

## Aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas en la investigación de la génesis y del estadiaje del síndrome de fibrosis difusa pulmonar

A.M. Puras<sup>1</sup>, A. Echegoyen<sup>1</sup>, J.M. Casas<sup>2</sup>, A. López Cousillas<sup>1</sup>, B. Larrínaga<sup>3</sup>, J. Boldú<sup>4</sup>

1. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona.

4. Sección de Neumología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

### FUNDAMENTO

La fibrosis pulmonar es uno de los mecanismos de respuesta frente al daño alveolar, que conduce a una desordenada arquitectura pulmonar con grandes espacios aéreos de paredes irregulares engrosadas no funcionantes, y funcionalmente a un pulmón de pequeño tamaño y baja capacidad vital. La evolución hacia la fibrosis de una lesión pulmonar o hacia la resolución depende de múltiples factores implicados en la fase de reparación, en los que están implicados diversas estirpes celulares y mediadores intercelulares que en último término regulan la proliferación local de fibroblastos y la producción y disposición de las fibras de colágeno, sustrato de la reacción cicatricial desestructuradora en el pulmón fibrótico. La fibronectina, tanto de origen plasmático como la de origen celular producida "in situ", y la tenascina, son moléculas presentes en la matriz extracelular durante la inflamación, que están implicadas en la adhesión, quimioatracción y especialmente en la promoción de la migración de células en el intersticio. Estas moléculas están implicadas en la migración y proliferación de fibroblastos característica de la fase inflamatoria de reparación por sustitución. En este contexto de reparación, presente en el daño alveolar difuso, el estudio que presentamos pretende evaluar la expresión de estas moléculas en diferentes cuadros nosológicos de fibrosis pulmonar y en diferentes cronologías de ésta y valorar la implicación de las moléculas fibronectina y tenascina en la fibrogénesis pulmonar.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 20 casos de daño alveolar difuso (DAD) en fase exudativa, 20 casos de DAD en fase proliferativa, 10 casos de bronquiolitis obliterante con neumonía en organización idiopática (COP), 20 casos de fibrosis pulmonares idiopáticas (FPI) y 10 pulmones control que no presentaban afectación intersticial. Los 40 casos de daño alveolar difuso y los 10 pulmones que se han utilizado como control proceden del archivo de autopsias del Hospital Virgen del Camino. Los 10 casos de neumonía en organización idiopática son biopsias transbronquiales procedentes del archivo de biopsias del Hospital Virgen del Camino. Los 20 casos de fibrosis pulmonar idiopáticas son biopsias quirúrgicas cedidas por el Hospital de Navarra, el Hospital General de Alicante y el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. En todas ellas se ha realizado estudio histoquímico con

hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y azul alcian. El estudio inmunohistoquímico de la fibronectina se ha realizado con dos anticuerpos, uno policlonal (Dako) y otro monoclonal (clona 568 de Novocastra) que reconocen tanto la fibronectina plasmática como la celular, y el estudio inmunohistoquímico de la tenascina (clona 49 de Novocastra) se ha realizado con un anticuerpo monoclonal. Se ha realizado un estudio cualitativo y subjetivo de la expresión de estos tres anticuerpos en las diferentes estructuras que definen cada uno de los grupos de enfermedad. Para el tratamiento estadístico de los datos se ha determinado la media aritmética de cada una de las variables objeto de estudio, incluso en aquellas variables que no están presentes en todos los casos del mismo grupo. Los datos de las variables estudiadas se han analizado con el programa estadístico SPSS 10.0 para windows. Los datos nominales y las variables ordinales se han analizado mediante las tablas de contingencia aplicando la  $\chi^2$  de Pearson y la prueba exacta de Fisher para las variables medidas en escala nominal y la  $\chi^2$  de tendencia lineal cuando pueda sumirse una escala ordinal. Dado el tamaño de los diferentes subgrupos que integran la muestra, en los contrastes de hipótesis se ha estimado de forma preferente la significación exacta o de Montecarlo mediante el paquete de pruebas exactas para SPSS 10.0.

