

## Becas SEPAR

**Beca concedida:**  
**Beca SEPAR-Áreas 1999**

### UTILIDAD DEL AJUSTE EMPÍRICO Y AUTOMÁTICO DE PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA (CPAP) EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO (SAHOS)

**Autor:**  
Juan Fernando Masa Jiménez

**Centro de trabajo:**  
Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia a medio plazo del tratamiento con CPAP con titulación empírica y automática frente a la titulación estándar sobre la calidad de vida autopercebida y somnolencia diurna en pacientes con SAHOS.

**Diseño:** Estudio prospectivo, controlado, en el que se asignaran pacientes aleatoriamente en uno de tres métodos de ajuste de presión efectiva de CPAP en el tratamiento del SAHOS.

**Ámbito del estudio:** H. San Pedro de Alcántara (Cáceres), H. Son Dureta y H. Joan March (Palma de Mallorca), H. de Bellvitge, H. Clinic y H. San Pablo (Barcelona), H. Txagorritxu (Vitoria), H. Virgen del Rocío (Sevilla), H. de Valdecilla (Santander) y H. General Yagüe (Burgos).

**Sujetos a estudio:** 360 pacientes ambulatorios, diagnosticados de SAHOS mediante polisomnografía convencional y en los que está indicado tratamiento con CPAP. Instrumentalización: Polisomnografía convencional, CPAP nasal, CPAP para ajuste automático (AutoSet, ResMed Australia). Determinaciones: somnolencia subjetiva, calidad de vida autopercibida, efectos secundarios del tratamiento, variables polisomnográficas (índice de apneas-hipoapneas, Hipnograma) y cumplimiento.

Los dos tipos de titulación testados mejoran los síntomas clínicos, la calidad de sueño de una forma similar a la titulación Estándar. Tampoco existen diferencias las titulaciones Automática y Matemática con respecto a la Estándar entre los efectos secundarios, porcentaje de abandonos o cumplimiento. Sin embargo el IAH al final del periodo de seguimiento es significativamente más alto en los pacientes tratados con CPAP Matemática que en los tratados con CPAP Estándar, siendo el porcentaje de pacientes con un IAH>10 de 22 en el grupo Matemático, de 12 en el grupo automático y de 11 en el grupo Estándar.

Ambos tipos de titulación son efectivas pero la titulación con CPAP automática en el domicilio supone una buena alternativa a la titulación con CPAP estándar mientras que la CPAP matemática no es idónea para establecer la presión de forma definitiva, debido a que deja a un porcentaje inaceptable de pacientes con niveles altos de IAH que puede suponer un riesgo cardiovascular aumentado. Sin embargo, podría servir como tratamiento transitorio entre el diagnóstico y la titulación definitiva. Este cambio en la práctica clínica puede suponer un importante ahorro económico y alivio de las listas de espera en todo el mundo.

**Beca concedida:**  
**Beca SEPAR 1999**

### ANÁLISIS E IDENTIFICACIÓN DE SIBILANCIAS

**Autor:**  
José Antonio Fiz Fernández

**Centro de trabajo:**  
Hospital HUGTIP. Badalona (Barcelona).

**Objetivos:** 1. Realización de un sistema de análisis automatizado de sonido traqueal que identifique los ruidos respiratorios tipo sibilancia mediante la aplicación de técnicas de procesamiento de señales

aplicadas al espacio frecuencia- tiempo (espectrograma, modelos autoregresivos). 2. Validación del sistema comparándolo con la audición por expertos del sonido pregrabado.

**Pacientes:** 25 pacientes afectos de asma bronquial en situación clínicamente estable (14 hombres/11 mujeres), edad media 40,9 (13,6) años, con diferentes grados de obstrucción bronquial (FEV<sub>1</sub> 23-120% del valor de referencia).

**Métodos:** Recogida de sonido traqueal (micrófono de contacto posición lateral al cuello) y flujo de aire durante 2 minutos en respiración basal pre y post inhalación de un broncodilatador (terbutalina). Frecuencia muestreo 5000 Hz. Identificación de sibilancias espiratorias mediante aplicación de espectrograma y localización de puntos de máxima densidad espectral con continuidad en el espacio frecuencia-tiempo (Fr 50 Hz, t 0.02 s). Parámetros computados frecuencia media y duración de cada sibilancia detectada. Validación mediante Audición de dos expertos (519, 510 ciclos pre y post br analizadas).

