

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA PROTEINOSIS ALVEOLAR IDIOPÁTICA

Carmen Montero, Ana Souto y Héctor Vereza.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Correspondencia:

Carmen Montero. med023987@saludalia.com

INTRODUCCION

La proteinosis alveolar idiopática (PAI) es una enfermedad muy infrecuente, de etiología desconocida y caracterizada por el depósito de grandes cantidades de material lipoproteínico en el espacio alveolar (Fig.1). El lavado pulmonar total (LPT), introducido por Ramírez ¹ en la década de los sesenta, es aún el tratamiento de referencia. Esta técnica ha sido mejorada a lo largo de los años, lo que permite disminuir las complicaciones y, además, retirar más material proteínico del espacio alveolar ^{2, 3, 4, 5, 6}. Recientemente se han

propuesto otras alternativas terapéuticas como el lavado lobar o segmentario mediante broncofibroscopio⁷, el tratamiento con factor estimulante de colonias de los granulocitos-macrófagos (FEC-GM) ^{8, 9, 10} e incluso el trasplante pulmonar en aquellos pacientes refractarios a todo tipo de tratamiento ¹¹. Estas últimas opciones terapéuticas son más recientes, se han aplicado a pocos pacientes y, dada la rareza de esta enfermedad, no disponemos de suficientes pacientes para evaluar su eficacia.

En esta revisión abordamos todas las opciones terapéuticas para esta enfermedad.

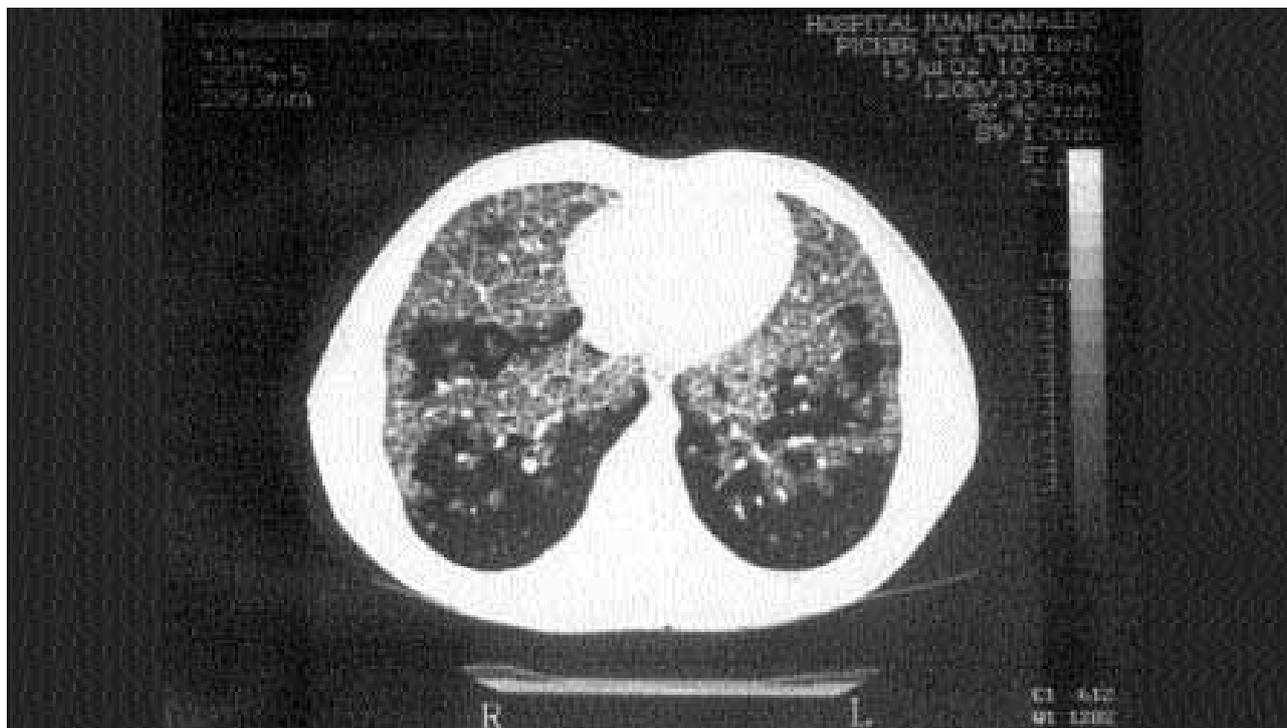


FIGURA 1.