### RESULTADOS

La fibronectina se detecta en el intersticio de los pulmones control; su expresión aumenta en el intersticio de los pulmones con DAD en fase exudativa y sobre todo en las membranas hialinas de los DAD exudativo; en el DAD en fase proliferativa su expresión se detecta en los tabiques intersticiales y en los cuerpos fibromixoides intraalveolares; en la NOI se detecta en los cuerpos de Masson y en los tabiques intersticiales no afectados; en la FPI la expresión es generalizada e intensa en todas las estructuras estudiadas: tabiques intersticiales fibrosos, focos fibroblásticos y áreas cicatriciales.

La tenascina no se expresa en el intersticio de los pulmones control; en el DAD exudativo se expresa en los tabiques intersticiales pero no en las membranas hialinas; En el DAD proliferativo se expresa en los tabiques y en los cuerpos fibromixoides intraalveolares; en la COP los cuerpos de Masson muestran una tinción fuertemente positiva siendo los tabiques no afectados negativos; en la FPI la expresión es muy heterogénea,

siendo positiva en los focos fibroblásticos y en las áreas subepiteliales de los espacios quísticos y negativa en el resto.

#### CONCLUSIONES

Una característica histológica común en las alteraciones fibroproliferativas es la remodelación de la arquitectura pulmonar por el depósito descontrolado de tejido colágeno en el intersticio pulmonar, que conduce a la fibrosis pulmonar; esta fibrosis se puede producir por dos mecanismos diferentes, la fibrosis intersticial y la fibrosis intraalveolar, siendo esta última esencial en la remodelación de la arquitectura pulmonar. La fibronectina es una proteína que se detecta en el intersticio del pulmón sano y su expresión aumenta de forma importante en el DAD en fase aguda y proliferativa, en la NOI y en el daño pulmonar crónico. Este patrón de expresión indica que la fibronectina, además de ser una proteína estructural de la matriz extracelular, es una proteína de la fase aguda del daño pulmonar y su expresión mantenida e incluso aumentada durante la fase crónica de daño pulmonar la convierten junto al colágeno en un constituyente esencial del tejido fibroso estable de las FPI. La tenascina es una glicoproteína que se expresa en las fases más iniciales de la agresión pulmonar, que se mantiene durante el proceso de fibrogenesis y que disminuye cuando la fibrosis tisular está

ya establecida, demostrando que es una proteína de fase aguda, reguladora, no estructural, que participa en la remodelación tisular.

1. La fibronectina y la tenascina son dos proteínas de la matriz extracelular que juegan un papel importante en el desarrollo de la fibrosis.

2. La fibronectina es una proteína estructural de la membrana basal y del intersticio pulmonar que actúa además como una proteína de fase aguda.

3. Ambas se localizan en determinados lugares pero la expresión más extensa y generalizada de la fibronectina parece indicar que esta glicoproteína es fundamental para el depósito de la tenascina.

4. La tenascina es una proteína de la fase inicial del proceso proliferativo, actuando como una proteína de la fase aguda no estructural.

5. El desarrollo de fibrosis pulmonar se encuentra asociado con una disminución del nivel de tenascina, indicando que la tenascina es una proteína reguladora.

6. La expresión de tenascina en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática puede ser útil para determinar la actividad fibrosante.

7. El pronóstico de la enfermedad depende sobre todo de la naturaleza del proceso fibrótico y no de la expresión de la tenascina.

---

## Herramienta software de análisis electromiográfico para el diagnóstico de enfermedades neuromusculares

### A. Malanda

Departamento de Automática, Electrónica e Ingeniería de Sistemas. Universidad Pública de Navarra. Pamplona.

#### FUNDAMENTOS

La unidad motora (UM) es el elemento básico de actividad funcional en el músculo y está formado por una motoneurona y las fibras musculares inervadas por ella. El potencial de acción de unidad motora (PAUM) representa la actividad eléctrica de las fibras musculares de una UM captada en un electrodo de aguja y registrada con un aparato de adquisición electromiográfica. Mediante el estudio de la forma y las dimensiones de los PAUMs pueden diferenciarse estados normales y patológicos (miopáticos o neurógenos) de los músculos, constituyendo uno de los principales elementos del diagnóstico electromiográfico (EMG). Para la caracterización cuantitativa del tamaño y la morfología del PAUM se han definido diferentes tipos de parámetros:

- De tamaño. Están relacionados con el número de fibras musculares generadoras del PAUM, y se ven también influidos por la situación relativa del electrodo

respecto de las fibras. Son la duración, la amplitud, el área, la duración de la espiga, el área de la espiga, el grosor o "thickness" y el índice de tamaño o "size index".