**Resultados:** Sensibilidad (1° obs 78,3%, 2° obs 83,7%), especificidad (1° y 2° obs 99%), Valor predictivo positivo (1° y 2° obs 0,92), coeficiente concordancia 99,5%. Sibilancias detectadas en solo 5 pacientes. Fr media de las sibilancias 848 (335,0) Hz, (238-1336 Hz). Duración media 0,3 (0,11)s, (0,2-0,63s). En tres pacientes desaparecen las sibilancias tras el broncodilatador. En el resto la Fr media muestra cambios significativos (1° paciente 526 (251,1) Hz pasa a 964 (25,4) Hz; 2° paciente 1028 (367,0) Hz pasa a 313,0 (34,0) Hz.

**Conclusiones:** 1. La aplicación de algoritmos de identificación de sibilancias basado en el análisis del espectrograma del sonido traqueal recogido durante la respiración basal permite identificar de forma automática los segmentos compatibles con sibilancias con una buena sensibilidad y especificidad. 2. En los pacientes que presentan sibilancias durante la exploración rutinaria la identificación objetiva de sibilancias puede ayudar a monitorizar la aplicación de broncodilatadores.

**Beca concedida:**  
**Beca SEPAR 2000**

### ESTUDIO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS EN FUNCIÓN DE SU ETIOLOGÍA. ESTADO INMUNOLÓGICO DEL HUÉSPED Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO, MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA, IL-1, IL-6, IL-8 Y TNE- $\alpha$ . ESTUDIO DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO EN LA EXPRESIÓN DE PROCALCITONINA

**Autor:**  
J. Domínguez Benítez

**Centro de trabajo:**  
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona.

**Objetivos:** Determinar los niveles de marcadores de inflamación en pacientes con neumonía, y observar las diferencias en función de edad, diagnóstico etiológico, tratamiento antibiótico y evolución clínica. Estudiar la implicación del sistema mononuclear fagocítico en la expresión de PCT.

**Pacientes y métodos:** Se recogieron muestras de pacientes con diagnóstico clínico, microbiológico y radiológico de infección del tracto respiratorio inferior. En los pacientes pediátricos se realizó la determinación de proteína C reactiva y PCT en pacientes con, neumonía neumocócica, atípica y vírica. En los pacientes adultos se realizó la determinación de PCT y neopterinina en pacientes con neumonía neumocócica, neumonía por *Legionella*, tuberculosis y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por otro lado, se estandarizó el proceso de extracción de RNA y síntesis de cDNA, así como la técnica de amplificación del gen de la PCT de las células mononucleares.

**Resultados:** En los pacientes pediátricos los valores de PCT y PCR presentaron una correlación significativa con la etiología bac-

teriana de la neumonía. La sensibilidad de PCT y PCR para distinguir *S. pneumoniae* de otras etiologías fue muy elevada, pero PCT presentó mayor especificidad. En los pacientes adultos, los niveles de PCT fueron más elevados en neumonías neumocócicas que en otras etiologías, y los niveles de neopterina fueron más elevados en infecciones por microorganismos intracelulares. Las neumonías con mayor riesgo de muerte según Fine presentaron niveles de PCT y neopterina más elevados. En nuestro estudio no se detectó expresión de PCT por las células mononucleares.

**Conclusiones:** La determinación de marcadores de inflamación al inicio de la infección tiene un valor complementario a los parámetros clínicos y microbiológicos para la orientación diagnóstica y terapéutica. Determinaciones seriadas pueden tener un valor pronóstico, de curso de la infección y respuesta al tratamiento.

**Beca concedida:**  
**Beca SEPAR-ÁREAS 2000**

#### **VENTILACIÓN NO INVASIVA EN LA EPOC AGUDIZADA: ESTUDIO RANDOMIZADO, CONTROLADO Y DOBLE CIEGO.**

**Autor:**  
Ferran Barbé Illa

**Centro de trabajo:**  
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca (Balears).

**Objetivos:** El objetivo del estudio fue en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) ingresados en planta de Neumología por un episodio de agudización evaluar los efectos de la ventilación no invasiva (VNI) respecto al tratamiento convencional sobre: intercambio pulmonar de gases, grado de disnea, necesidad de intubación endotraqueal, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria. Se incluyeron en el estudio 66 pacientes con EPOC grave en acidosis respiratoria. Los pacientes fueron randomizados a sham BiPAP (n = 34) o BiPAP efectiva (n = 32). El tratamiento fue aplicado de forma doble ciega respecto al equipo médico. Al inicio del tratamiento, las características antropométricas, funcionales y el intercambio de gases de ambos grupos fueron similares. El porcentaje de pacientes que cumplieron criterios de intubación fue estadísticamente superior en el grupo sham BiPAP. El grupo tratado con BiPAP mostró, desde la primera hora, una mejoría más rápida del intercambio de gases que el grupo tratado con sham BiPAP. Asimismo, la frecuencia respiratoria durante el ingreso y la estancia hospitalaria fueron inferiores en el grupo BiPAP. En conclusión, los resultados preliminares sugieren que el tratamiento con BiPAP, de forma precoz, en pacientes con EPOC en situación de descompensación hipercapnica, acelera el proceso de recuperación clínico-gasométrica, disminuye la necesidad de intubación endotraqueal y reduce, a estancia hospitalaria.

