias a estos niveles. La presentación como fibrilación auricular, flutter auricular o incluso como enfermedad del nodo sinusal es mucho menos frecuente y suele obedecer a una dilatación de cavidades por la infiltración granulomatosa. A pesar de ser estas arritmias menos frecuentes que las de origen ventricular, se ha demostrado un aumento significativo en el riesgo de estas cuando la sarcoidosis demuestra un realce tardío cardíaco en la RMN con gadolinio en comparación con aquellos pacientes con sarcoidosis sistémica sin datos de afectación cardíaca [11].

La **muerte súbita** por SC debido a trastornos de conducción cardíaca representa actualmente hasta el 25-65% de las causas de muerte por sarcoidosis [8]. Esta clínica puede ocurrir, como se ha mencionado anteriormente hasta en un 14% de las ocasiones como debut de la enfermedad cardíaca, por lo que la tendencia actual a hacer un ECG como parte del diagnóstico inicial de la sarcoidosis cobra fuerza a fin de prevenir eventos fatales y precoces de origen cardíaco.

2.2 Insuficiencia cardíaca

Se considera como manifestación de debut en aproximadamente el 20% de los casos [10].

La insuficiencia cardíaca producida por la infiltración miocárdica de los granulomas no necrotizantes o las cicatrices derivadas puede dar lugar a una disfunción ventricular tanto a nivel derecho como izquierdo debido a la sustitución de miocardiocitos por tejido cardíaco no contráctil o fibrosante. Este proceso tiende a evolucionar progresivamente hasta producir un fallo cardíaco congestivo cuyo factor de riesgo de mortalidad más importante será la fracción de eyección ventricular izquierda. En estos pacientes está indicado el tratamiento intensivo con IECAS o ARA-II para la mejora de la función cardíaca [14].

Se han documentado también casos de cardiomiopatía restrictiva con volúmenes y fracciones de eyección preservadas. En este caso, la función sistólica tiende a preservarse mientras que el proceso de llenado ventricular se ve dificultado a causa de la dificultad que opone el ventrículo al llenado debido al proceso de fibrosis secundaria a la infiltración granulomatosa.

Como se puede visualizar en el estudio retrospectivo de *Kandolin et al.* [10] hasta un 59% de los pacientes desarrollaron un descenso en la función sistólica (catalogado como <50% fracción de eyección) durante los 25 años estudiados (Figura 5).

La insuficiencia cardíaca en estos pacientes además puede generar un efecto sinérgico, que debe tenerse en cuenta, con la afectación granulomatosa e intersticial pulmonar, derivando en un proceso de hipertensión pulmonar secundaria y cor pulmonale y empeorando gravemente el pronóstico.

2.3 Otras manifestaciones

La SC puede presentarse con otras manifestaciones clínicas menos frecuentes que incluyen enfermedad coronaria por afectación tipo vasculitis de las arterias coronarias en casos raros de angina inestable o infarto agudo de miocardio. A pesar de que el infarto más típico en personas con SC es el aterosclerótico, sí se han descrito estos casos como posibilidad etiológica [13].

Otras posibles afectaciones cardíacas incluyen la disfunción valvular (está descrita en la literatura algún caso de afectación tricuspídea) y la enfermedad del pericardio en forma de derrame por infiltración granulomatosa [17] [18].

3 Diagnóstico (criterios actuales)

El diagnóstico actual de la sarcoidosis se basa en una serie de criterios clínicos y radiológicos que deben ser confirmados por un estudio anatomopatológico compatible con granulomas epitelioides no necrotizantes. Todo ello debe ocurrir bajo el amparo de un contexto clínico en el que se hayan descartado otras enfermedades granulomatosas o de curso clínico similar [16].

Como ya se ha comentado previamente, las formas de presentación de la enfermedad son muy variadas, por lo que existen casos asintomáticos en los que el apoyo de las técnicas de imagen y la anatomía patológica serán suficientes para establecer el diagnóstico.

Del mismo modo, también se reconocen actualmente entre los criterios diagnósticos, el proceso contrario al anterior. Las manifestaciones clínicas que caracterizan a los Síndromes de Heerfordt y Löfgren representan un patrón característico que, incluso sin requerir la biopsia o PAAF, son suficientes para establecer el diagnóstico de sarcoidosis [16].

El diagnóstico y el tratamiento de la SC más concretamente, entrañan los dos puntos centrales de este trabajo y se discutirán de manera más ampliada a través de los casos clínicos y la discusión.

En la actualidad los criterios diagnósticos más aceptados son los propuestos por la Heart Rythm Association en 2014 [7].

Expert Consensus Recommendations on Criteria for the Diagnosis of CS

There are 2 pathways to a diagnosis of Cardiac Sarcoidosis:

1. Histological Diagnosis from Myocardial Tissue

CS is diagnosed in the presence of non-caseating granuloma on histological examination of myocardial tissue with no alternative cause identified (including negative organismal stains if applicable).

2. Clinical Diagnosis from Invasive and Non-Invasive Studies:

It is probable* that there is CS if:

a) There is a histological diagnosis of extra-cardiac sarcoidosis

and

b) One or more of following is present

- Steroid +/- immunosuppressant responsive cardiomyopathy or heart block
- Unexplained reduced LVEF (<40%)
- Unexplained sustained (spontaneous or induced) VT
- Mobitz type II 2nd degree heart block or 3rd degree heart block
- Patchy uptake on dedicated cardiac PET (in a pattern consistent with CS)
- Late Gadolinium Enhancement on CMR (in a pattern consistent with CS)
- Positive gallium uptake (in a pattern consistent with CS)

and

c) Other causes for the cardiac manifestation(s) have been reasonably excluded

*In general, 'probable involvement' is considered adequate to establish a clinical diagnosis of CS.³³

Figura 6. Criterios diagnósticos de SC publicados por la HRS en 2014 [7]

En estos criterios el diagnóstico definitivo se establece únicamente a través de la BEMC con identificación mediante anatomía patológica de los granulomas no caseificantes típicos en el tejido miocárdico. Esto plantea una problemática que se desarrollará posteriormente debido a la baja sensibilidad de esta técnica y las dificultades metodológicas que plantea la realización de una prueba de alta morbilidad como esta.

En el caso del diagnóstico probable (establecido como >50% de probabilidad de SC) se establece la combinación de un criterio histológico obligatorio a cualquier nivel corporal de sarcoidosis, sumado a hallazgos de imagen o clínicos compatibles habiendo descartado previamente otras causas compatibles con la situación del paciente. Actualmente, el diagnóstico probable se considera suficiente para confirmar el diagnóstico.

En todo este contexto ganan gran importancia las técnicas de imagen, que son la alternativa actual más fiable a la biopsia, pero aún no se ha conseguido extraer toda la potencia diagnóstica necesaria de ellas, por lo que harán falta más estudios u otras vías de diagnóstico para filiar con mayor facilidad a estos pacientes de manera eficaz y precoz.

4 Tratamiento (líneas generales)

Actualmente, el tratamiento de la sarcoidosis depende de la fase evolutiva en la que se encuentre la enfermedad y la forma de presentación de la misma. Como ya se ha mencionado, aproximadamente el 50% de los pacientes remiten de manera espontánea, por lo que la mayor parte del enfoque terapéutico se centra sobre aquellos casos que cronifican y que se muestran sintomáticos.

Clásicamente, el manejo terapéutico se viene realizando con corticoides, pero desde hace años se han ido introduciendo inmunosupresores tales como el metotrexato, la azatioprina o el micofenolato. Estos fármacos cuyo uso se ha extendido como adyuvantes a los corticoides para descender su dosis (buscando la reducción en la tasa de efectos secundarios a la corticoterapia crónica) y para potenciar su efecto terapéutico forman parte actualmente de las segundas líneas de tratamiento.

Por último, recientemente se han ido incorporando los fármacos biológicos dirigidos a la diana TNF (factor de necrosis tumoral). Tanto Infliximab como Adalimumab, empleados de manera intravenosa y subcutánea respectivamente, han abierto un nuevo frente en el manejo de la sarcoidosis actuando sobre la cascada de citoquinas que se produce tras la activación del linfocito Th1. El TNF es una citoquina que se eleva de manera constante en la sarcoidosis y que estimula la formación del granuloma, por lo que se considera una diana terapéutica considerada de gran utilidad.

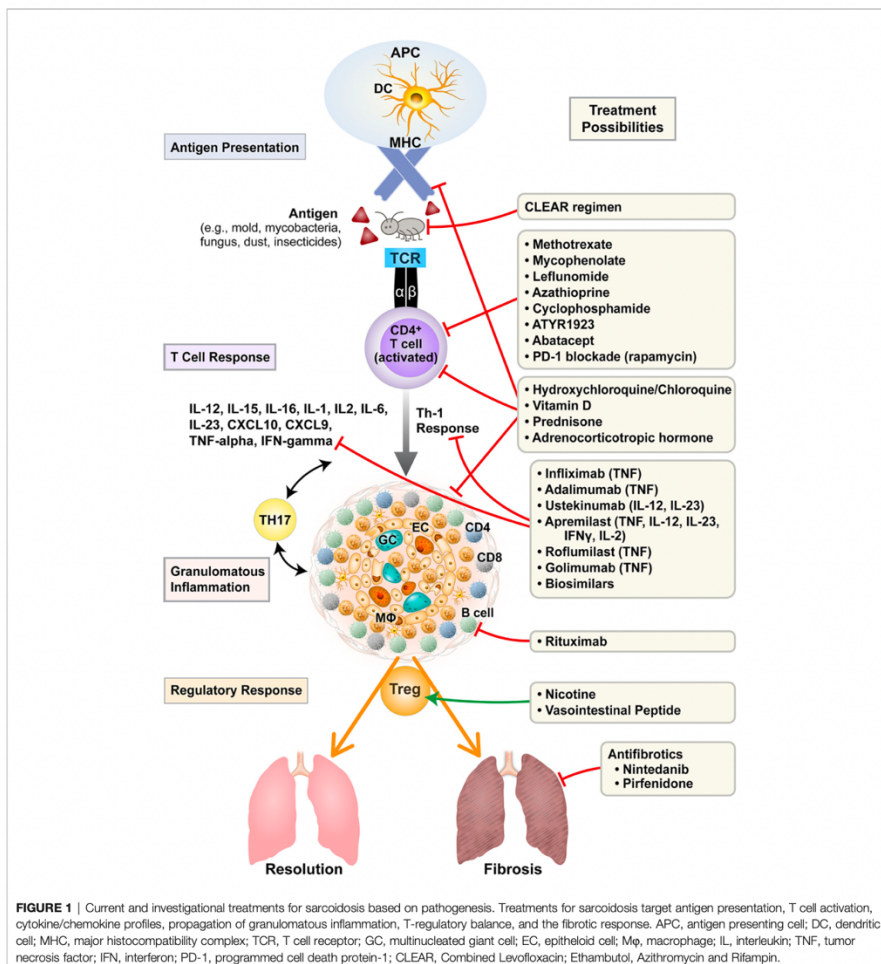


Figura 7. Tratamientos actuales propuestos para la sarcoidosis, ajustados por la patogénesis de las dianas terapéuticas [19]

A los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al TNF, acompañan otros fármacos dirigidos con objetivos como las interleucinas IL-12, IL-23, el interferón gamma o la maduración de los linfocitos B (Rituximab). Estos fármacos, con un uso menos extendido, proporcionan una alternativa en determinadas situaciones como terceras y cuartas líneas de tratamiento, a pesar de que su estudio en esta entidad no se ha profundizado tanto.

En lo referente a la SC, el tratamiento actualmente se basa en el criterio de actividad de la enfermedad. A grandes rasgos se distingue un tratamiento basado en terapia antiinflamatoria y un tratamiento orientado a abordar la clínica derivada del sistema de conducción. Ambas vías de abordaje se combinarán según las características clínicas del paciente.

La **terapia antiinflamatoria** actual se basa en una primera línea basada en glucocorticoides por vía oral. A esto, se le sumarán en una segunda y tercera línea, metotrexate y otros inmunosupresores como azatioprina, micofenolato o incluso, fármacos biológicos como los inhibidores del TNF respectivamente en casos seleccionados.

La evidencia actual en la combinación de fármacos, dosis e incluso, indicación no ha sido claramente establecida por lo que uno de los criterios más empleados en la escalada o desescalada de la enfermedad es la situación clínica del paciente y la actividad de la enfermedad medida a través de escalas clínicas y de técnicas de imagen como la captación en imagen nuclear del PET.

Por otra parte, el manejo de las anomalías en el sistema de conducción es abordado desde el punto de vista del intervencionismo. La implantación precoz de desfibriladores o marcapasos ha resultado útil en prevención de eventos fatales cardíacos en los pacientes con sarcoidosis y las indicaciones al respecto son claras y fiables, ya que se abordan desde un punto de vista electrofisiológico y cardiológico.