Tomografía computada con cortes de alta resolución mostrando los espacios alveolares rellenos de un material de baja densidad.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA PROTEINOSIS ALVEOLAR IDIOPÁTICA

1.- Lavado pulmonar total

La técnica del LPT consiste en la introducción de suero salino en el pulmón para remover el material lipoproteínico acumulado en el espacio alveolar. Este tratamiento fue introducido por Ramírez en la década de lo 60 y actualmente se ha modificado con la introducción de los diferentes tubos endotraqueales de doble luz y avances en las modalidades anestésicas ^{12, 13}. Básicamente la técnica consiste en intubar al paciente con un tubo endotraqueal de doble luz con anestesia general, colocar al paciente en decúbito supino o lateral y posteriormente realizar el colapso del pulmón con menor perfusión, calculado previamente mediante gammagrafía de ventilación perfusión. Antes de iniciar el lavado se realiza una prueba de 10 minutos de ventilación unipulmonar con una fracción inspirada de oxígeno del 100%, mientras el otro pulmón se colapsa y así reproducimos la peor situación durante el lavado, evaluando la seguridad del procedimiento en cada paciente. Para el lavado se introduce suero fisiológico a temperatura de 37-38 grados centígrados en cantidades de 500 a 1.000 cc, que es introducida y drenada mediante gravedad a través de un sistema de tubos en Y. Se cuantifican las entradas y retiradas del líquido y en cada fracción de líquido introducido se realizaba percusión manual o mecánica sobre el hemitórax del pulmón colapsado. Este procedimiento se repite hasta obtener un líquido claro (Fig. 2). Al finalizar el lavado se aspira activamente mediante broncoscopio y sonda endotraqueal el líquido residual. Posteriormente se inicia la ventilación del pulmón colapsado con presión teleinspiratoria positiva y, una vez confirmada mediante auscultación pulmonar la re-expansión del pulmón colapsado se cambia el tubo de doble luz por un tubo endotraqueal de una sola luz o se extuba al paciente. Posteriormente se programa, en los días siguientes, el lavado del otro pulmón.

Para controlar posibles complicaciones de este procedimiento se realiza radiografía de tórax,

analítica con control de los niveles de iones y gasometría arterial durante las siguientes horas. El material obtenido del BAL se envía de forma sistemática para cultivo y se realizan tinciones para gérmenes oportunistas. En algunos pacientes se puede realizar el LPT bilateral en un solo procedimiento.

Este tratamiento generalmente es bien tolerado y se observa una respuesta clínica, fisiológica y radiológica en más del 80% de los casos después del primer lavado ^{14, 15}. El tiempo libre de síntomas tras el primer lavado es aproximadamente 15 meses y generalmente se requiere la realización de lavados posteriores. La indicación del LPT se basa en valorar el riesgo y beneficio de este tratamiento de forma individualizada en cada paciente. Se ha observado que los pacientes tratados con LPT tienen una supervivencia a los 5 años significa-