**Beca concedida**  
**Beca SEPAR 2000**

#### **ASPECTOS BIOLÓGICOS DE SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO (SAHS). RELACIÓN CON LA OBESIDAD Y LA SOMNOLENCIA**

**Autor:**  
Ferran Barbe Illa

**Centro de trabajo:**  
Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca (Balears).

**Objetivo:** El objetivo principal de este proyecto es definir las bases biológicas implicadas en la relación entre los tres elementos básicos del SAHS: apneas, obesidad y somnolencia. Los objetivos específicos fueron: Comparar los niveles en plasma de diferentes hormonas, citoquinas y neuropeptidos en un grupo de pacientes con SAHS respecto a un grupo control. Determinar si el SAHS es un factor independiente de la obesidad para las alteraciones observadas. Establecer la relación que estas sustancias puedan tener con la patogenia de la somnolencia diurna. Se han incluido en el estudio 47 pacientes (24 no obesos y 23 obesos) y 18 controles sanos. En todos los sujetos se han determinado las siguientes variables: Clínicas: BMI, Tensión arterial sistémica, Somnolencia diurna subjetiva (escala de Epworth).

**Biológicas:** Perfil bioquímico básico: Glucosa, Triglicéridos, Colesterol total y fracciones (cHDL, cLDL, cVLDL). Hormonas: Leptina, Insulina, Hormona de crecimiento (GH), somatomedina C (IGF-1) y Cortisol; Neuropeptidos: Neuro péptido Y (NPY) y Orexina. Citoquinas: Factor de Necrosis Tumoral (TNF $\alpha$ ) e Interleuquina 6 (IL-6).

Los pacientes obesos (BMI 34,9  $\pm$  0,7) presentaron niveles significativamente más elevados de: glucosa, insulina, índice homa, PCR, leptina y NPY respecto al grupo control. En los pacientes no obesos se detectaron niveles más elevados de leptina y NPY respecto al grupo control. No se ha detectado ninguna correlación positiva entre el grado de somnolencia subjetiva (Epworth) y las variables biológicas estudiadas.

La conclusión de este estudio es que los niveles de la proteína C reactiva y la resistencia insulínica se asocian con la obesidad. Los pacientes con SAS presentan niveles elevados de leptina y de neuro péptido Y independientemente de la obesidad. Los resultados preliminares sugieren que la somnolencia no se asocia a ninguna de las variables estudiadas.

**Beca concedida:**  
**Beca SEPAR 2000**

#### **TRANSPORTE TRANSCELULAR DE DIFERENTES ALERGENOS EN LAS CELULAS EPITELIALES BRONQUIALES DE SUJETOS NORMALES Y DE PACIENTES ATOPICOS CON ASMA**

**Autor:**  
José Belda Ramirez

**Centro de trabajo:**  
Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona.

**Objetivos:** El objetivo de la primera fase del estudio fue desarrollar un método que incrementase la producción de células epiteliales bronquiales humanas en cultivos primarios. Se sembraron explantes, obtenidos de muestras procedentes de cirugía torácica y broncoscopia, en placas recubiertas de colágeno tipo I con medio suplementado para células epiteliales bronquiales. Cuando los explantes presentaron proliferación celular a su alrededor fueron subcultivados, y se tripsinizaron las células restantes tras alcanzar más del 50% de confluencia. Se valoró su viabilidad, número total, y presencia de citoqueratina-7 por inmunocitoquímica. Se incluyeron 9 pacientes de Cirugía Torácica y 3 de Broncoscopia. De las muestras fueron subcultivados, se realizó un máximo de 5 pases en los que no hubo variación en viabilidad media de 91,9 (DE: 11,7%) ni para citoqueratina-7 30,71 (DE: 10,68%). En este estudio se ha desarrollado un método que permite incrementar tres veces como media el número de células epiteliales bronquiales humanas obtenidas en cultivos primarios. Este método permitiría realizar estudios complejos y repetidos en los que se precisara una mayor cantidad celular a partir de explantes de muestras de un mismo paciente.