La implantación de desfibriladores y marcapasos en estos pacientes es crucial para su pronóstico. No obstante, su estudio no formará parte del abordaje principal de este trabajo.

II. Diagnóstico

1 Hallazgos clínicos

La sarcoidosis cardíaca puede manifestarse de múltiples maneras en el enfermo. Como ya se ha comentado en la introducción, la forma más frecuente de debut es con alteraciones del ritmo e insuficiencia cardíacos. No obstante, estos hallazgos se dan de manera asintomática para el enfermo hasta en un 25-70% de los casos.

La imagen inferior (Figura 3) evidencia lo comentado anteriormente. En el estudio publicado por *Birnie et al.* [7] se recogen las principales anomalías electrocardiográficas recogidas en pacientes diagnosticados de SC por RMN. De estos pacientes con sarcoidosis pulmonar o sistémica, hasta un 8,6% llegaron a desarrollar anomalías relacionadas con el sistema de conducción. Este porcentaje de pacientes, clínicamente asintomáticos evidencia la progresión silente de la enfermedad pudiendo generar episodios de debut fatales tras una amplia progresión previa.

TABLE 2 Studies that have reported ECG abnormalities in patients with clinically silent CS (diagnosed by CMR)							
	Any Abnormality	Complete RBBB	Partial RBBB	Complete LBBB	Partial LBBB	Fascicular Block	Q Waves
US (24)	4/62 (6.5%)	2	0	1	0	1	NR
Japan (25)	2/61 (3.2%)	2	0	0	0	0	0
Germany (28)	10/188 (5.3%)	3	3	0	1	NR	3
US (27)	7/81 (8.6%)	2	0	1	0	NR	3

LBBB = left bundle branch block; RBBB = right bundle branch block; NR = not reported.

Figura 4. Anormalidades en el ECG de los pacientes con clínica silente de SC [7]

Debe tenerse en cuenta, además, que en este trabajo no se evalúan los defectos en la contractilidad cardíaca u otras anomalías por afectación miocárdica menos frecuentes.

El hecho de que el proceso de la enfermedad sea mayoritariamente silente debe ser tomado en cuenta ya que, la muerte súbita constituye la forma de debut de la enfermedad en aproximadamente el 14% los casos, por lo que la detección precoz de la SC nos permitiría abordar un tratamiento preventivo de eventos potencialmente fatales.

Existe, además, la posibilidad de que la SC debute sin afectación sistémica o pulmonar de la enfermedad, lo cual, empeoraría la sensibilidad de los hallazgos clínicos en el proceso diagnóstico ya que la mayoría de los enfermos sintomáticos con sarcoidosis debutan con síntomas relacionados con la afectación sistémica (síndrome general), pulmonar (disnea) o cutánea de la misma.

El hecho de que la SC debute de manera independiente se ha denominado en ciertas publicaciones como sarcoidosis cardíaca aislada (“SCA” de aquí en adelante) y puede llegar a ocurrir hasta en un 25%, de los casos de SC. En algunas referencias bibliográficas, incluso este hecho se ha asociado con un mayor deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo en comparación con aquellos casos con afectación cardíaca secundaria al proceso sistémico como comenta en su revisión Okada *et al.* [6].

La existencia de este 25% de casos es uno de los puntos de discusión del trabajo, ya que, según el consenso de criterios diagnósticos actuales para SC publicado por la Heart Rhythm Society [6], la consideración de “diagnóstico probable” sólo se contempla con el apoyo diagnóstico previo de sarcoidosis extracardíaca. Esto lleva a que un cuarto de los pacientes con SC se quedaría al margen de esta definición y no podrían ser diagnosticados de manera definitiva conforme a los criterios actuales sin la realización previa de una BEMC.

Al igual que en otras patologías sistémicas, en la sarcoidosis, la afectación cardíaca ensombrece el pronóstico vital del paciente por su gran capacidad para producir manifestaciones que abarcan desde arritmias ventriculares a bloqueos auriculo-ventriculares completos que pueden ser fatales.

2 Técnicas de imagen

2.1 Electrocardiografía

Gran parte de la literatura coincide en que el diagnóstico de SC debe ser reconsiderado cuando el ECG no muestra cambios significativos. En el estudio publicado por *Darlington et al.* [12] se analizaron de manera retrospectiva 1017 pacientes de raza caucásica en los que se encontró un ECG patológico en 166 de ellos. De estos, 22 pacientes (13,2%) fueron diagnosticados de SC en comparación con sólo el 0,01% de los 851 pacientes restantes con una $p < 0,0001$ (estadísticamente significativo) [12].

A raíz de estudios como los citados se considera actualmente que la evaluación inicial de todo paciente con sarcoidosis debería incluir una evaluación del ritmo cardíaco por ECG ya que es un test sencillo y con alta sensibilidad para la detección de SC, lo cual le confiere un al mismo tiempo, teniendo en cuenta las prevalencias ofrecidas por la literatura, un alto valor predictivo negativo.

A pesar de tratarse de una prueba que muestra hallazgos por lo general, de baja especificidad, debemos tener en cuenta que, según los criterios diagnósticos actuales, las anomalías electrocardiográficas forman parte del apoyo al diagnóstico de probabilidad de SC. Su valor predictivo positivo se reforzará ante pacientes con criterios epidemiológicos congruentes como la edad y la procedencia étnica apoyando al diagnóstico, pese a que, en gran parte de los casos se realizarán otras pruebas de mayor especificidad para aumentar la fiabilidad del diagnóstico, como por ejemplo, la resonancia.

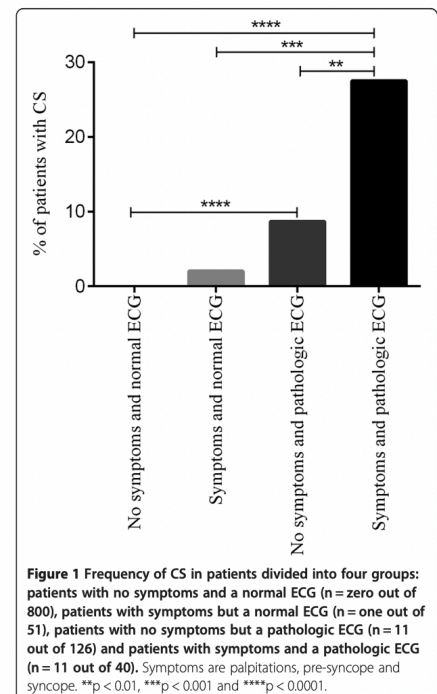


Figura 6. Frecuencia de SC según alteraciones clínicas y electrocardiográficas [12].

2.2 Ecocardiograma por rastreo de marcas (Speckle Tracking Echocardiography)

La ecocardiografía por rastreo de marcas o Speckle Tracking Echocardiography es un método diagnóstico recientemente incorporado a la clínica que consiste en la obtención de una imagen bidimensional del corazón a través de ultrasonidos (ecografía) en la cual se permite establecer un sistema de coordenadas por puntos en el tejido miocárdico visualizado. Siendo una prueba dinámica, la motilidad de estos puntos durante el ciclo cardíaco establece una serie de vectores de movimiento sobre el tejido, que permite la evaluación de la deformidad del miocardio durante el latido y, por tanto, su contractibilidad en las zonas visualizadas.

La deformidad del tejido en esta prueba se denomina “strain” y los parámetros de medición se aplican al ventrículo izquierdo de longitudinalmente (LVGLS) y de forma global circunferencial a todo el miocardio (GCS).

La sensibilidad de la ecocardiografía convencional oscila entre el 27% en pacientes asintomáticos y el 75% en pacientes sintomáticos o con anomalías electrocardiográficas, pero esta nueva técnica aporta una mayor objetividad en los resultados visualizados, por lo que, en el año 2020, Barssoum *et al.* [20] realizaron un metanálisis al respecto. En él se pretendía evaluar la utilidad de esta prueba para identificar pacientes con sarcoidosis asintomáticos que pudiesen tener una afectación cardíaca silente.

En este metanálisis se incluyeron 9 estudios analíticos comparativos con un total de 967 pacientes analizados (589 en el grupo de casos y 378 en el grupo control).

En estos estudios se comparaban las LVGLS y GCS de los pacientes con sarcoidosis sistémica sin afectación cardíaca con los mismos parámetros en un grupo control de pacientes sanos previa exclusión del grupo de casos, de aquellos pacientes que cumplieran criterios de probable o definitiva SC. En algunos estudios también se recopilaron casos de sarcoidosis sin afectación cardíaca junto con su LVGLS y su progresión hacia Eventos Cardíacos Mayores (MCEs), definidos como aquellos sucesos que pudieran incurrir en la muerte del paciente como arritmias fatales o fallos cardíacos agudos graves.

Los resultados del estudio revelaron que la media del LVGCS era estadística y significativamente menor en el grupo de sarcoidosis no cardíaca vs el grupo control (IC 95%: -5,32, -2,64) ($p < 0,01$).

Además, en aquellos estudios en los que se intentó relacionar la reducción del LVGCS con la aparición de MCEs (4 estudios con un total de 335 pacientes), 58 pacientes sufrieron alguno de evento cardíaco potencialmente fatal. En la correlación se halló que estos pacientes tenían un LVGCS significativamente menor (IC 95%: -6,14 – 1,64) ($p < 0,01$) en comparación con el grupo que no sufrió MCEs.

Estos hallazgos ponen en contexto que la reducción en la motilidad miocárdica es un parámetro que puede ser útil para predecir la afectación cardíaca en la sarcoidosis y los potenciales eventos fatales derivadas de la misma. Asimismo, abre una ventana de oportunidad en el diagnóstico precoz y pone en el punto de vista los valores de LVGCS como un posible marcador de screening previo al deterioro de la fracción de eyección.

2.3 Técnicas de imagen

A Gammagrafía con Galio-67

El Galio-67 es un isótopo emisor gamma que se emplea en las gammagrafías. Su uso se ha visto útil gracias a la concentración que ejerce el mismo sobre los tejidos inflamatorios y neoplásicos reflejando la actividad macrofágica. En el caso de la sarcoidosis, la captación nos orienta sobre la actividad en un foco granulomatoso, por lo que nos hablará de actividad en sí misma de la enfermedad.

En el estudio publicado por Futamasu *et al.* [21] se estudió la relación que existía entre la captación por parte de una gammagrafía con este isótopo como predictor de taquicardias ventriculares, como modelo de arritmia potencialmente desencadenada por esta entidad.

Para ello se estudiaron 25 pacientes diagnosticados de SC. De estos 25 pacientes, 21 se encontraban en corticoterapia. Estos 21 pacientes se dividieron en dos grupos a su vez según presentasen taquicardia ventricular (TV, 14 pacientes) o no (nTV, 7 pacientes).

En cuanto a los resultados, en el grupo nTV sólo un paciente presentó captación de galio-67 en la gammagrafía. En el grupo con TV, de los 14 pacientes, 10 presentaron captación. Estos resultados arrojan un aumento en la captación del isótopo en aquellos pacientes con arritmia cardíaca, que resultó ser significativamente estadístico ($p < 0,05$).

De este pequeño trabajo podría extraerse que la captación inflamatoria, medida con gammagrafía, del miocardio es uno de los factores a tener en cuenta para el desarrollo de arritmias en el paciente con SC. Además, dado que las arritmias cardíacas son la base de los procesos de muerte súbita asociados a esta entidad, la gammagrafía con galio-67 podría ser una vía de predicción para la mortalidad a corto-medio plazo del paciente, a pesar de que se requieren estudios con cohortes mayores y seguimientos a largo plazo.

Estas conclusiones son respaldadas, además de por el artículo citado, por otros como el publicado por Tawarahara *et al.* [22], en el que se mostraba esta técnica como un medidor del índice de actividad en el seguimiento de pacientes con SC.

B Resonancia Magnética Cardíaca (RMC)

La resonancia magnética ha sido descrita como un método útil y efectivo en el diagnóstico de la SC. La utilidad de esta técnica radica en la infiltración granulomatosa y el edema consecuente que se genera en la fase aguda, así como la fibrosis residual producida tras el proceso de cicatrización subsiguiente.

El edema y el engrosamiento del miocardio, así como las alteraciones dinámicas del miocardio pueden ser visualizadas mediante la potenciación en T2 de la RM, así como mediante el realce precoz con contrastes como el gadolinio. A este respecto, se han publicado artículos que plantean que el realce en T2 del miocardio puede indicar un proceso agudo potencialmente reversible con tratamiento o de manera espontánea [24].

En cuanto a la fase crónica de la enfermedad, el patrón que prima es el realce tardío de gadolinio. Esta captación representa eminentemente la necrosis y cicatrización derivada de la inflamación crónica, así como el adelgazamiento del miocardio derivado de la pérdida de masa muscular a este nivel. Por todo ello, la RMC también se erige como un evaluador pronóstico de progresión, reversibilidad o irreversibilidad en el proceso nosológico de la SC.