- De irregularidad o de forma de onda. Sensibles al grado de dispersión temporal existente en la activación de las fibras musculares de la unidad motora: número de fases, número de turns, fases/turns, número de satélites y coeficiente de irregularidad.

- De información de la posición relativa del electrodo con respecto a los generadores más cercanos. Y que sirven para establecer criterios de calidad a la hora de aceptar o rechazar PAUMs para el análisis: tiempo de subida o "rise time", pendiente y máximo tiempo de subida "max rise"

- De variabilidad temporal en las descargas sucesivas de una UM. Se han definido dos parámetros para la cuantificación de este fenómeno, también conocido

como "jiggle": el CAD (*normalized consecutive amplitude differences*) y el CCC (*cross correlation coefficient*).

En este trabajo se presenta una herramienta software de análisis electromiográfico para la investigación fisiológica y el diagnóstico de enfermedades neuromusculares: BIOPAUM C++. El desarrollo de esta herramienta ha sido una de las piezas principales de la colaboración entre el Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica de la Universidad Pública de Navarra y los Servicios de Neurofisiología del Hospital San Millán de Logroño y del Hospital Virgen del Camino de Pamplona. Esta herramienta pretende facilitar el análisis convencional y la creación de nuevos algoritmos más precisos para el cálculo de los parámetros de los PAUM, así como la aplicación de técnicas avanzadas de procesamiento de señales a la electromiografía.

#### MATERIAL Y MÉTODOS: DESCRIPCIÓN DE LA HERRAMIENTA

BIOPAUM C++ está preparada para capturar señales digitalizadas procedentes de las 20 descargas de una UM registradas con un electromiógrafo Counterpoint de la casa Dantec.

En la pantalla principal de acceso al programa (Fig. 1), BIOPAUM C++ permite visualizar tres ventanas: una gráfica de las 20 descargas de un PAUM o las 5 mejores seleccionadas por el electromiógrafo en "raster", otra gráfica del promedio de estas 5 mejores descargas, y una última mostrando los valores de "set-up" (barrido y sensibilidad con que fue captado el PAUM) y los valores de sus parámetros.

El electromiógrafo calcula los siguientes parámetros temporales sobre el promedio: duración, amplitud, número de fases, área, número de turns, satellites y "rise time".

Además de estos parámetros, el programa calcula la duración de la espiga, el área de la espiga, el "thickness", el "size index", el cociente fases/turns, el número de satellites, el coeficiente de irregularidad, la pendiente y el "max rise". Además, BIOPAUM C++ permite el reajuste manual de algunos de los parámetros calculados, por ejemplo, la duración. También se ha añadido el cálculo y la visualización de tres parámetros relacionados con la representación frecuencial de los potenciales, para cuyo cómputo se emplea la FFT. Son las frecuencias media, mediana y máxima.

A diferencia de un electromiógrafo convencional, esta herramienta permite visualizar todos los parámetros temporales y frecuenciales descritos sobre el potencial promedio.

Además se pueden calcular los parámetros del "jiggle", incluyendo un nuevo método de cálculo del CAD, basado en la alineación temporal de las descargas por correlación, no por alineación de máximos. La herramienta cuenta con una pantalla exclusiva para el cálculo del "jiggle" mediante los distintos métodos propuestos es un valor añadido. Aquí se incluyen ventanas y funciones de supervisión o intervención manual para excluir descargas no significativas, modificar la posición del pico máximo de las descargas si resulta erróneo o variar la duración de la ventana temporal para el cálculo del jiggle. Estas funcionalidades están orientadas a la obtención de estimaciones fiables minimizando la influencia de posibles artefactos o errores de detección.