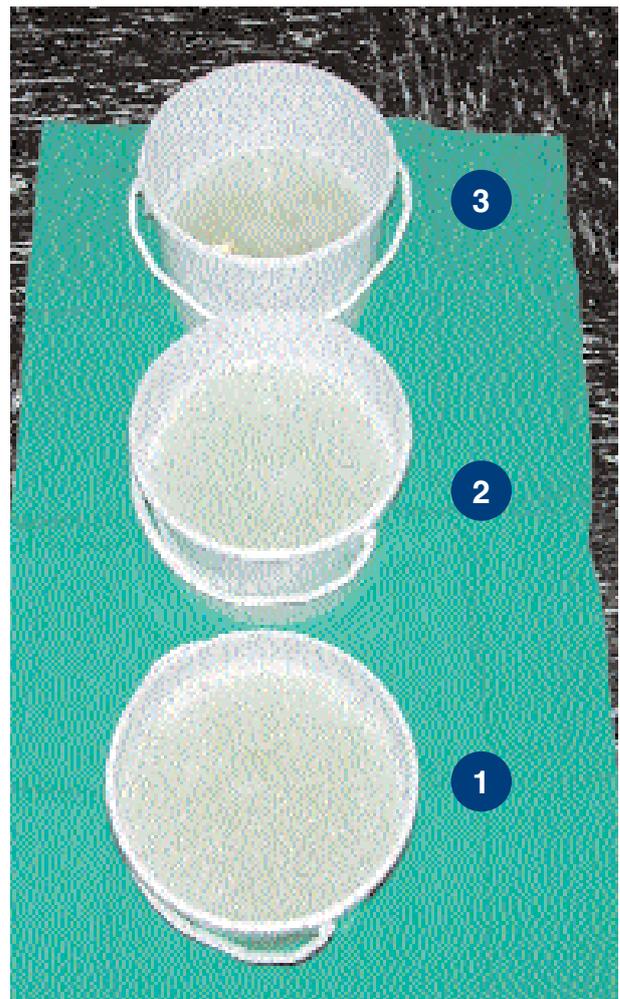


FIGURA 2.

Lavado pulmonar total. Obsérvese cómo el líquido es, progresivamente, menos turbio y con menor cantidad de material lipoproteínico en la superficie.

tivamente superior que aquellos en los que no se les ofreció este tratamiento y menos infecciones oportunistas.

2.- Lavado pulmonar lobar o segmentario

El lavado mediante broncofibroscopio se propone como un procedimiento menos invasivo y que podría realizarse incluso con anestesia local. Esta técnica no está bien estandarizada y el número de casos aportados es escaso. Harris et al ¹⁶ usó para el lavado una sonda colocada con control fluoroscópico. Brach et al ¹⁷ utilizó un broncoscopio con un balón y una mascarilla con efecto Venturi. Heymach et al ¹⁸ realizó el lavado con broncoscopio y anestesia general. Nagasaka et al ¹⁹ empleó tripsina en lugar de suero fisiológico y, recientemente, Cheng et al ⁷ aportó tres casos utilizando anestesia local y lavado mediante broncofibroscopio. Aunque Cheng et al obtuvo buena respuesta en dos de sus tres pacientes solo recomienda este tipo de tratamiento para pacientes con enfermedad leve o cuando la enfermedad es tan grave que el paciente no puede tolerar el LPT. Los principales inconvenientes de este procedimiento son la mala tolerancia, la insuficiencia respiratoria y la necesidad de realizar varias sesiones de lavado.

3.- Tratamiento con factor estimulante de las colonias de los macrófagos-granulocitos (FEC-MG)

Recientemente surgió otra alternativa terapéutica basada en la hipótesis de que la PAI se debe a un trastorno autoinmunitario, caracterizado por anticuerpos dirigidos contra el FEC-GM que provocaría la alteración funcional de los macrófagos a nivel alveolar. A finales de la década de los 90 se describen casos aislados o pequeñas series que muestran que la administración exógena de FEC-GM ejerce un efecto beneficioso en pacientes adultos con esta enfermedad por lo que puede ser una alternativa al LPT.

Seymour et al ²⁰ demostró en un estudio de 14 casos que el 43% de los pacientes mostraron una respuesta a este tratamiento. La respuesta no se alcanzó hasta la 4^a-6^a semana, con máximo

beneficio a las 6-10 semanas y con una duración de la respuesta de 39 semanas. Un estudio prospectivo en Cleveland utilizando una dosis de 5-18 ng/Kg/día durante 10-48 semanas también confirma una respuesta del 46%(21). Este porcentaje de respuestas al tratamiento con FEC-MG es más alto que el 20% de remisiones espontáneas que se comunica en las series que aportan datos sobre el seguimiento. Así, parece que este tratamiento es efectivo en algunos pacientes con esta enfermedad. Sin embargo existe un porcentaje importante que no responden y no disponemos de ningún marcador específico para predecir la respuesta. Un dato de interés es que la presencia de anticuerpos anti FEC-GM se observa en respondedores y no respondedores.

Una posible hipótesis es que en pacientes respondedores el título de anticuerpos fuese inferior y por ello el tratamiento exógeno con FEC-GM fuese capaz de neutralizar la presencia de anticuerpos. Tampoco conocemos si la mejoría a largo plazo de los pacientes tratados con LPT es debida simplemente a la retirada del material lipoproteínico del espacio intraalveolar o si existe cierta interferencia neutralizando los anticuerpos contra el FEC-GM. En este sentido si el LPT tiene alguna acción en la eliminación de los anticuerpos anti FEC-NM podría considerarse como una plasmaféresis pulmonar y actuar de forma semejante a la plasmaféresis utilizada en otras enfermedades con un mecanismo autoinmune y el tratamiento por vía subcutánea o inhalado ser un tratamiento complementario al LPT. En este momento no hay estudios que cuantificasen el nivel de anticuerpos en suero para confirmar esta hipótesis.