La RMC también establece un valor pronóstico en cuanto a relación anatomía-clínica. El tabique interventricular es la localización más frecuentemente afectada por la SC (seguido por la pared inferior del ventrículo izquierdo) y es en este contexto en el que aparecen con mayor frecuencia las arritmias derivadas de la interacción con el sistema His – Purkinje [25]. Por tanto, la localización de las lesiones ubicadas por esta técnica podrían ser un elemento predictor de arritmias (y consecuentemente, de gravedad) a tener en cuenta en el manejo del paciente.

En los últimos años se han publicado múltiples estudios avalando la utilidad de la RMC en el proceso diagnóstico de la SC, siendo una de las publicaciones de mayor impacto el metanálisis publicado en 2018 por Zhang *et al.* [23].

En el citado artículo se buscaba establecer con cierta precisión la potencia diagnóstica de la RMC en pacientes con SC teniendo en cuenta la literatura publicada desde 1980 hasta el año 2018. El principal criterio de exclusión a la hora de la selección de artículos fue el tamaño muestral propuesto, por lo que no se incluyeron aquellas publicaciones en las que no se obtuviese una muestra mayor a 20 participantes.

Tras la selección de la literatura se obtuvieron un total de 8 artículos que sumaban una muestra total de 649 sujetos a estudio. Con estos datos, se estimaron una **sensibilidad** aproximada de 0,93 (IC 95%: 0,87 – 0,97) y una **especificidad** de 0,85 (IC 95: 0,68 – 0,94). Para el cálculo de estos valores se estimó una heterogeneidad entre estudios no estadísticamente significativa, por lo que los datos entre los diversos estudios presentaban resultados con poca disparidad.

A partir de estos datos, se estableció una curva ROC cuyo área bajo la curva (ABC) fue de 0,95 (IC 95%: 0,93-0,97). Los resultados obtenidos en el estudio ratificaron la utilidad diagnóstica de esta técnica e incluso propusieron la corticoterapia precoz como medida terapéutica de acuerdo con el criterio de actividad de la enfermedad basada la captación precoz de gadolinio.

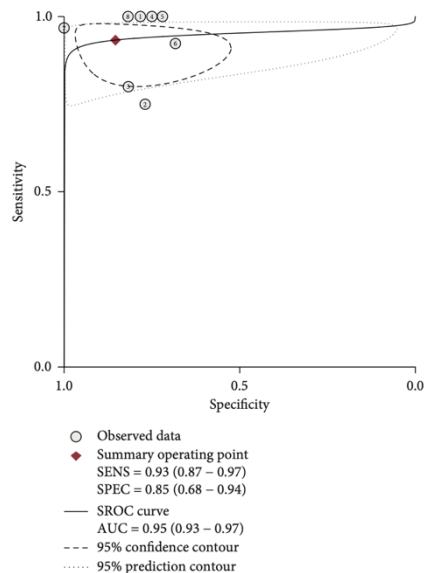


Figura 7. Curva SROC propuesta por Zhang *et al.* [23] con estimación de ABC de 0,95

C Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones es una técnica moderna de medicina nuclear. Consiste en la elaboración de una imagen obtenida a partir de la captación y utilización periférica de diversos análogos de moléculas con actividad biológica en diferentes localizaciones del organismo. Una de estas moléculas es la ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), un análogo sintético de la glucosa que aumenta su captación en áreas con actividad metabólica elevada, generalmente, en el contexto de enfermedades inflamatorias o neoplásicas.

En el caso de la SC, la infiltración granulomatosa macrofágica es el sustento de la captación de ^{18}F -FDG y por ello, se ha establecido como una prueba útil en el diagnóstico de esta entidad.

En el año 2012 Youssef *et al.* [26] realizaron una revisión sistemática acompañada de un metanálisis en la que se evaluaron 7 estudios con un total de 164 pacientes ya diagnosticados de sarcoidosis sistémica, con diagnóstico de SC acorde a los criterios de las guías publicadas por el MHLW o, con alto grado de sospecha diagnóstica. Se estimó que, en la población seleccionada, la prevalencia de SC era del 50%.

A partir de esta muestra y de acuerdo con los resultados obtenidos en los diferentes estudios se estimaron las tasas de **sensibilidad** y **especificidad**, obteniéndose resultados del 85% (IC 95%: 79-96) y 78% (IC 95%: 68-86) respectivamente. La heterogeneidad entre los resultados de los diversos estudios fue estadísticamente significativa sólo en cuanto a la especificidad estimada. A estos datos los complementaba una razón de verosimilitud positiva que alcanzó e 4,1 con significación estadística (IC 95%: 1,7-10).

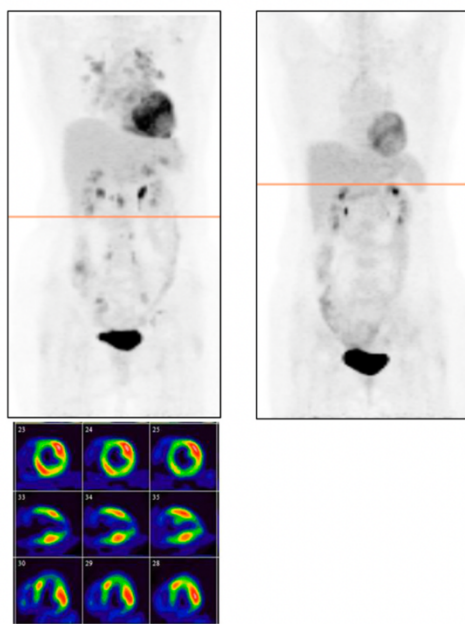


Figura 8. PET con ^{18}F -FDG que muestra intensa captación a nivel pulmonar y de los ganglios hiliares bilaterales (arriba izquierda). Captación multifocal extensa observada en eje corto y vertical cardíaco compatible con infiltración granulomatosa por SC (abajo). Descenso de la captación inicial a nivel miocárdico, pulmonar e hilar tras instauración de 2 meses de tratamiento con prednisona 30 mg/día (arriba derecha) [26].

Todos estos datos ponen en evidencia al PET como una prueba útil para el diagnóstico de la SC y, de manera más notoria en el despistaje de la misma gracias los altos índices de sensibilidad que ofrece. A pesar de ello, el alto coste de esta técnica sumado a la necesidad de personal entrenado en su realización hace que el uso del PET de manera rutinaria sea una cuestión compleja en el contexto actual.

Las altas tasas de sensibilidad además podrían abrir una ventana a su uso también como predictor de respuesta terapéutica a la terapia esteroidea y biológica. En varias publicaciones se recomienda la realización de estudios de coste-eficiencia a este respecto.

3 Otras técnicas

A pesar de que los criterios clínicos y las técnicas de imagen copan actualmente los criterios diagnóstico de la SC, al igual que se estableció la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como un marcador de sarcoidosis pulmonar en muchas publicaciones, se ha intentado establecer otros marcadores bioquímicos para apoyo diagnóstico en la SC.

Uno de los estudios más innovadores a este respecto fue publicado por Kiko *et al.* [27] en 2018. En este estudio se seleccionaron 172 pacientes diagnosticados de sarcoidosis y se evaluaron las diferencias obtenidas de 4 biomarcadores entre dichos pacientes diferenciando entre aquellos que tenían afectación cardíaca ($n = 49$) y aquellos que no ($n = 123$). Asimismo, dentro del grupo de pacientes con SC se hizo una distinción entre aquellos que tenían SCA ($n = 19$) y aquellos en los que la afectación cardíaca era precedida de afectación sistémica ($n = 30$).

Los biomarcadores empleados fueron 4 péptidos: la ECA, el BNP, el sIL-2R y la cTnI. Diversos estudios habían evaluado previamente la utilidad de estos marcadores como potenciales usos en el diagnóstico y en la predicción pronóstica. No obstante, en este estudio se dio un paso más valorando la utilidad de cada uno por separado y su utilidad según el contexto de la enfermedad.

En cuanto al **BNP**, las cifras halladas en pacientes con SC fueron significativamente mayores que en aquellos con sarcoidosis sin afectación cardíaca (278,5 pg/mL de media en el primer grupo vs 21,8 pg/mL en el segundo). Habiendo determinado esto, se estableció un punto de corte a nivel analítico de 40 pg/mL que determinó una sensibilidad del 85,4% y una especificidad del 68,1% para la filiación de aquellos pacientes con sarcoidosis que presentaban afectación miocárdica. No obstante, dentro de este grupo, no se encontraron diferencias significativas entre aquellos que presentaban cardiopatía por sarcoidosis secundaria y aquellos casos de SCA. Asimismo, el BNP también se mostró útil como predictor de insuficiencia cardíaca en este grupo de pacientes (HR:7.841, p=0,008).

En este estudio también se evaluaron estos marcadores como potenciales predictores de “arritmias fatales”. Este concepto se definió dentro del protocolo del estudio como fibrilaciones ventriculares y/o taquicardias ventriculares sostenidas documentadas a través de registro electrocardiográfico externo u obtenido directamente de los dispositivos implantados en el paciente. De los 4 marcadores evaluados, sólo la **cTnI** evidenció unos datos significativos a este respecto al clasificar a los pacientes por el principal factor de confusión evidenciado en este análisis: la FEVI. La elevación de la cTnI mostró un HR de 2.348 con una p = 0,006 (significativa) para la predicción de arritmias fatales.

Es importante destacar que en el caso de la ECA y del sIL-2R no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes afectados de SC y los que no, por lo que no se definen como útiles ni en el cribado ni en el diagnóstico de la afectación cardíaca.

En relación con el uso de estos marcadores en el devenir de la SC se han publicado otros estudios entre los que cabe destacar también el trabajo de Kandolin *et al.* [28] y el de Baba *et al.* [29] en los que pusieron de manifiesto el uso de la troponina de alta sensibilidad como un predictor de respuesta favorable al tratamiento esteroideo en comparación con el BNP que permanecía en cifras elevadas.

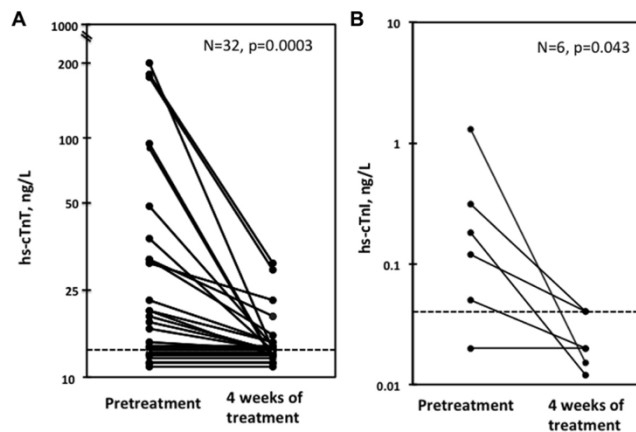


Figura 9. Descenso en las concentraciones séricas de hs-cTnT (A) y hs-cTnI en los 48 pacientes estudiados en la publicación de Kandolin *et al.* tras 4 semanas de corticoterapia [28]

III. Tratamiento

El tratamiento de la SC es un tema controvertido en la actualidad. La decisión de tratar o no tratar al paciente farmacológicamente se establece por convenio general sobre todo en base a la estabilidad clínica y a la actividad de la enfermedad (enfermedad inflamatoria activa demostrada en la RM o en el PET).

1 Corticoterapia

A todos los efectos, el tratamiento con corticoides, habitualmente con prednisona, ha sido la base del arsenal terapéutico de manera clásica para la sarcoidosis. En el caso de la sarcoidosis cardíaca, la decisión de usar este tipo de fármacos fue inicialmente unánime, pero las nuevas publicaciones han puesto de manifiesto principalmente dos situaciones clínicas que debemos distinguir para valorar si debemos iniciar el tratamiento o no.

A nivel clínico, la SC suele debutar principalmente con dos manifestaciones arritmogénicas: los bloqueos aurículo-ventriculares (BAV) y la taquicardia ventricular (TV). Esta diferencia en la presentación ha sido estudiada en varias publicaciones y se ha llegado a postular que son manifestaciones clínicas de diferentes estadios en la patocronia de la enfermedad. A este respecto Banba *et al.* [30] estudiaron pacientes con estas dos formas clínicas con técnicas de imagen (gammagrafía con Galio) evidenciando diferencias significativas en la captación miocárdica a favor de los pacientes con BAV.

Estos hechos permiten formular una teoría que correlaciona la fisiopatología de la enfermedad con sus manifestaciones clínicas: la actividad inflamatoria a nivel miocárdico genera una alteración a nivel del seno aurículo-ventricular que se traduce clínicamente en un BAV.

Esta hipótesis ha sido respaldada por otras publicaciones recientes como la de Orii *et al.* [31] en 2015. En este estudio se realizaron estudios de imagen de PET con ¹⁸FDG y RMN comparando las mismas entre enfermos con clínica de BAV y sin dicha clínica (BAV y nBAV). Se establecieron como patológicas aquellas respuestas que incluían: captación metabólica en el PET, hiperdensidad en las secuencias reforzadas en T2 en la RMN² y, la aparición de realce tardío (captación tardía del contraste por parte del miocardio) como evidencia de fibrosis/ cicatriz miocárdica.