**Beca concedida:**  
**Beca SEPAR-Áreas 2001**

#### **HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS 1997-2001**

**Autor:**  
Rafael Vidal Pla

**Centro de trabajo:**  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Objetivos:** Averiguar la prevalencia, características y factores predictores de mala evolución de la toxicidad hepática grave por anti-tuberculosos.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo de enfermos tratados por tuberculosis y que presentaron toxicidad hepática grave: transaminasas elevadas más de 10 veces y/o clínica de hepatitis o insuficiencia hepática. Recogida de factores de riesgo de mal pronóstico.

Análisis estadístico univariado y multivariado con programa SPSS. **Resultados:** Se han recogido 100 casos de 1749 enfermos tratados en 11 provincias (prevalencia de 2,4%). Los factores predisponentes más frecuentes fueron el alcoholismo y ser portador de VHC.

La evolución fue favorable en 92 enfermos, pero en 8 se desarrolló una insuficiencia hepática aguda grave, con 4 fallecimientos y 3 trasplantes hepáticos.

Conclusiones: La forma de presentación más frecuente fue la hepatitis aguda. Los factores de mala evolución fueron: insuficiencia renal, VHC +, la toma de otros fármacos hepatotóxicos, la retirada tardía del tratamiento y la bilirrubina superior a 3.

**Beca concedida:**

**Beca Ayudas a la Investigación**

**RESPUESTA FUNCIONAL PULMONAR Y CELULAR EN EL ESPUTO INDUCIDO DE LA BRONCOPROVOCACION CON ADENOSINA 5'-MONOFOSFATO EN PACIENTES CON ASMA**

**Autor:**

Roberto Rodríguez-Roisin

**Centro de trabajo:**

Hospital Clínic. Barcelona.

Se ha sugerido que las pruebas broncoprovocación mediante estímulo indirecto, como la adenosina 5'-monofosfato (AMP), son más representativas del estado inflamatorio de las vías aéreas que las pruebas que emplean un estímulo directo (metacolina [MTH]). Por consiguiente, la broncoprovocación con AMP es en la actualidad frecuentemente utilizadas en investigaciones clínicas aunque los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no son completamente conocidos. En el presente estudio investigamos los efectos de la broncoprovocación con AMP sobre el funcionalismo pulmonar, incluyendo las relaciones ventilación-perfusión (VA/Q) como marcador de inflamación distal, y la composición celular del esputo inducido. Los resultados fueron comparados con los obtenidos utilizando MTH, agente de referencia ampliamente descrito en la literatura internacional. Se siguió un diseño simple ciego, aleatorizado y cruzado evaluando los resultados de la prueba de broncoprovocación con AMP y con MTH, separados por un intervalo de una semana. Se incluyeron 12 pacientes con asma leve, no fumadores ( $FEV_1$ ,  $92 \pm (DE)14\%$  predicho; edad,  $25 \pm 3$  años) que fueron evaluados en condiciones basales y a los 5, 15 y 45 minutos del momento en que se produjo una reducción del FEV<sub>1</sub>, de un 30% respecto al valor basal. El esputo inducido fue realizado antes (visita de reclutamiento) y a las 4 horas de la broncoprovocación con AMP y MTH. Comparado con el punto basal, a los 5 minutos de la broncoprovocación se observó una reducción de la PaO<sub>2</sub> (con AMP de  $30,8 \pm 10,2$  mmHg; con MTH de  $32,2 \pm 11,7$  mmHg) y un aumento de la gradiente alveolo-arterial de oxígeno (con AMP de  $25 \pm 7,9$  mmHg; con MTH de  $27,5 \pm 9,5$  mmHg). Estas alteraciones se produjeron como consecuencia del desarrollo de desequilibrio de las relaciones VA/Q, las cuales fueron de magnitud similar para las dos pruebas (DISP R-E\* con AMP de  $3,8 \pm 2,4$ ; con MTH de  $4,6 \pm 2,4$ ).

El gasto cardiaco y el consumo de oxígeno se incrementaron a los 5 y 15 minutos de la broncoconstricción con AMP, respectivamente (QT de  $5,7 \pm 1,2$  a  $6,7 \pm 1,3$  Lmin<sup>-1</sup>, y VOZ de  $197 \pm 33$  a  $218 \pm 48$  Lmin<sup>-1</sup>,  $p < 0,05$ ), probablemente como consecuencia de los efectos inotrópicos de la adenosina.

**Beca concedida**

**Beca Ayudas en Formación Continuada**

**FACTORES DETERMINANTES DE BRONQUITIS CRÓNICA Y EPOC EN EL TRABAJADOR DE GANADERÍA EUROPEO**

**Autor:**

Elena Riu Torrente

**Centro de trabajo:**

Hospital HUGTIP. Badalona (Barcelona)

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de EPOC en ganaderos no fumadores y los factores ocupacionales relacionados con EPOC en dicha población.