4.- Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en esta enfermedad. Existe poca experiencia con este tratamiento y representa menos del 1% de los trasplantes en grandes series ¹¹. La mayoría de los casos que conocemos son casos aislados y se ha descrito recidiva de la enfermedad en el pulmón trasplantado.

CONCLUSIONES

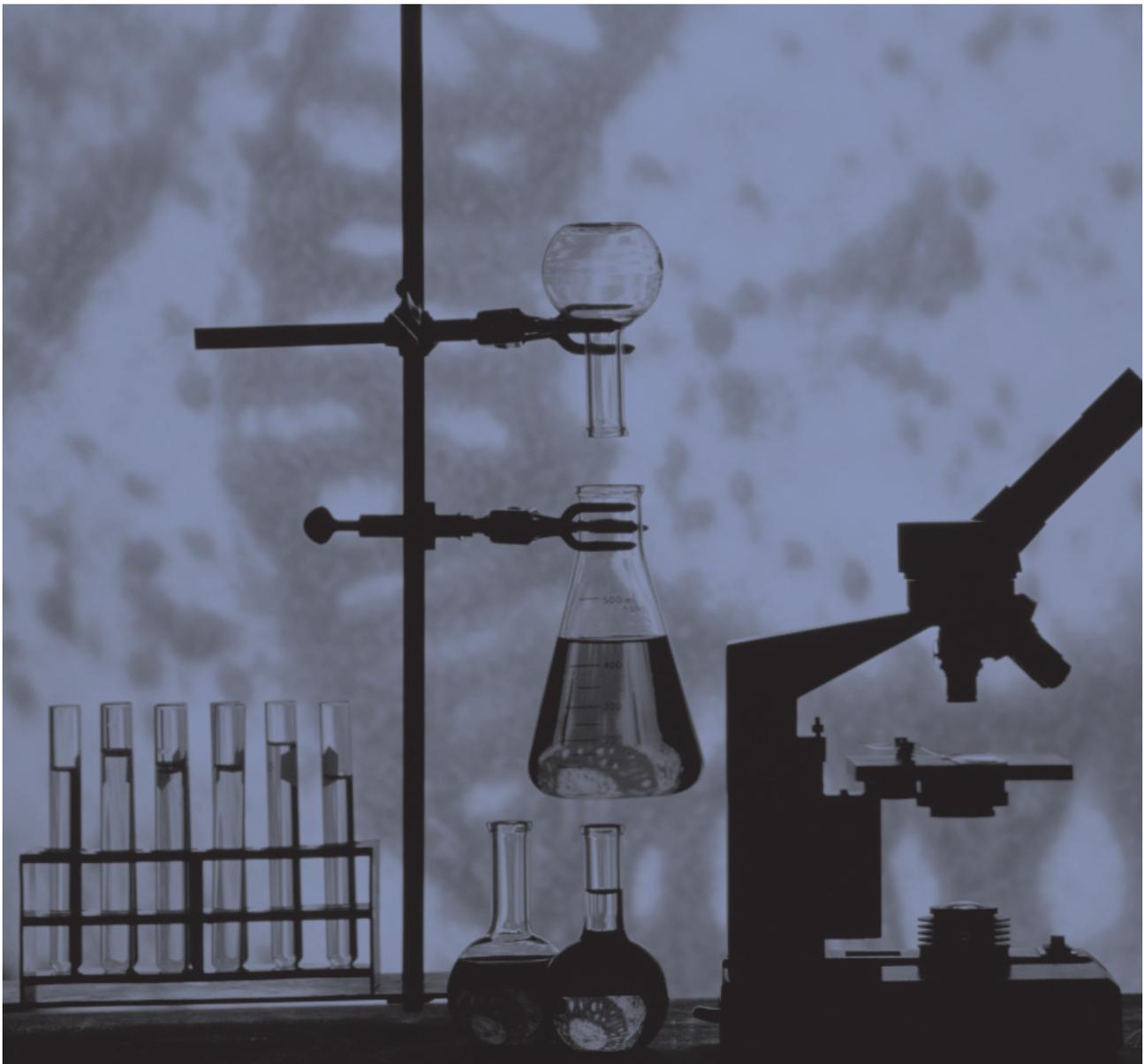
El tratamiento más efectivo en la PAI es el LPT. Este procedimiento es seguro, efectivo en la mayoría de los pacientes y su efecto es rápido. Puede realizarse sin complicaciones si existe un equipo multidisciplinario con experiencia. El lavado pulmonar segmentario o lobar con broncofibroscopio no ha demostrado su eficacia y solo debe realizarse en pacientes con enfermedad leve.