Con respecto a la gestión de ficheros y datos, se ha definido un protocolo sencillo y eficiente en la nomenclatura de ficheros y directorios relacionados con las curvas y datos de las señales EMG de distintos pacientes. La herramienta permite buscar y cargar los ficheros de forma interactiva mediante cuadros de diálogo y selección por ratón. También se añade la posibilidad de impresión y grabación en ficheros de señales y parámetros.

Las principales características de BIOPAUM C++ son:

- Su facilidad de acceso e instalación. C/C++ permite la creación de un fichero ejecutable de la aplicación transportable a diferentes equipos y sistemas informáticos.

- Al ser implementada en C/C++ es un programa estructurado. El código y los datos se estructuran en bloques usando subrutinas que emplean variables locales. De esta forma, sólo es necesario conocer qué hace la función y que variables de entrada necesita, no cómo lo hace. La depuración de código es así más sencilla.

- Se emplea la Programación Orientada a Objetos (POO), que permite un encapsulamiento muy grande, al dotar a las distintas entidades del programa (objetos) con propiedades, variables internas e incluso funciones que pueden operar sobre ellas.

- BIOPAUM C++ presenta una interfaz gráfica fácil de utilizar basada en la agrupación de botones según funciones y menús desplegables.

- Existen mecanismos de aviso de errores e indicaciones de la ejecución del programa.

- La ejecución es muy rápida, gracias fundamentalmente al lenguaje C++ en que está escrito el código.

- Se optimiza la utilización de la memoria RAM al hacer uso de memoria dinámica en la ejecución de los algoritmos.

- La herramienta es compatible con futuras versiones de desarrollo del Borland Builder C++ (escalabilidad y flexibilidad).

- El programa cuenta con documentación detallada de manuales de usuario y de referencia.

#### DISCUSIÓN

BIOPAUM C++ puede resultar de gran utilidad tanto en la consulta médica en Neurofisiología como en un laboratorio de investigación fisiológica o clínica. Para el primero de estos ámbitos, es una herramienta de gran capacidad de cálculo, rápida, con un gran número de opciones, muy fácil de manejar y agradable en su presentación. Su concepción y sucesivas modificaciones han atendido cuidadosamente las indicaciones y preferencias de los médicos especialistas de nuestro equipo, haciendo que su utilización resulte similar a la de aparatos de adquisición convencionales a los que ellos están acostumbrados.

En un laboratorio de investigación biomédica, además de las ventajas anteriores esta herramienta permite la sistematización en los procesos de análisis de conjuntos amplios de señales. Además, por ser C++ un lenguaje muy extendido, su modificación, la inclusión de nuevos procedimientos y funcionalidades y su integración con otros programas resulta relativamente sencilla.

## NOTAS INFORMATIVAS

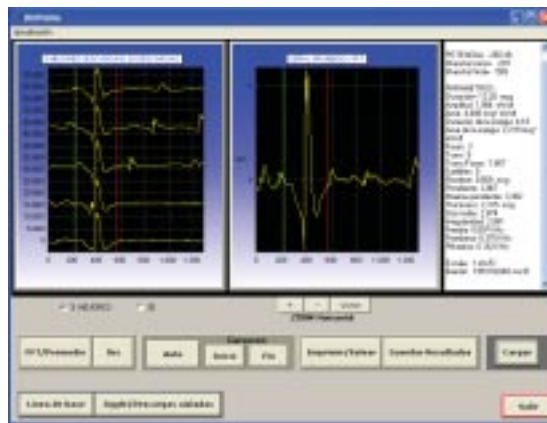
Sin embargo, para llegar a tener un uso más extendido por nuestro grupo de investigación o por otros grupos y especialistas médicos, debe llevarse a cabo un proceso de pruebas mucho más exhaustivas y sistemáticas que las que hasta el momento se han podido realizar.

## CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

En este proyecto se ha desarrollado la herramienta BIOPAUM C++, para el análisis de PAUMs extraídas con electrodos de aguja. BIOPAUM C++ permite el cálculo y edición de un conjunto muy completo de parámetros de forma de onda y frecuenciales, diversos modos de visualización de las señales y otras funcionalidades en la gestión de ficheros y en la impresión y grabación de gráficas y parámetros. Esta herramienta

se ha implementado en el lenguaje de programación C++, el cual aporta flexibilidad, escalabilidad al ser compatible con futuras versiones de C++ y una gran velocidad de procesamiento.