Los resultados de este estudio demostraron con significación estadística que existían diferencias evidentes en los patrones correspondientes a inflamación activa miocárdica (PET y RMN en T2) entre aquellos pacientes con clínica de BAV y aquellos que no. El realce tardío también mostró diferencias significativas, pudiendo interpretarse dicha situación como el inicio del proceso de fibrosis subsecuente a la inflamación aún activa en estos pacientes.

² La secuencia de RMN reforzada en T2 muestra elevada densidad en las zonas donde existe aumento de agua. En este contexto, el agua representa el edema inflamatorio producido por el granuloma metabólicamente activo.

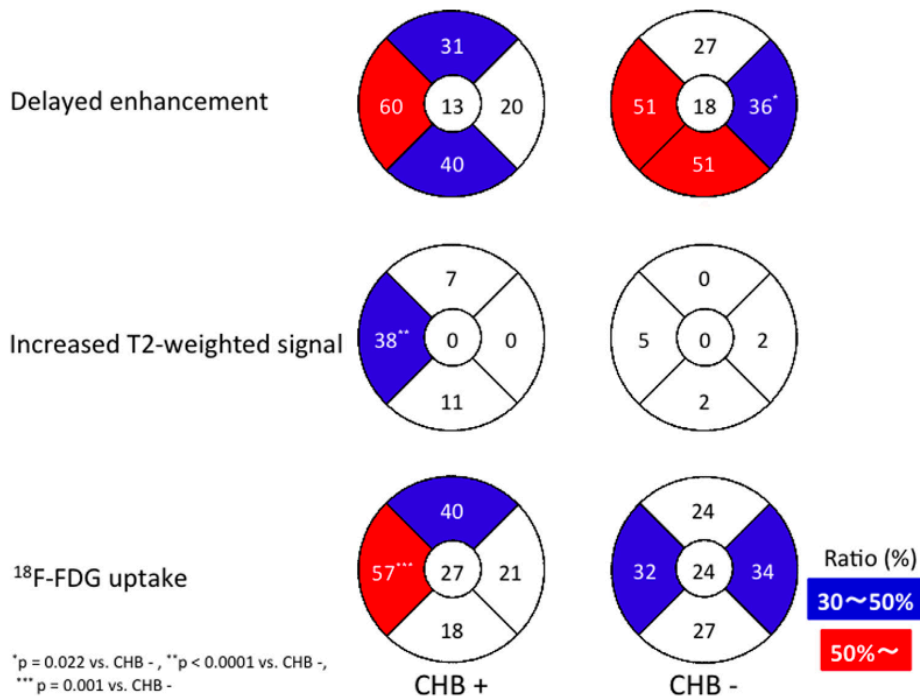


Figura 10. Mapeo miocárdico comparativo entre pacientes con bloqueo AV completo y sin bloqueo AV en las diferentes técnicas de imagen estudiadas [31].

Las conclusiones extraídas por estos estudios son de gran importancia ya que nos permiten entender las circunstancias en las que el uso de los corticoides tendría más cabida a nivel terapéutico. Los corticoides son drogas con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, pero con una casi nula actividad antifibrótica. Es por ello, que el momento óptimo para su empleo en el contexto de la SC será en aquellos casos que se presenten con BAV, es decir, aquellos que muestren una actividad inflamatoria presente a nivel miocárdico.

En el año 2012, Sadek *et al.* [32] realizaron una revisión sistemática de aquellas publicaciones en las que se analizaba el tratamiento de pacientes con SC con corticoterapia en torno a 4 variantes diferentes: recuperación del BAV, mejoría de la FEVI, mejoría en el cambio de las arritmias ventriculares y mortalidad.

Los resultados mostraron mejoría en todos los aspectos en el grupo con corticoterapia, destacando el subgrupo de estudio del bloqueo AV en el que el 47% de los pacientes mejoraron, con respecto a ningún paciente del grupo control en el que no hubo ningún tratamiento. Esta cifra coincide con los valores expuestos en otras publicaciones en los que se estima un porcentaje de mejoría cercano al 50%.

Es importante destacar también, que la FEVI, en el grupo tratado, mejoró o se mantuvo constante en todos los pacientes, mientras que en el grupo control disminuyó en el 84,6% (11/13). En la discusión de este artículo se hace especial mención a este hecho

haciendo énfasis en que en ningún caso la corticoterapia afectó negativamente a aquellos pacientes con FEVI normal. Se documenta que “mejoró la función en aquellos casos con deterioro leve-moderado FEVI, pero no hubo mejoría en aquellos con afectación sistólica gravemente deteriorada”.

En cuanto a las arritmias ventriculares, a pesar de la mejoría general de los pacientes, la baja cohorte estudiada y la posible interposición de la inflamación en el proceso de cicatrización como eje fisiopatológico de la taquicardia ventricular, genera confusión en el estudio. Por ello, conclusiones que pudiesen postular un beneficio claro en este contexto son pobremente valorables, además de ir en contra de las bases fisiopatológicas propuestas en la mayoría de las publicaciones.

Una vez caracterizados aquellos pacientes en los que el uso de la corticoterapia es de mayor eficacia, la literatura publicada nos da una estimación de lo que podemos esperar en el desarrollo de estos enfermos con tratamiento. Como ya se ha mencionado, la tasa de remisión del BAV es de aproximadamente, el 50%. Cifras similares a estas fueron publicados en el estudio de Yazaki *et al.* [33], en el que se cuantificaron una mejoría de 7 de los 15 pacientes estudiados o en el de Orii *et al.* [32] con un 60% de respuestas, de las cuales, la mitad sufrieron recaídas a lo largo de un seguimiento de 26 ± 6 meses de media. En estas publicaciones la mitad de las recuperaciones del normofuncionamiento auriculo-ventricular se desarrollaron en la primera semana [33] o bien, en su totalidad, en el primer trimestre tras el inicio del tratamiento [31].

En cuanto a los fallos en la eficacia del tratamiento se ha reportado un factor que genera interferencias en la eficacia de los corticoides: el grosor del septo interventricular. En el estudio de Orii *et al.* [32] se evidenció que un 20% de los pacientes no respondedores a la terapia corticoidea seguían manteniendo una captación positiva en el PET con ^{18}F FDG. En estos pacientes se evidenció un adelgazamiento del septo interventricular por lo que establecieron la hipótesis de que, debido a la inflamación crónica y la necrosis-fibrosis subsiguiente del tejido miocárdico, la conducción a nivel del nodo auriculo-ventricular se veía afectada de manera irreversible y el adelgazamiento y la cicatriz producida en esta zona dificultaba el efecto antiinflamatorio de los corticoides. Para probar dicha teoría se comprobó el grosor del septo interventricular de los pacientes respondedores a la terapia corticoidea, viendo que todos ellos habían mantenido el grosor del mismo. Se reportaba tras estos datos en la discusión de este artículo que: “la preservación del grosor miocárdico regional era necesaria para la que la corticoterapia fuese exitosa en la disfunción del nodo auriculo-ventricular”.

Una de las dudas más recurrentes en el contexto del tratamiento de la SC es la posología de los corticoides y su posible desescalada durante el seguimiento de la enfermedad. Los estudios publicados por Yazaki *et al.* [33] incluyeron a 75 pacientes que fueron clasificados según la dosificación de prednisona tras el diagnóstico y en dos grupos. El primer grupo fue tratado con dosis altas, definidas como aquellas mayores o iguales a 40 mg/día (media de 54 ± 9 mg/día), mientras que, el segundo grupo incluyó a aquellos pacientes tratados con dosis menores o iguales a 30 mg/día (media de 29 ± 9 mg/día). Tras el episodio agudo se realizó una desescalada progresiva en la dosis hasta alcanzar dosis de mantenimiento de entre 5-15 mg/día. En este contexto, se realizó un análisis de supervivencia que demostró que a largo plazo la mayor dosificación inicial no ejercía

efectos en el pronóstico de mortalidad a largo plazo. Es por ello, que en el contexto actual sería importante realizar más estudios al respecto, pero el análisis del beneficio-riesgo en lo que se refiere a la literatura actualmente publicada se inclina a favor de dosis iniciales menores con un decalaje progresivo.

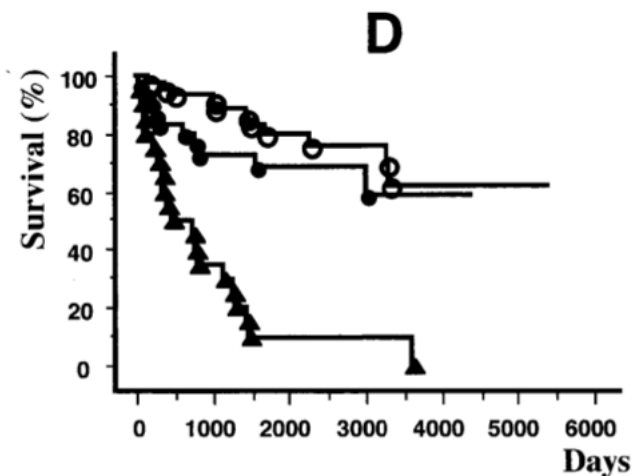


Figura 11. Comparación entre las curvas de supervivencia de aquellos pacientes no tratados (triángulo negro) y aquellos tratados con dosis altas (círculo blanco) y bajas (círculo negro) de prednisona [33].

En cuanto al mantenimiento de esta terapia de manera indefinida, Nagai *et al.* [34] estudiaron la comparación entre mortalidad y cambios en la FEVI entre dos grupos de pacientes tras un seguimiento de 9.9 años: una cohorte tratada de manera continua con prednisolona y una cohorte en la que se hizo una discontinuación del tratamiento tras aparecer cierta mejoría clínica. En ambos grupos se empleó una dosis inicial de 30 mg/día y una dosis de mantenimiento de entre 5 y 10 mg/día hasta el cese de la misma en el segundo grupo de estudio.

En lo referente a la mortalidad, en el grupo en el que la corticoterapia se mantuvo, hubo un 12,2% (el 50% por muerte súbita de origen cardíaco³ y el 50% restante debido a fallo cardíaco). En comparación, la discontinuación de la terapia hizo que en el segundo grupo la tasa de mortalidad se elevase hasta el 41,7% (60% por fallo cardíaco y el 40% por muerte súbita de origen cardíaco). Asimismo, el análisis de supervivencia obtenido por las curvas de Kaplan-Meier reveló una diferencia estadísticamente significativa a favor del mantenimiento de la corticoterapia en comparación con su discontinuación.

El análisis llevado a cabo en relación a la variable de modificación de la FEVI ratificó además las conclusiones anteriores viéndose un mayor descenso en la FEVI en el grupo en el que se realizó discontinuación del tratamiento. (-23.1 ± 11.9 vs $+5.9 \pm 5.4\%$, $p = 0,037$). En esta segunda cohorte de pacientes incluso se realizó una gráfica de seguimiento de la función ventricular, viéndose como había una mejoría en el seguimiento

³ La muerte súbita cardíaca en este contexto es muy probablemente debido a arritmias ventriculares.

durante la terapia de mantenimiento y que, tras el cese terapéutico, la función sistólica decaía por debajo de las cifras que se tenían antes del comienzo de la corticoterapia. En este estudio la FEVI media de los pacientes era del 36% y en todos los tratados se produjo una mejoría o mantenimiento de esta. No obstante, debe tenerse en cuenta, en concordancia con lo descrito en otras publicaciones, que cuando la FEVI de partida se encuentra por debajo del 30% las mejorías descritas son escasas debido a que el remodelamiento del ventrículo izquierdo se encuentra ya en fases avanzadas.