El tratamiento con factor FEC-MG es una alternativa terapéutica para algunos pacientes con enfermedad leve y tiene múltiples inconvenientes. Es un tratamiento caro, el porcentaje de

respondedores es menor que con el LPT y la respuesta es lenta. Sin embargo es actualmente el único tratamiento basado en la etiopatogenia de la enfermedad y por ello podría tener más posibilidades que otros tratamientos.

En estudios futuros debería investigarse si este tratamiento debe realizarse como complementario tras el LPT o en pacientes que tras el LPT presentan recurrencia de la enfermedad.

El trasplante pulmonar debe reservarse para pacientes refractarios a todo tipo de tratamiento. El trasplante de médula ósea es otra posibilidad pero sólo se ha investigado en experimentación animal.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ramirez RJ.. *Bronchopulmonary lavage: new techniques and observations. Dis Chest* 1966; 50: 581-588.
2. Prakash UBS, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM.. *Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. Mayo Clin Proc* 1987; 62: 499-518.
3. Rodi G, Iotti G, Galbusera C, Mencherini S, Raimondi F, Braschi A.. *Whole lung lavage. Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 1: 64-66.
4. Bingisser R, Kaplan V, Zollinger A, Russi EW.. *Whole lung lavage in alveolar proteinosis by a modified lavage technique. Chest* 1998; 113: 1.718-1.719.
5. Rogers RM, Szidon JP, Shelburne J, Neigh JL, Shuman JF, Tantum KR.. *Hemodynamic response of the pulmonary circulation to bronchopulmonary lavage in man. N Engl J Med* 1972; 286: 1.230-1.233.
6. Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR, Lippmann M.. *The clinical and physiological effect of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten-year experience. Ann Thorac Surg* 1977; 24: 451-461.
7. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC.. *Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. Chest* 2002; 122: 1.480-1.485.
- 8.-Mazzone PJ, Thomassen MJ, Kavuru MS.. *Pulmonary alveolar proteinosis: recent advances. Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 115-126.
9. Seymour JF, Presneill JJ.. *Pulmonary alveolar proteinosis. Progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.
10. Kavuru MS, Popovich M.. *Therapeutic whole lung lavage. A stop-gap therapy for alveolar proteinosis. Chest* 2002; 122: 1.123-1.124.
11. Grossman RF, Frost A, Zamel N y cols.. *Results of singlelung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med* 1990; 322: 727-733.
12. Kao D, Wasserman K, Costley D, Benfield JR.. *Advances in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 361-363.
13. Kariman K, Kylstra JA, Spock A.. *Pulmonary alveolar proteinosis: a prospective clinical experience in 23 patients for 15 years. Lung* 1984; 162: 223-231.
- 14 Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK.. *Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcome. Chest* 1998; 114: 1.357-1.362.
15. Du Bois RM, McAllister WAC, Branthwaite MA.. *Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period. Thorax* 1983; 38: 360-363.
- 16.-Harris JO, Castle JR, Swenson EW. *Lobar Lavage: therapeutic benefit in pulmonary alveolar filling disorders. Chest* 1974;65: 655-659
- 17.-Brach BB, Harrel JH, Moser KM. *Alveolar proteinosis:lobar lavage by fiberoptic bronchoscopic technique. Chest* 1976;69:224-227
- 18.-Heimach GH, Shaw RC, Mc Donald JA. *Fiberoptic bronchopulmonary lavage for alveolar proteinosis in a patient with only one lung. Chest* 1982;81:508-510
- 19.- Nagasaka Y, Takahashi M, Ueshima H. *Bronchoalveolar lavage with trypsin in pulmonary alveolar proteinosis. Thorax* 1996;51:769-770
20. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD y cols.. *Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-531.
21. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK.. *Exogenous granulocyte-macrophage colonystimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1.143-1.148.