BIOPAUM C++ permitirá en un futuro incorporar funciones tales como cancelación de línea de base, integración con sistemas de clasificación automática de PAUMs basados en redes neuronales, análisis estadístico, etc. integración con sistemas de extracción automática de PAUMs a partir de registros continuos (sistemas de descomposición) y con programas de gestión de base de datos, importación de señales registradas en diferentes equipos de adquisición y con diferentes formatos, y extracción de parámetros y representaciones no convencionales: coeficientes lpc, cepstrum, wavelets y otras representaciones tiempo-frecuencia, componentes principales, etc.



**Figura 1.** Ventanas de los 5 potenciales más parecidos del PAUM y promedio de estos 5.

## Perfil de sensibilización frente a Hev B5 y Hev B6 en personal sanitario sensibilizado a látex mediante test de activación de basófilos e IgE específica

J.M. Hermoso de Mendoza<sup>1</sup>, M.L. Sanz<sup>2</sup>, I. Dieguez<sup>2</sup>

1. Servicio de Medicina del Trabajo. Clínica Universitaria de Navarra.

2. Departamento de Alergología e Inmunología Clínica. Facultad de Medicina. Clínica Universitaria de Navarra.

### FUNDAMENTO

La sensibilización al látex en personal sanitario continúa siendo un importante problema, lejos todavía de contar con una solución eficaz. El incremento exponencial de la exposición a alérgenos de látex en el personal sanitario a raíz de la utilización masiva de guantes desechables que se produjo en la década de los 80, coincidiendo con la aparición a nivel mundial de la epidemia del SIDA, ha traído como consecuencia la sensibilización de muchas personas en este grupo profesional.

Dicha sensibilización produce una sintomatología multiforme, pudiendo variar desde una dermatitis de contacto leve, hasta el desarrollo de un asma alérgico o un shock anafiláctico. A pesar de que hay en investigación tratamientos probablemente curativos, como la inmunoterapia, la realidad actual es que a estas personas sólo se les puede garantizar su seguridad completa a través de la evitación de la exposición laboral al látex. Una idea de este problema nos la da la comunicación de casos –afortunadamente pocos– de personas asintomáticas que han debutado incluso con un shock anafiláctico. Parte de la dificultad que implica la evitación al aeroalergeno pasa porque desarrollar esta medida preventiva depende no solamente del paciente, sino que habitualmente implica medidas organizacionales, como eliminación del látex de toda el área de trabajo –o medidas de disminución como sustitución de guantes de látex con polvo por guantes sin polvo–, que con frecuencia son complicadas de desarrollar. La seguridad de estas personas puede verse muy limitada por la presencia de material de látex en múltiples objetos de la vida cotidiana, por la aparición de un síndrome látex-fruta, o por las complicaciones asociadas a su atención médica, ya que el contacto mucoso o parenteral con material de látex puede ser de alto riesgo.

La prevalencia de personal sanitario sintomático bascula, según los diversos estudios, entre un 5 y un 15%. Para tener una idea de la magnitud de este problema, si en Navarra hay censados el año 2.000 unas 14.000 personas en el ramo de actividad sanitaria, unas 700 personas podrían haber desarrollado esta sensibilización, muchos de ellos todavía probablemente por diagnosticar.

Los métodos diagnósticos aceptados hasta el momento (prick test e IgE específica), presentan una cantidad significativa de falsos negativos. Desde hace pocos años se está desarrollando un método, el test de activación de basófilos (TAB) mediante citometría de flujo, cuyo rendimiento diagnóstico está manifestándose