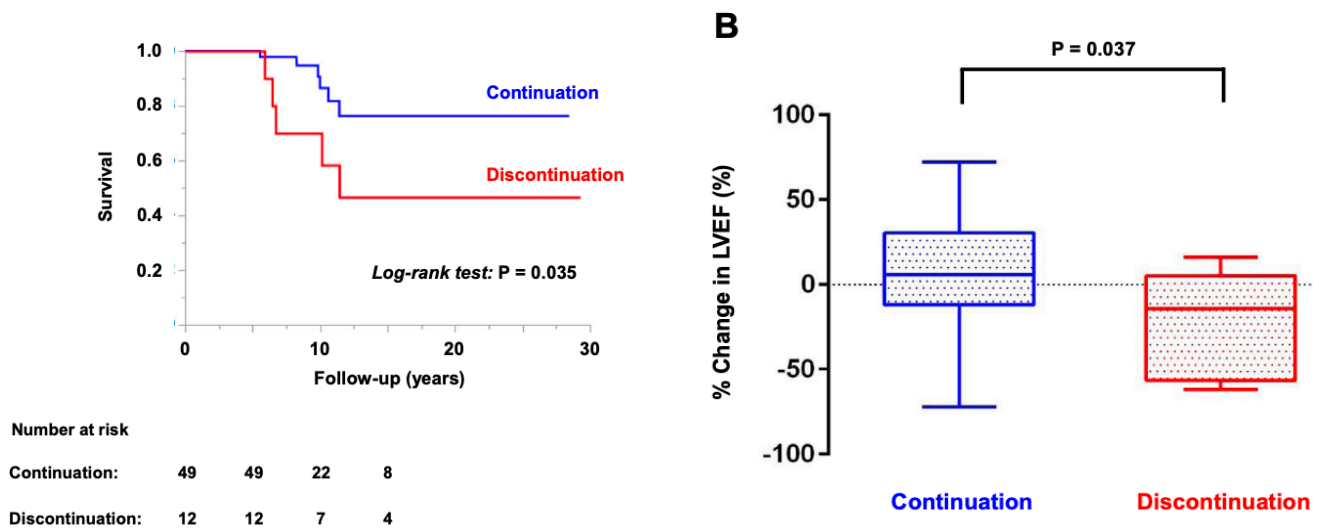


Figura 12. Comparación en la supervivencia de los pacientes tratados con corticoterapia de manera continua vs aquellos con discontinuación en el tratamiento (izquierda). Comparación en el porcentaje de cambio de la FEVI durante el seguimiento en ambos grupos [34].

Por todo lo citado, la terapia con corticoides constituye la herramienta farmacológica fundamental en el arsenal terapéutico de la SC. La literatura apoya asimismo su uso preferente en los casos en los que la clínica de debut sea debido a bloqueo de conducción del nodo AV, así como a una dosis inicial baja (< 30 mg/día de prednisona con un decalaje posterior) y de manera ininterrumpida. Esta combinación de indicaciones ha demostrado una mejoría estadística tanto en la mejoría clínica, como en la FEVI y de manera global, en la mortalidad de estos pacientes.

2 Inmunosupresores

De igual manera que en el caso de la sarcoidosis pulmonar, los fármacos inmunosupresores como el metotrexate, la azarioprina o la ciclofosfamida se encuentran en una 2ª línea de tratamiento en la sarcoidosis cardíaca.

Su valor sobreañadido al uso de la corticoterapia de larga duración como fármacos reductores de la dosis de prednisona y, por tanto, de los efectos adversos asociados a la misma, ha sido descrito en varias publicaciones. Ballul *et al.* [35] realizaron un estudio

en el que compararon las recaídas entre un grupo con tratamiento único con corticoides y otro en asociación a fármacos inmunosupresores (siendo el más empleado el metotrexate) en pacientes con SC sintomática ya desde el diagnóstico de la enfermedad. En conjunto, un 36,1% de los pacientes sufrieron recaídas, pero estas fueron significativamente mayores en el grupo tratado con una terapia combinada de corticoides e inmunosupresores ($p = 0,048$). De igual manera, del total de los pacientes que cursaron recaídas, la severidad de estas fue predominantemente mayor en el grupo que cursaba monoterapia con prednisona.

Este aumento en la mortalidad viene asociado al remodelamiento ventricular progresivo, que parece ser de menor calibre en las terapias combinadas. La FEVI, los marcadores de disfunción ventricular (NT-proBNP) o el cambio en el índice cardíaco-torácico también han demostrado tener, con significación estadística, mejores resultados en aquellos pacientes en los que la terapia de mantenimiento incorpora metotrexate [36]. En el citado estudio se hace un seguimiento de las variables mencionadas evidenciando que las 3 variables comentadas muestran diferencias entre ambos grupos a favor del grupo tratado con dosis de 5-15 mg/día de prednisona y 6 mg/semana de metotrexate sin efectos adversos de gravedad en relación con dicha dosis de inmunosupresión⁴.

En el caso de la FEVI es importante comentar que la mejoría en el grupo de pacientes tratados con metotrexate se produjo gradualmente hasta alcanzar una significación estadística comparado con el grupo de la monoterapia a los 3 años desde el inicio del tratamiento. A partir de dicho momento, en el seguimiento se produjo un descenso gradual que puede estar en correlación con el fallo irreversible de la función ventricular. No obstante, las limitadas cohortes de estudio hacen probable que dichos datos no representen la realidad clínica con fehaciencia.

	CS alone	CS+MTX	p value
No. of cases	7	10	
0**	955.5 ± 551.9*	621.4 ± 444.9	0.158
1	649.1 ± 489.4	342.7 ± 268.9	0.107
3	1,865.4 ± 1,689.8	373.5 ± 296.0	0.008
5	2,839.5 ± 3,953.3	494.5 ± 609.8	0.039

Figura 13. Comparación en las cifras de NT-proBNP en el seguimiento a 1,3 y 5 años entre el grupo tratado sólo con corticoides y aquellos tratados con corticoides + metotrexate [36].

⁴ En otras publicaciones se ha descrito que con dosis mayores podría llegar a haber efectos adversos potencialmente graves hasta en un 10% de los pacientes tras más de 2 años de terapia.

Por tanto, teniendo en cuenta la literatura actual, se recomendaría la adicción a la terapia con prednisona pequeñas dosis de metotrexate de manera semanal como terapia reductora de corticoides y, además, con un probable efecto en la morbimortalidad de la enfermedad a largo plazo. Es importante destacar que, en los estudios mentados, la terapia con metotrexate se acompaña siempre de suplementación con ácido fólico para evitar efectos indeseables, principalmente de origen hematológico.

3 Terapia biológica

De igual manera que en la sarcoidosis sistémica, la terapia biológica se ha postulado como la tercera línea de tratamiento en la sarcoidosis cardíaca. La literatura al respecto es, como es de esperar, mucho más limitada principalmente por el reducido número de casos que pueden llegar a requerir estas líneas de tratamiento, teniendo en cuenta las cifras globales de esta entidad. Además, los casos que llegan a tener una larga evolución de la enfermedad a pesar del tratamiento previo suelen llegar a un punto en el que la función cardíaca ha decaído gravemente y, en este punto, ciertos fármacos de este grupo pueden generar más desventajas que una oportunidad terapéutica. Es por todo esto que, a pesar de su posible ventaja en el ámbito de las arritmias o del decalaje en la prescripción de corticoides, la ventaja en su uso no está totalmente clarificada.

A este respecto Harper *et al.* [37] realizaron uno de los pocos estudios publicados en los últimos años en los que analizaban la acción del infliximab (fármaco con acción anti-TNF) en pacientes con SC tratados con dosis moderadas de corticoides y agentes inmunosupresores en los que seguía habiendo manifestaciones clínicas arrítmicas o relacionadas con el fallo cardíaco.

Los resultados de este estudio arrojaron que el 66,66% de los pacientes mejoraron en al menos una de las tres categorías que analizaba el estudio (arritmias, función ventricular o descenso en las necesidades de corticoides) sin haber empeorado las restantes. Las cifras globales, en conjunto, mostraron un descenso significativo en el uso de esteroides ($p < 0,01$) y en las extrasístoles ventriculares ($p < 0,05$). A mayores, se extrajo una clara tendencia, aunque sin significación estadística (posiblemente por las limitaciones de tamaño del estudio), a la mejoría de las taquicardias ventriculares ($p < 0,07$).

Todos estos datos apoyaron durante el estudio el uso de infliximab como un fármaco a considerar en los pacientes con SC. No obstante, a pesar de que, de manera conjunta, no hubo empeoramiento global de la FEVI en estos pacientes, sí que hubo casos aislados que, en conjunto con las reacciones adversas documentadas⁵ (hasta un 17%), hacen que debamos tener precaución en el uso de esta terapia y reservarla, como se viene haciendo para casos avanzados y situaciones terapéuticamente resistentes.

En la actualidad se están realizando estudios con otras moléculas como el Anakinra (inhibidor de IL-1) para vislumbrar su posible uso en la SC [38]. Sin embargo, como se viene comentando, el limitado número de pacientes y la existencia de líneas de tratamiento previas a esta, son elementos limitantes en la publicación de esta literatura.

⁵ La mayoría de estas reacciones adversas fueron infecciones.

IV. Casos clínicos

1 Objetivos

- Ilustrar la complejidad diagnóstica y terapéutica que genera la sospecha de sarcoidosis cardíaca en un servicio de cardiología en la práctica clínica diaria.
- Proponer un correcto uso y describir las incertidumbres que aparecen en cuanto al uso de técnicas de imagen y su correlación clínica en el proceso diagnóstico.
- Realizar una propuesta de directrices para el correcto manejo terapéutico de estos pacientes.

2 Pacientes y métodos

2.1 Pacientes

Se ha diseñado un estudio observacional prospectivo, en el que se han incluido consecutivamente todos los pacientes enviados a la Consulta de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, con la sospecha clínica de sarcoidosis cardíaca. El periodo de estudio abarcó desde el 31 de enero de 2014 hasta el 31 de enero de 2023. En cada paciente se evaluó la presencia o ausencia de sarcoidosis sistémica y las pruebas de imagen cardíaca convenientes, todo ello de acuerdo con el protocolo que más adelante se detalla.

Consulta de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología (ESIP):

Consulta específica del Servicio de Medicina Interna donde se reciben pacientes derivados de las áreas de hospitalización y consultas externas del propio Servicio, así como de otros Servicios del Hospital: Dermatología, Hematología, Neurología, Cardiología, Digestivo, Cirugía Vascular, Neumología, Oncología, etc. Prácticamente todos los pacientes diagnosticados de Sarcoidosis en estos servicios son remitidos a nuestra consulta para realizar una valoración de afectación sistémica. También se reciben interconsultas de Servicios como Cardiología para un abordaje compartido de pacientes complejos entre los que figuran, desde las fechas apuntadas, todos aquellos en los que se planteó la posibilidad diagnóstica de Sarcoidosis Cardíaca.

Protocolo de estudio de la sospecha de Sarcoidosis Cardíaca:

Siempre que se pudo se realizó una historia clínica detallada, con revisión minuciosa de los antecedentes personales y estudios radiológicos previos, así como una exploración física minuciosa con especial atención a la presencia de lesiones cutáneas y adenopatías. A todos los pacientes se les solicitó un estudio analítico completo que incluyó determinación de la ECA sérica y calciuria en orina de 24h. De manera sistemática se realizó test de tuberculina (PPD Mantoux) y revisión oftalmológica buscando lesiones de uveítis activa o pasada. En cuanto a las técnicas de imagen para sarcoidosis sistémica se solicitó TC de tórax (habitualmente la radiografía de tórax ya se había realizado en urgencias). Cuando el resultado de alguno de estos estudios mostró datos sugestivos se

programó la toma de muestras de tejido: ganglionar por broncoscopia, hepática, adenopatías periféricas por BAG o cutánea.

En cuanto a los estudios cardiológicos específicos para establecer el diagnóstico de SC se realizó electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, Cardio-RM y PET-TC que está disponible para la práctica diaria en nuestro centro.

En todos los enfermos incluidos en el estudio se recogió el diagnóstico final (SC probable, posible o no SC), los tratamientos farmacológicos empleados (específicamente si se les administraron inmunosupresores o no) y los tratamientos cardiológicos instrumentales específicos.

En todos los casos se realizó seguimiento clínico prolongado compartido en la consulta ESIP⁶ y la de Cardiología.

2.2 Definiciones

- **Sarcoidosis sistémica:** dado que ninguna prueba permite realizar el diagnóstico definitivo de sarcoidosis, consideramos que un paciente tenía sarcoidosis cuando se documentó inflamación granulomatosa no necrotizante en una o más muestras tisulares junto con sintomatología compatible y hallazgos radiológicos sugestivos de la enfermedad. Además, en todos los casos es preciso realizar exclusión de otras enfermedades granulomatosas que puedan explicar los hallazgos mencionados previamente.
- **Sarcoidosis cardíaca (SC):** afectación cardíaca objetivable mediante la clínica, el trazado electrocardiográfico o las pruebas de imagen derivado del proceso de sarcoidosis sistémica.
- **Sarcoidosis cardíaca aislada (SCA):** afección cardíaca histológicamente compatible con proceso granulomatoso de origen sarcoidótico que se expresa sin coexistir con cualquier otra manifestación sistémica de sarcoidosis.

Criterios diagnósticos [7]

- **Diagnóstico definitivo** (100% de posibilidad diagnóstica): obtención de evidencia histológica de granulomas epitelioides no necrotizantes en una muestra de tejido miocárdico mediante biopsia endomiocárdica.
- **Diagnóstico probable⁷** ($\geq 50\%$ de posibilidad diagnóstica): debe incluir.
 - Evidencia histológica de sarcoidosis extra cardíaca.

⁶ Son excepciones los casos clínicos 5 y 6. El caso 6 por considerarse no subsidiaria de patología que requiriese seguimiento por parte del Servicio de Medicina Interna y el 5 por éxitus.

⁷ El “diagnóstico probable” se acepta en la actualidad como adecuado para establecer el diagnóstico.