**Pacientes, método y análisis estadístico:** De los participantes en el "Estudio Europeo de Salud Respiratoria en Agricultores y Gana-

deros" se seleccionó al azar una muestra de ganaderos con actividad laboral en el interior de edificios de confinamiento a los que se les determinó funcionalismo pulmonar y se realizaron mediciones de contaminantes en el interior del edificio de trabajo (temperatura dentro del edificio, humedad, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, polvo orgánico total y endotoxina). El estudio actual se ha realizado sobre la submuestra de ganaderos no fumadores seleccionados ( $n = 76$ ). En esta población se ha determinado la prevalencia de EPOC (según criterios GOLD) y los factores ambientales asociados a EPOC mediante modelos de regresión logística ajustados.

**Resultados:** La prevalencia observada de EPOC en ganaderos no fumadores europeos ha sido de un 14,5% (11/76 sujetos), siendo de 7,9% (6/76) considerando EPOC moderada-severa (GOLD). El único contaminante ambiental asociado a EPOC en la muestra de estudio fue la concentración de polvo total (OR 10,31, IC95 1,24-85,24) y esta asociación se mantiene al ajustar para covariables (OR 9,43, IC95 1,03-85,68). La prevalencia de EPOC en los sujetos expuestos a una concentración elevada de polvo fue del 23,8% (10/42 sujetos) (14,3%, 6/42 sujetos considerando EPOC moderada-severa), versus el 2,9% de ganaderos no fumadores con EPOC (1/34 sujetos) en los expuestos a concentración baja de polvo (0/34 sujetos para EPOC moderada-severa), ( $p < 0,05$ ). No se observó asociación entre EPOC y temperatura dentro del edificio, humedad, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> o endotoxina.

**Conclusiones:** La prevalencia de EPOC en ganaderos no fumadores (14,5%), es mayor de la esperada para la población general no fumadora y ésta parece estar relacionada con la exposición a polvo orgánico en el interior del edificio de confinamiento de ganado.

**Beca concedida:**

**Beca Ayudas en Formación Continuada**

**PREVALENCIA Y DETERMINANTES DE EPOC EN GANADEROS NO FUMADORES CON ACTIVIDAD LABORAL EN GANADERÍA**

**Autor:**

Elena Riu Torrente

**Centro de trabajo:**

Hospital HUGTIP. Badalona (Barcelona).

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de EPOC en ganaderos no fumadores y los factores ocupacionales relacionados con EPOC en dicha población.

**Pacientes, método y análisis estadístico:** De los participantes en el "Estudio Europeo de Salud Respiratoria en Agricultores y Ganaderos" se seleccionó al azar una muestra de ganaderos con actividad laboral en el interior de edificios de confinamiento a los que se les determinó funcionalismo pulmonar y se realizaron mediciones de contaminantes en el interior del edificio de trabajo (temperatura dentro del edificio, humedad, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, polvo orgánico total y endotoxina). El estudio actual se ha realizado sobre la submuestra de ganaderos no fumadores seleccionados ( $n = 76$ ). En esta población se ha determinado la prevalencia de EPOC (según criterios GOLD) y los factores ambientales asociados a EPOC mediante modelos de regresión logística ajustados.

**Resultados:** La prevalencia observada de EPOC en ganaderos no fumadores europeos ha sido de un 14,5% (11/76 sujetos), siendo de 7,9% (6/76) considerando EPOC moderada-severa (GOLD). El único contaminante ambiental asociado a EPOC en la muestra de estudio fue la concentración de polvo total (OR 10,31, IC95 1,24-85,24) y esta asociación se mantiene al ajustar para covariables (OR 9,43, IC95 1,03-85,68). La prevalencia de EPOC en los sujetos expuestos a una concentración elevada de polvo fue del 23,8% (10/42 sujetos) (14,3%, 6/42 sujetos considerando EPOC moderada-severa), versus el 2,9% de ganaderos no fumadores con EPOC (1/34 sujetos) en los expuestos a concentración baja de polvo (0/34 sujetos para EPOC moderada-severa), ( $p < 0,05$ ). No se observó asociación entre EPOC y temperatura dentro del edificio, humedad, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> o endotoxina.

**Conclusiones:** La prevalencia de EPOC en ganaderos no fumadores (14,5%), es mayor de la esperada para la población general no fumadora y ésta parece estar relacionada con la exposición a polvo orgánico en el interior del edificio de confinamiento de ganado.