muy elevado y claramente superior a las citadas técnicas. La utilización de este test permite una tipificación más exhaustiva de las proteínas alergénicas específicas que componen el látex, información de gran utilidad para el desarrollo de actuaciones terapéuticas específicas. El objetivo de nuestro estudio, enmarcado en un estudio de mayor amplitud sobre sensibilización al látex desarrollado en nuestro centro, es determinar el perfil de sensibilización frente a las distintas proteínas de látex en nuestros trabajadores alérgicos, utilizando antígenos recombinantes Hev B5 y Hev B6, de alta prevalencia en personal sanitario sensibilizado (hasta el 92 y 80% respectivamente) en una técnica de activación celular *in vitro* (test de activación de basófilos), ya que estos alérgenos recombinantes no es posible probarlos *in vivo* por motivos éticos. La novedad que aporta este trabajo es la realización de una prueba funcional *in vitro* en la que se estimulan las células del paciente con los antígenos recombinantes Hev B5 y Hev B6 para observar la respuesta de activación de basófilos mediante citometría de flujo (detección CD 63).

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 34 personas pertenecientes a la plantilla del centro sanitario, diagnosticados de sensibilización al látex mediante la coexistencia de síntomas relacionados, además de, como mínimo, una de las siguientes pruebas positivas, prick test, IgE látex, TAB. Dieciocho estaban diagnosticados tanto en pruebas *in vitro* como *in vivo*; tres estaban diagnosticados únicamente por prick test, y los otros trece estaban diagnosticados únicamente mediante TAB.

A todas estas personas se les realizó un análisis de sangre en el segundo trimestre del año 2003, valorando la existencia de activación de los basófilos al contacto con proteínas globales de látex, así como en la exposición a proteínas recombinantes Hev B5 y Hev B6.

Se incubaron 50 µl de la suspensión celular procedente del paciente con 50 µl de extracto acuoso de látex (Ifidesa Arístegui, Bilbao) a concentraciones de 5, 0,5 y 0,125 mg de proteína/ml. Como control positivo se utilizó anti IgE anti receptor. Las muestras se centrifugaron durante 5 minutos a 4°C, 1000xg. Los basófilos fueron marcados añadiendo anticuerpos anti CD63 PE marcados. El análisis de los marcadores de superficie fue realizado a 488 nm en un citómetro de flujo equipado con un láser de argón de 15 nW (*Becton Dickinson*), y analizados mediante el software *CellQuest*. Se eliminaron los anti IgE negativos (<10 µg/ml) y las muestras con activación basal (>10 µg/ml)

## RESULTADOS

Siete casos de los 34 (20,5%) han presentado anti-IgE negativa (hasta 10 mg/ml). Uno de ellos con TAB positivo. De los 27 casos restantes, un total de 19 (70,4%) han resultado TAB positivos a la concentración de 0,125 mg/ml, pero dos de ellos resultaron negativos a la concentración de 0,03 mg/ml.

Se ha hallado el valor final de activación frente a proteínas recombinantes Hev B5 y Hev B6, restando en cada dilución el valor correspondiente del control MBP, cuando este ha sido positivo, lo que ha ocurrido en un sólo caso.

El porcentaje de casos positivos para Hev B5, una vez eliminados los 10 anti IgE negativos, ha sido el siguiente: a concentración de 5 mg/ml, 4 casos de 27 (14,8 %). A concentración de 0,5 mg/ml, 8 casos de 27 (26,9 %), incluyendo los 4 anteriores más otros 5 nuevos que a la concentración máxima no activaban los basófilos. A concentración de 0,05 mg/ml, los mismos 8 casos que en la dilución anterior.

La prevalencia de respuestas positivas frente a proteínas recombinantes Hev B6 detectada ha sido: a concentración de 5 mg/ml, 0 casos de 27. A concentración de 0,5 mg/ml, 1 caso de 27 (3,7%). A concentración de 0,05 mg/ml, 1 caso de 27, distinto del anterior. El caso positivo a 0,5 mg/ml era también positivo para Hev B5 a 0,5 y 0,05 mg/ml. El caso positivo a 0,05 mg/ml no era positivo para Hev B5.

Los ocho casos que han resultado positivos a concentraciones de 0,5 y 0,05 mg/ml de proteína recombinante Hev B5, eran a su vez positivos para látex. Los dos casos positivos para Hev B6 (cada uno a una concentración), también fueron positivos para látex.