- Uno o más de los siguientes
 - Miocardiopatía que responda a corticoides +/- inmunosupresores.
 - FEVI < 40% de causa desconocida.
 - Taquicardia ventricular de causa desconocida.
 - BAV de grado 2 Mobitz 2, o completo de causa desconocida.
 - Captación parcheada miocárdica en la imagen de PET compatible.
 - Realce tardío de gadolinio en la imagen de RMN cardíaca.
 - Captación de gadolinio en la imagen de RMN cardíaca compatible.
- Otras causas de las citadas manifestaciones cardíacas han sido excluidas.
- **Diagnóstico posible:** aquellos casos en los que el contexto clínico, el trazado electrocardiográfico o las pruebas de imagen muestren características compatibles o sugestivas de sarcoidosis sin que haya podido objetivarse dicha enfermedad de manera histológica en alguna localización.

2.3 Revisión de los estudios de autopsias

Dado que la SC puede ser causa de muerte súbita en pacientes con o sin sarcoidosis conocida, con la finalidad de evaluar la prevalencia de SC asintomática en pacientes con sarcoidosis, se revisaron todos los estudios de autopsia realizados en nuestro hospital en pacientes adultos desde el año 2000 hasta el 31 de enero de 2023.

2.4 Aspectos éticos

En conformidad con lo recogido en la Declaración de Helsinki sobre las investigaciones biomédicas en seres humanos y de conformidad con la ley de protección de datos (10/2018), todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio y accedieron a que sus datos clínicos fueran incluidos, de forma anonimizada, en la base de datos.

2.5 Estudio estadístico

Dado que se trata de un estudio observacional las variables cuantitativas se han recogido como media aritmética y rango de valores. Las variables cualitativas se indicarán de manera individualizada y específica de acuerdo con el caso clínico comentado.

3 Resultados

En 9 años se diagnosticaron en la consulta ESIP 126 sarcoidosis sistémicas con biopsia y/o clínica y radiología compatibles.

En ese mismo periodo de tiempo se estudiaron en esa Consulta Específica de Medicina Interna 6 pacientes (5%) remitidos desde Cardiología en los que existía alta sospecha de sarcoidosis cardiaca y se solicitaba evaluación diagnóstica.

A continuación, se describen los datos clínicos, analíticos, radiológicos y diagnóstico final tras aplicar el protocolo de estudio. También se comentan los diferentes tratamientos aplicados a su enfermedad de base y las incertidumbres diagnósticas y de tratamiento que suscitó cada uno de ellos

3.1 Caso clínico 1

Varón de 82 años que acudió en septiembre de 2016 al Servicio de Urgencias por dolor torácico que se modificaba con los movimientos torácicos. El paciente presentaba antecedentes personales de insuficiencia cardíaca en el contexto de una miocardiopatía dilatada no isquémica e insuficiencia renal crónica. El ECG evidenció un bloqueo de rama izquierda. En este contexto se realizó el diagnóstico de pericarditis aguda y se pauta medicación antiinflamatoria.

Tres días después acude nuevamente al Servicio de Urgencias con persistencia de la clínica descrita anteriormente y una agudización de su insuficiencia renal. En este caso, el paciente cursa ingreso en Medicina Interna y debido a las características de refractariedad de su pericarditis, se procede al estudio de sarcoidosis.

Se solicitó una analítica con la ECA, un PET y una RMN. El PET se informó con el resultado de captación pericárdica sin objetivarse a mayores depósitos sugestivos de SC. Por su parte, la RMN mostró una imagen descrita como SUGESTIVA de SC. Se evidenció la presencia de edema miocárdico, así como un realce tardío subepicárdico lateral. A todo esto, acompañaba un derrame pericárdico.

Tras los presentes resultados y el alta, después de la estabilización clínica del paciente, se citó al paciente un mes después en Consulta de Medicina Interna. El paciente se encontraba asintomático desde el punto de vista cardíaco a pesar de describir clínica de claudicación en miembros inferiores. Viendo la estabilidad clínica del paciente, se realizó un seguimiento de este ante la posibilidad de cambios clínicos reseñables. No obstante, tras un seguimiento de 4 años se mantuvo una adecuada tolerancia clínica sin ningún tratamiento orientado a la SC.

Un año antes del alta se realizó una RMN para valorar el estado del miocárdico. El informe ratificó focos de fibrosis en el segmento anteroseptal basal evidenciables con realce tardío. Sin embargo, la distribución de estos focos se describió como NO SUGESTIVA de SC.

Tras todo el proceso diagnóstico, el caso, de acuerdo con los criterios actuales sólo puede ser considerado como caso posible o sospecha, pero no probable SC al carecer de diagnóstico histológico en alguna localización. Desde el punto de vista del servicio se desestimó como caso de SC, considerándose un caso de perimicarditis idiopática. El seguimiento del paciente concluyó por parte del Servicio de Medicina Interna en 2021, estando el paciente asintomático a nivel cardíaco.

3.2 Caso clínico 2

Varón de 62 años que acudió al Servicio de Urgencias en febrero de 2022 con clínica de dolor centrotorácico opresivo, disnea y mareos ocasionales. En sus antecedentes personales destacaba un síndrome de Wolf-Parkinson-White que se intervino mediante ablación por radiofrecuencia 11 años antes.

Se realizó un ECG que mostró un BAV de 2º grado Mobitz 2 de tipo 2:1. La analítica mostró normalidad en las cifras de troponinas. Se procedió a la realización de un ecocardiograma que reveló una ligera insuficiencia mitral que no condicionaba deterioro de la FEVI (56%). La radiografía de tórax no mostraba alteraciones destacables.

En el contexto del BAV descrito, el paciente cursó ingreso en la UCI pendiente de la implantación de un DAI. Durante su estancia en la UCI, se realizó una RMN en busca de alteraciones que condicionasen la clínica arritmica, revelando la misma un realce tardío intramiocárdico grosero que afectaba al 50% del grosor basal. El informe lo caracterizó como un hallazgo inespecífico que podría estar en el contexto de SC, de una miocarditis pasada u otras patologías de origen familiar.

Debido a los hallazgos de la RMN se realizó una interconsulta al Servicio de Medicina Interna, desde el cual, se solicitó un PET que no mostró indicios de patología granulomatosa activa ni a nivel miocárdico, ni a nivel hilio-mediastínica.

Tras la implantación del DAI, se realizó seguimiento en la consulta de Medicina Interna en la que, tras realización de diversas serologías con resultado positivo, se realizó la prueba de Mantoux que evidenció una induración cutánea de 7 mm. Dichos hallazgos van en contra del diagnóstico de sarcoidosis debido a la anergia cutánea clásicamente descrita en esta patología. A nivel de los criterios establecidos en el estudio se considera un caso posible, pero desde el punto de vista de la praxis clínica, la positividad del Mantoux descarta razonablemente el diagnóstico.

En el seguimiento actual, el paciente se encuentra asintomático sin haber tomado ningún tratamiento corticoideo o inmunosupresor desde el inicio de la sospecha de SC.

3.3 Caso clínico 3

Mujer de 48 años que acudió al Servicio de Urgencias en el mes de febrero de 2019 relatando una historia de varios episodios presincoales y sincoales de instauración

progresiva. Había sido diagnosticada previamente de vértigo posicional paroxístico benigno y se encontraba a estudio y seguimiento periódico en los servicios de Otorrinolaringología y Neurología. Además de lo descrito, la paciente tenía una radiografía de tórax realizada 2 años antes del episodio descrito en la que se podían observar adenopatías hiliares bilaterales.

A su llegada a urgencias se estima una frecuencia cardíaca de 33 lpm, por lo que se decide realizar un ECG. El resultado del mismo mostró un BAV completo a 33 latidos por minuto con clínica presincope asociada. En esta situación, se realiza interconsulta e ingreso al Servicio de Cardiología donde se estabiliza a la paciente.

Durante el ingreso, se solicita una RMN en busca de alteraciones que justificasen el BAV, describiéndose en la misma un “realce tardío miocárdico posiblemente en relación a enfermedad granulomatosa”. En el informe de la prueba, se recomendaba además la realización de una TC de tórax y abdomen.



Figura 14. RMN de la paciente. Se observa un foco lineal de realce tardío en los segmentos basal y medio de la cara anterior

En la TC realizada se describieron incontables nódulos hipodensos subcentimétricos en hígado y más dudosos en bazo, planteándose con estos hallazgos un diagnóstico diferencial entre sarcoidosis y tuberculosis. Las adenopatías hiliares visualizadas en años previos habían desaparecido en la TC del ingreso. A raíz de los hallazgos hepáticos se decidió realizar una biopsia de las lesiones a este nivel. En este momento la GOT mostraba cifras normales y la GPT estaba ligeramente elevada (38 U/l). La BAG estudiada en el servicio de Anatomía Patológica mostró una “hepatitis granulomatosa no necrotizante con la aparición de ocasionales cuerpos asteroides en células gigantes multinucleadas”, compatible con el diagnóstico de sarcoidosis.

En este contexto se hace implante de DAI y se realiza una interconsulta al Servicio de Medicina Interna, donde se establece el diagnóstico de Probable Sarcoidosis Cardíaca. El seguimiento llevado a cabo tras el alta mostró una mejoría del ritmo cardíaco AV sin arritmias asociadas y con una FEVI del 56%. Se realizó un PET a finales del año 2019 que no mostró hallazgos sugestivos y dos espirometrías que no mostraron alteraciones en los patrones respiratorios.

Se considera como un caso de SC probable a nivel diagnóstico. Actualmente, continúa a seguimiento por la unidad con buen control sintomático y no ha recibido desde el diagnóstico ningún tratamiento corticoideo o inmunosupresor.

3.4 Caso clínico 4

Mujer de 53 años que desde el año 1998 ha sido seguida por el Servicio de Medicina Interna por múltiples antecedentes relacionados con la sarcoidosis. Se diagnosticó de esta entidad debido a hallazgos histopatológicos y radiológicos a nivel hepático y pulmonar respectivamente. Desde el año 1998 se encuentra a tratamiento con corticoterapia. En el año 1999 se detectan además alteraciones a nivel de la silla turca de la paciente que no se habían visualizado en estudios previos, emitiéndose el diagnóstico de silla turca parcialmente vacía (en probable relación con neurosarcoidosis). Asimismo, en el año 2001 se detecta una lesión cutánea a nivel del brazo que se biopsia y se pone en relación con su proceso de sarcoidosis.

En el año 2022 es además diagnosticada de una obstrucción crónica del conducto nasolacrimal con dacriocistitis crónica asociada a agudizaciones frecuentes, en probable contexto de dacriocistitis sarcoidótica.

Acude al Servicio de Urgencias en abril de 2022 derivada de su MAP por astenia y fatiga de mínimos esfuerzos de inicio brusco. El ECG practicado en urgencias mostró un ECG compatible con BAV de 2º grado Mobitz 2 alternante entre 2:1 y 3:1 a 46 lpm.

Ingresa en la Unidad Coronaria del Servicio de Cardiología donde se practica un ecocardiograma que muestra una FEVI estimada del 70% y se procede con la implantación de un DAI. Durante el ingreso se intenta realizar una RM o un PET que no se puede llevar finalmente a cabo debido a la clínica claustrofóbica que asocia la paciente. Asimismo, durante la estancia se realiza interconsulta al Servicio de Dermatología por lesiones cutáneas a nivel facial, braquial y pectoral que se diagnostican de lupus pernio y se hace interconsulta con el Servicio de Medicina Interna.

Vista en las consultas de Medicina Interna a finales de mayo y se diagnostica de Probable Sarcoidosis Cardíaca y se realiza un ajuste del tratamiento introduciendo hidroxiquina⁸ junto a la prednisona (dosis de 7,5 g/día). En el mes de agosto se solicita nueva interconsulta al Servicio de Dermatología que indica la presencia de sarcoidosis a

⁸ El uso de HCQ en esta paciente buscaba sobre todo la actuación sobre la clínica cutánea.

nivel de la cicatriz del DAI y en septiembre, el Servicio de Endocrinología informa de la existencia de una supresión suprarrenal en el contexto de la toma crónica de corticoides.

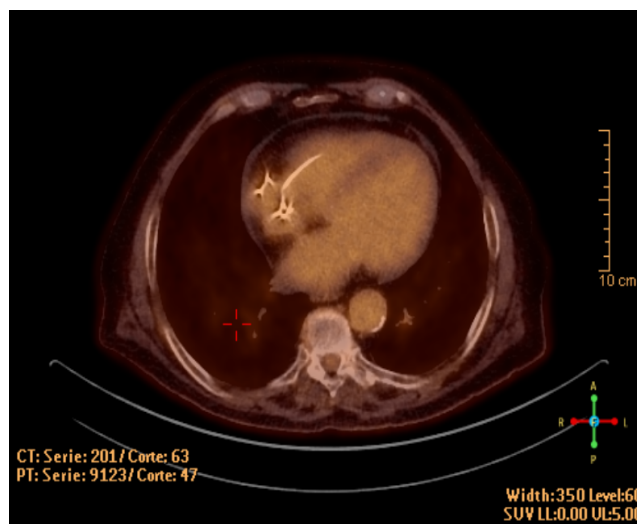
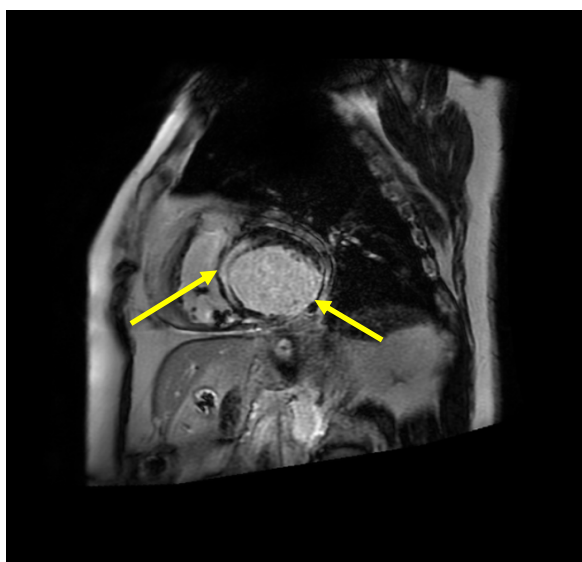
Actualmente se encuentra a seguimiento por la ESIP, con la misma pauta de tratamiento y buena tolerancia clínica. Como se viene citando, en esta paciente no se reúnen pruebas de imagen debido a su no tolerancia por clínica claustrofóbica.

3.5 Caso clínico 5

Varón de 75 años con antecedentes de MCPD no isquémica con FEVI deprimida desde el año 2012. El paciente tuvo varias reagudizaciones en este contexto de insuficiencia cardíaca (2014, dos en 2019...) siendo portador de un DAI-TRC (resincronizador cardíaco) tras los estudios pertinentes en el año 2015. Tratamiento optimizado desde el punto de vista de la insuficiencia cardíaca.

Acudió al Servicio de Urgencias en el mes de abril de 2023 con clínica de palpitations. El ECG mostró rachas de TV no sostenida, asociando inestabilidad hemodinámica. Tras la estabilización inicial, cursa ingreso en el Servicio de Cardiología donde sufre reiteradas crisis arrítmicas que requieren de ablación de los focos arritmogénicos ventriculares por parte de la Unidad de Electrofisiología Cardíaca.

Previo al episodio actual, el paciente había cursado una RM y un PET a finales del año 2022 en donde se informaban entre otros hallazgos una FEVI estimada del 25% y un realce tardío generalizado a nivel de ambos ventrículos (“compatible entre otros con SC” según el informe). El PET no mostró hallazgos hipermetabólicos a nivel miocárdico, pero sí adenopatías hipermetabólicas hiliomediastínicas bilaterales y simétricas y, un intenso depósito focal hipermetabólico a nivel del sigma.



Figuras 15 y 16. RM (izquierda) y PET-TC (derecha) del paciente. En la RM se evidencia realce tardío a nivel intramiocárdico, subepicárdico y transmural sobre todo a nivel septal e inferolateral del ventrículo izquierdo. En el PET no se observa captación de ^{18}F FDG a nivel miocárdico. Se observan de manera más intensa los cables del DAI del paciente.

En base a estos hallazgos se realizó interconsulta al Servicio de Medicina Interna. La valoración del paciente no evidenció uveítis, paniculitis ni lesiones cutáneas compatibles con sarcoidosis. Se realizó la prueba de Mantoux que resultó ser positiva (induración de 10 mm) por la cual se solicitó un test IGRA.

El paciente falleció durante el último ingreso debido a una tormenta arrítmica incontrolable. No llegó a recibir ningún tratamiento corticoideo o inmunosupresor y el test IGRA fue finalmente positivo. Del mismo modo que en el paciente del caso clínico 2 se realiza, de acuerdo con las definiciones del estudio, el diagnóstico de SC posible, pero se considera inverosímil a nivel práctico por la positividad del Mantoux.

3.6 Caso clínico 6

Mujer de 67 años que acudió en el año 2018 al Servicio de Urgencias con clínica de presincope y síncope de 2 meses de evolución. Se realizó un ECG que mostró un BAV de 2º grado Mobitz 2 (2:1), por lo que ingresó en el Servicio de Cardiología donde se le colocó un marcapasos bicameral definitivo.

Ante la falta de antecedentes isquémicos, se procedió con una interconsulta al servicio de Medicina Interna por sospecha de enfermedad granulomatosa a nivel cardíaco. En este momento, a falta de datos clínicos sugestivos y, teniendo en cuenta que la paciente tenía un antecedente reciente de tratamiento con Doxorubicina + RT en el contexto de un linfoma, se relacionó la clínica con la toma de dicho fármaco. Se recomendó desde el Servicio de Medicina Interna la realización de una prueba de imagen, así como otras pruebas como serologías, pero no se llevaron a cabo durante el ingreso.

No se realizó seguimiento de la paciente ni llegó a prescribirse ningún tratamiento corticoideo o inmunosupresor dada la ausencia de diagnóstico o sospecha clínica fundada de sarcoidosis cardíaca.

3.7 Tabla resumen

CASO	CX.	ECG	RM	PET	BX.	DX.	TTO.⁹
I. VARÓN 82 a.	Dolor torácico	BRI	Edema miocárdico Realce tardío Edema pericárdico SUGESTIVA.	Captación pericárdica	NO	Perimiocarditis idiopática	No
II. VARÓN 62 a.	Dolor torácico	BAV 2º grado 2:1	Realce tardío del 50% del grosor basal. INESPECÍFICO.	Sin captación	NO	Posible SC ¹⁰	DAI
III. MUJER 48 a.	Episodios sincopales	BAV 3º grado	Realce tardío SUGESTIVO	Sin captación	SÍ	<u>PROBABLE SC</u>	DAI
IV. MUJER 53 a.	Disnea brusca	BAV 2º grado 2:1	No ¹¹	No ⁷	SÍ	<u>PROBABLE SC</u>	DAI PD HCQ
V. VARÓN 75 a.	Palpitaciones	TVNS	Realce tardío biventricular. COMPATIBLE	Sin captación	NO	Posible SC ¹⁰ <i>EXITUS</i>	DAI- TRC
VI. MUJER 67 a.	Mareo y síncope	BAV 2º grado 2:1	No ¹²	No ⁹	NO	BAV de origen cardiotóxico	MCP

3.8 Estudio de Autopsias

Se recogieron un total de 979 informes de autopsias en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. De ellas, sólo 5 de ellas presentaban sarcoidosis sistémica (0.51%) y ninguna tenía datos de afectación cardiológica por su sarcoidosis.

⁹ Tratamiento: sólo se incluyen en la tabla aquellos tratamientos con dispositivos o farmacológicos de tipo corticoideos o inmunosupresores.

¹⁰ Según las definiciones empleadas. No obstante, a priori, la positividad del Mantoux descartaría la SC.

¹¹ No realizadas por clínica claustrofóbica.

¹² No se llegaron a realizar las pruebas pese a recomendarse por parte del Servicio de Medicina Interna. Tampoco se realizó seguimiento de la paciente en el que se pudiesen solicitar dichas pruebas.

V. Discusión y recomendaciones.

La ausencia de autopsias sugestivas de SC que hemos obtenido en el estudio actual se pone en sintonía con algunos de los estudios que analizados previamente: es un hecho que la SC es una entidad rara. La falta de pacientes y de una sistematización su abordaje clínico es un claro hándicap a la hora de establecer conclusiones y proponer directrices de actuación en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta patología.

En nuestra cohorte de pacientes con sarcoidosis hemos observado una prevalencia del 1,58% (2/126) de SC en aquellos pacientes con diagnóstico previo de sarcoidosis. Estos hallazgos resultan ligeramente inferiores a las estimaciones obtenidas por otros estudios citados [4] pero se muestran en consonancia con el hecho de que la SC es una entidad muy poco frecuente, incluso dentro de aquellos pacientes con sarcoidosis sistémica. No hemos podido asumir ningún diagnóstico de SCA debido a la no realización de BEMC en nuestro centro.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes, el 66,66% (4/6) se presentaron con un bloqueo AV de 2º grado o completo (el 100% de los casos confirmados de SC), lo cual, es compatible con publicaciones como la de *Kandolin et al.* [10], en la que esta clínica se establecía como la más frecuente en hasta un 45% de los pacientes a lo largo de su seguimiento. Este bloqueo fue sintomático en toda nuestra cohorte, siendo en un 25% (1/4) de los casos avanzado y en un 50% (2/2) asociado a inestabilidad hemodinámica. Este hecho debe alarmarnos ya que como se comenta en la revisión, el BAV puede sugerirnos un contexto inflamatorio agudo y, de ser así, sería el momento óptimo para iniciar una terapia basada en corticoides. A pesar de ello, en nuestra cohorte el PET no mostró captación miocárdica en ninguno de los pacientes con clínica de BAV. Este hecho ilustra la dificultad diagnóstica de esta patología ya que, la clínica que presentan nuestros pacientes es de características agudas/subagudas y, etiológicamente sería de esperar una agudización de la patología a nivel miocárdico. No obstante, la falta de captación activa descarta una agudización, pero no el proceso sarcoidótico en sí. La interferencia con el nodo AV derivada de cicatrices previas o del adelgazamiento del miocardio a ese nivel debe tenerse como factor etiopatogénico del BAV y en ese contexto, la RM es la prueba que nos daría el soporte diagnóstico para apoyar nuestra sospecha.

Las bases fisiopatológicas de la SC como enfermedad granulomatosa que pasa por diferentes etapas en el miocardio (inflamación aguda, necrosis y fibrosis), deben permitirnos entender con apoyo de las técnicas de imagen si podemos realizar un diagnóstico de presunción y, en dicho caso, cuáles son nuestras perspectivas de tratamiento.

En el inicio de la patología, la infiltración miocárdica puede cursar de manera sintomática en un porcentaje muy variable de casos. Es en este contexto en el que el PET, tras una sospecha establecida con la clínica y el ECG, debe prevalecer. En el metaanálisis revisado en este estudio [26], se estima una sensibilidad para esta técnica del 89% (IC 95%: 79-96) y una razón de verosimilitud positiva del 4,1 (IC 95%: 1,7-10). Estos datos apoyan al PET como la primera prueba a solicitarse para hacer un despistaje inicial de SC, pero debemos de tener en cuenta, que, si las manifestaciones clínicas que presenta nuestro paciente forman parte de un contexto subagudo/crónico, la capacidad de detección del PET puede verse mermada. En esta fase aguda, la RM potenciada en T2 puede ser un apoyo de igual o mayor utilidad incluso que el PET, ya que su capacidad para

detectar el edema a nivel tisular ha mostrado una mayor especificidad que la detección de ^{18}F FDG en la comparación entre tejido inflamado y no inflamado. La pérdida de especificidad del PET en este contexto se debe a que, en ciertos estudios [31], se ha postulado el hecho de que el tejido fibrótico puede mostrar una leve captación de ^{18}F FDG que interfiere en la lectura de la imagen. El diagnóstico mediante PET o RM potenciada en T2 nos va a aportar un valor terapéutico muy orientativo en la práctica clínica gracias al cual vamos a poder incidir con tratamiento en etapas precoces de la enfermedad pudiendo evitar las manifestaciones residuales posteriores a la inflamación primaria.

Es en un contexto post primario, de fibrosis y déficit residuales en el que ganará relevancia la RM, en concreto, el realce tardío de gadolinio. Esta técnica nos va a ofrecer información diagnóstica y pronóstica ya que nos mostrará, en correlación con la clínica, los defectos producidos por la fase aguda de la SC. A pesar de que la sensibilidad en algunas series no es mucho menor que la del PET, la potencia diagnóstica del realce tardío en la RM es mucho mayor en un paciente con sospecha clínica de SC, llegándose a estimar una especificidad del 78% en algunas publicaciones [39]. En esta situación la enfermedad puede mostrarse todavía activa a nivel metabólico (PET o RM en T2 positivas) en cuyo caso tendremos una ventana al tratamiento, pero, de no ser así la literatura no ha descrito una mejoría significativa con el tratamiento corticoideo en la manifestación clínica propia de esta fase de la enfermedad: la taquicardia ventricular. La TV en este contexto ha sido descrita como una manifestación derivada de la génesis de focos ectópicos en el circuito de conducción cardíaco a nivel de las cicatrices del proceso inflamatorio. Es por ello que, en estos pacientes, la inestabilidad hemodinámica es más compleja de controlar y su estabilización suele ampararse en las técnicas invasivas como la ablación percutánea o los dispositivos como el DAI o el marcapasos. Se ha descrito que la terapia con fármacos biológicos como el infliximab pueden ofrecer una tendencia a la mejoría en la TV [37], pero se requiere de una estabilización previa del paciente y no está exenta de riesgos ya conocidos como la toxicidad cardíaca generada por este fármaco.

En nuestra cohorte, la falta de biopsias sólo permitió realizar el diagnóstico en 2 de los 6 pacientes. En uno de estos dos casos, la paciente no toleró la realización de pruebas de imagen, por lo que no hemos podido extraer datos de relevancia. Sin embargo, en la paciente del caso clínico 3 podemos inferir que se encontraba en el momento del diagnóstico en una fase post aguda (realce tardío de gadolinio sin captación patológica en el PET), por lo que la abstinencia terapéutica es la actitud recomendada siempre que se controle la clínica. Por su parte, en la paciente del caso 4, el tratamiento que realiza con corticoterapia e inmunosupresión llevaba realizándose desde hace tiempo debido a sus antecedentes de sarcoidosis. La desescalada en su tratamiento no se contempló por su actual insuficiencia suprarrenal exógena y la falta de pruebas de imagen que confirmasen fehacientemente una inflamación activa descartó una escalada en la dosis.

En relación a estos casos, es importante hacer una evaluación beneficio-riesgo a la hora de plantear un tratamiento de mantenimiento crónico con corticoides e inmunosupresores en un paciente clínicamente estable. Las recomendaciones de la literatura [34] orientan a plantear el tratamiento de manera continua sin discontinuaciones en su administración. No obstante, es importante plantear de cara al seguimiento unas pautas de evaluación en estos pacientes que permitan valorar en conjunto la FEVI, la actividad inflamatoria y la clínica para poder plantear un equilibrio de beneficio-riesgo.

A este respecto, el seguimiento con electrocardiografía y ecocardiograma [20] podrían plantear grandes ventajas que nos orientarían a hacer una intervención precoz mediante la realización de un PET para prevenir recurrencias en el proceso inflamatorio. Además, los pacientes con SC deben encuadrarse siempre dentro de un marco de control cardiológico en el que optimicemos el tratamiento para su insuficiencia cardíaca con el arsenal terapéutico disponible y con los dispositivos que se consideren oportunos para el control del ritmo (DAI, marcapasos...).

En últimas instancias, la recurrencia clínica de estos pacientes, sobre todo en forma de TV relacionada con la fibrosis miocárdica, es un punto donde la farmacología no ha demostrado un claro efecto. Es en estas situaciones donde la ablación percutánea para control del ritmo e incluso, si la FEVI está severamente comprometida, la asistencia ventricular o el trasplante cardíaco podrían estar indicados con unos resultados que, pese a no ser objetivo de estudio de este trabajo, han mostrado buenas tasas de éxito a corto, medio y largo plazo en comparación con otras etiologías [40,41].

En cuanto a nuestra cohorte es de interés por último comentar los resultados ofrecidos por dos pruebas complementarias: el electrocardiograma y el Mantoux.

Por su parte, el ECG de acuerdo con la literatura comentada [12] ha mostrado una altísima sensibilidad en el diagnóstico de la SC. En nuestra cohorte, el 100% de los pacientes mostraron alteraciones electrocardiográficas, por lo que podemos deducir que un electrocardiograma rigurosamente normal descarta con altísima probabilidad la SC.

En el caso del Mantoux, esta prueba nos ofrece unas características diferentes. La SC ha sido descrita clásicamente como una enfermedad que produce anergia cutánea. La positividad de la prueba de la tuberculina en un paciente con sospecha de sarcoidosis debería ser, por tanto, excluyente y los casos estudiados concuerdan con ello. Pese a las definiciones del trabajo en las que ciertas características clínicas, electrocardiográficas o radiológicas confieren al caso la definición de “posible SC”, en aquellos pacientes en los que la prueba del Mantoux fue positiva, se descartó razonablemente el diagnóstico. Se podría plantear la posibilidad de que estos casos fuesen catalogados como SCA debido a la falta de biopsia, suponiéndose en dicho caso la ausencia de anergia cutánea en estos pacientes. No obstante, la rareza de la SCA sumada a la ausencia de pruebas de imagen que orientasen con potencia la SC hace de esta posibilidad algo inverosímil y aportan fiabilidad al valor predictivo negativo que nos ofrecería el Mantoux positivo en este contexto.

VI. Limitaciones del estudio

En cuanto a las limitaciones del estudio debemos tener en cuenta que la principal variable va a ser la rareza de esta entidad. La falta de pacientes hace que, tanto la revisión de los estudios empleados como la propia cohorte ofrecida ofrezcan datos limitados en cuanto su validez externa.

Además, la falta de unas guías de práctica clínica que ofrezcan directrices a nivel diagnóstico y terapéutico hace que el proceso en ciertos casos haya sido errático, exista retraso en la solicitud de ciertas pruebas o no se soliciten en el adecuadamente. Asimismo, la falta de confirmación diagnóstica debido a la no realización de BEMC hace que exista un margen de error diagnóstico que, si bien se considera asumible, debe ser comentado.

VII. Conclusiones

- La SC es una entidad rara que debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de alteraciones arritmogénicas y del fallo cardíaco idiopático.
- La inmensa mayoría de los pacientes con sarcoidosis sistémica no presentan datos clínicos sugestivos de afectación cardíaca.
- En las sospechas propuestas en la práctica clínica de sarcoidosis cardíaca, sólo un tercio cumplieron criterios diagnósticos. En el resto fue la falta de evidencia histológica, radiológica o el propio seguimiento, lo que descartó esta entidad.
- Las técnicas de imagen como el PET en primera instancia y la RM (en cuanto los defectos cicatriciales secundarios) van a ser las principales armas al servicio del médico para poder llevar a cabo el diagnóstico dada la complejidad y falta de estandarización de la biopsia endomiocárdica.
- En ausencia de captación miocárdica en el PET y/o discordancia entre RM y PET se recomendó no iniciar tratamiento inmunosupresor. Los pacientes estudiados en nuestra cohorte con dichas características han evolucionado bien siguiendo esta recomendación. No obstante, la impredecibilidad en el proceso clínico de la sarcoidosis y su escasa ventana de actuación hacen recomendable establecer un seguimiento periódico de estos pacientes con ecocardiografía (speckle tracking) y otras técnicas de imagen como PET o RM reforzada en T2 para detectar agudizaciones potencialmente tratables.
- Debemos tener en cuenta esta entidad y conocer los diferentes momentos por los que pasa la patología para poder entender cómo tratarla ofreciendo la mejor opción farmacológica (corticoides e inmunosupresores) y/o intervencionista para evitar desenlaces fatales posteriores.

VIII. Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Sopena, quien desde el primer momento me acogió como tutor y maestro, aconsejándome en toda situación con la experiencia y bondad que lo caracterizan. La inspiración de este trabajo, parte de mi desarrollo médico y personal, y la vocación que porto, llevan su firma.

A mis padres. Por vuestro amor incondicional y el apoyo en 24 años de esfuerzo. Sin vosotros nunca habría conseguido llegar hasta aquí y jamás habría escrito estas líneas. Sois “mi equipo”.

Y a mis amigos, en especial a MQNTS, al Dr. Beltrán Fdez. y al Dr. Lucas Calvo. Por hacerme sentir profundamente orgulloso de haber escogido los mejores compañeros de viaje.

Bibliografía

1. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(5):527-534.
2. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1690-1699.
3. Nery PB, Keren A, Healey J, Leug E, Beanlands RS, Birnie DH. Isolated cardiac sarcoidosis: establishing the diagnosis with electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol*. 2013;29(8):1015.e1-1015.e10153.
4. Mañá J, Badrinas F, Morera J, Fité E, Manresa F, Fernández-Nogués F. Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis*. 1992;9(2):118-122.
5. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411-421.
6. Okada DR, Bravo PE, Vita T, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: A focused review of an under-recognized entity [published correction appears in *J Nucl Cardiol*. 2016 Sep 28;:]. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(4):1136-1146.
7. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1305-1323.
8. Ekström K, Lehtonen J, Nordenswan HK, et al. Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries. *Eur Heart J*. 2019;40(37):3121-3128.
9. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012;29(2):119-127.
10. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015;131(7):624-632.
11. Cain MA, Metzl MD, Patel AR, et al. Cardiac sarcoidosis detected by late gadolinium enhancement and prevalence of atrial arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1556-1560.
12. Darlington P, Gabrielsen A, Sörensson P, Cederlund K, Eklund A, Grunewald J. Cardiac involvement in Caucasian patients with pulmonary sarcoidosis. *Respir Res*. 2014;15(1):15. Published 2014 Feb 7.
13. Kandolin R, Ekström K, Simard T, et al. Spontaneous coronary artery dissection in cardiac sarcoidosis. *Oxf Med Case Reports*. 2019;2019(5):omz033. Published 2019 May 31.
14. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the

2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 7;47(7):1503-1505]. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):e1-e82.

15. Mañá J, Rubio-Rivas M, Villalba N, et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7595.
16. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):325-331.
17. Hirata K, Tamaki Y, Yakabi C, et al. Early onset bioprosthetic tricuspid valve stenosis in a case with cardiac sarcoidosis: Pathological findings based on autopsy. *J Cardiol Cases*. 2021;23(4):173-176. Published 2021 Feb 8.
18. Unger A, Unger P, Mottale R, Amzulescu M, Beun AJ. Sarcoidosis presenting as acute pericarditis. A case report and review of pericardial sarcoidosis. *Acta Cardiol*. 2022;77(8):676-682.
19. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol*. 2020;11:545413. Published 2020 Nov 19.
20. Barssoum K, Altibi AM, Rai D, et al. Speckle tracking echocardiography can predict subclinical myocardial involvement in patients with sarcoidosis: A meta-analysis. *Echocardiography*. 2020;37(12):2061-2070.
21. Futamatsu H, Suzuki J, Adachi S, et al. Utility of gallium-67 scintigraphy for evaluation of cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22(3-4):443-448.
22. Tawarahara K, Kurata C, Okayama K, Kobayashi A, Yamazaki N. Thallium-201 and gallium 67 single photon emission computed tomographic imaging in cardiac sarcoidosis. *Am Heart J*. 1992;124(5):1383-1384.
23. Zhang J, Li Y, Xu Q, Xu B, Wang H. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2018;2018:7457369. Published 2018 Dec 17.
24. Yang Y, Safka K, Graham JJ, et al. Correlation of late gadolinium enhancement MRI and quantitative T2 measurement in cardiac sarcoidosis. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39(3):609-616.
25. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1683-1690.
26. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med*. 2012;53(2):241-248.
27. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. A Multiple Biomarker Approach in Patients with Cardiac Sarcoidosis. *Int Heart J*. 2018;59(5):996-1001.
28. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Usefulness of Cardiac Troponins as Markers of Early Treatment Response in Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2015;116(6):960-964.

29. Baba Y, Kubo T, Kitaoka H, et al. Usefulness of high-sensitive cardiac troponin T for evaluating the activity of cardiac sarcoidosis. *Int Heart J.* 2012;53(5):287-292.
30. Banba K, Kusano KF, Nakamura K, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm.* 2007;4(10):1292-1299.
31. Orii M, Hirata K, Tanimoto T, et al. Comparison of cardiac MRI and 18F-FDG positron emission tomography manifestations and regional response to corticosteroid therapy in newly diagnosed cardiac sarcoidosis with complete heart block. *Heart Rhythm.* 2015;12(12):2477-2485.
32. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol.* 2013;29(9):1034-1041.
33. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol.* 2001;88(9):1006-1010.
34. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of Discontinuation of Prednisolone Therapy on Risk of Cardiac Mortality Associated With Worsening Left Ventricular Dysfunction in Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2016;117(6):966-971.
35. Ballul T, Borie R, Crestani B, et al. Treatment of cardiac sarcoidosis: A comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs. *Int J Cardiol.* 2019;276:208-211.
36. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med.* 2014;53(5):427-433.
37. Harper LJ, McCarthy M, Ribeiro Neto ML, et al. Infliximab for Refractory Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1630-1635.
38. Kron J, Crawford T, Mihalick V, et al. Interleukin-1 blockade in cardiac sarcoidosis: study design of the multimodality assessment of granulomas in cardiac sarcoidosis: Anakinra Randomized Trial (MAGiC-ART). *J Transl Med.* 2021;19(1):460. Published 2021 Nov 8.
39. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(5):933-941.
40. Adhaduk M, Paudel B, Liu K, Ashwath M, Giudici M. Meta-Analysis of Catheter Ablation Outcomes in Patients With Cardiac Sarcoidosis Refractory Ventricular Tachycardia. *Am J Cardiol.* 2022;174:136-142.
41. Crawford TC, Okada DR, Magruder JT, et al. A Contemporary Analysis of Heart Transplantation and Bridge-to-Transplant Mechanical Circulatory Support Outcomes in Cardiac Sarcoidosis. *J Card Fail.* 2018;24(6):384-391.