## CONCLUSIONES

En nuestra muestra se observa una mayor prevalencia de sensibilización frente a Hev B5 que frente a Hev B6, en ambos casos mucho más bajas de lo que cabría deducir de los datos existentes en la literatura previa.

---

## Detección precoz de cáncer colorectal en el área de estella con test de sangre oculta en heces (test inmunológico). Estudio sociológico sobre la no participación

### B. Martínez

Hospital García Orcoyen.

**Fundamento.** El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales. Es una causa importante de morbi-mortalidad con tendencia al aumento en los últimos años. Existe controversia en torno a cuál o cuáles son las técnicas de screening que mayores beneficios aportan. La realización del test de sangre oculta en heces (TSOH), como primer paso del screening se acompaña de un descenso de la mortalidad en múltiples estudios.

En los últimos años se viene utilizando la determinación de TSOH mediante técnica inmunológica que detecta la hemoglobina humana, sin sufrir reacciones cruzadas con alimentos, ni fármacos.

El trabajo tiene como objetivo principal, contribuir al descenso de la mortalidad por CCR en Navarra y medir la aceptabilidad y factibilidad en el Área de Salud de Estella.

**Material y métodos.** Estudio de intervención sobre una muestra de población, mediante la realización de una prueba de screening que consiste en la realización de TSOH, con posterior realización de estudios endoscópicos y/o radiológicos a los individuos con resultado positivo.

Se incluyeron personas asintomáticas de ambos sexos, con edades comprendidas entre 50 y 75 años,

con tarjeta individual sanitaria en Navarra, dentro del Área de Estella. La unidad de muestreo era el cupo correspondiente a cada uno de los médicos del Área de Estella.

Se seleccionaron tres cupos de médicos de Atención Primaria, dos de ámbito urbano y uno rural, motivados por fácil accesibilidad, actitud positiva de los profesionales, cupos representativos de zonas urbanas y rurales.

Se establecieron unos criterios de exclusión:

1. Antecedentes personales de pólipos.
2. Antecedentes personales de neoplasia de colon.
3. Exploración endoscópica del colon en los últimos 5 años.
4. Antecedentes personales de EII (colitis ulcerosa, Crohn)
5. Enfermedad terminal o incapacitante.
6. Enfermedad psiquiátrica severa.
7. Tratamiento con anticoagulantes.

La citación se realizó por correo, charlas informativas y captación telefónica.

Se realizó la detección de sangre oculta en heces con test inmunológico (Hexagon) y a los resultados positivos se les practicaron estudios endoscópicos.

Se formaron tres grupos para realizar el estudio de las causas de la/no participación en el estudio.

Grupo 1. Formado por personas seleccionadas para el programa y que habiendo sido citadas, no acudieron a la consulta inicial, ni a ninguna de las captaciones posteriores.

Grupo 2. Formado por personas seleccionadas para el programa y que habiendo sido citadas, acudieron a la consulta inicial.

Grupo 3. Formado por personas seleccionadas para el programa y que habiendo sido citadas, no acudieron a la consulta inicial, pero sí lo hicieron tras la recaptación telefónica.

**Resultados.** La población preseleccionada fueron 1.516 personas, excluidos por base de datos incorrecta 102, distribuidos de la siguiente manera: 30 vivían fuera de la zona de estudio, 38 por dirección no localizada, 30 éxitus, 4 no tarjeta individual sanitaria, no Historia Clínica Informatizada.

De esta manera quedó una población diana de 1.414 personas, de éstos participaron en el estudio 967 (68,39%) y no participaron en el estudio 447 (31,61%).

Según sexo, participaron el 69,08% en varones y un 67,70% de las mujeres. Según franja de edad entre 50-65 años participaron 640 (70,95%), n =902 y en las personas de 65-75 años participaron 327(63,87%) n =512, (p<0,01), con significación estadística.

La participación en los cupos urbanos fue: en uno participó el 67,8% n =478, en el otro cupo urbano participó el 66,1%, n =631, sin significación estadística entre ellos; en el cupo rural participó el 74,1% n =305 (p<0,05) con significación estadística en relación con los cupos urbanos.

La participación inicial en el cribado fue del 56% y tras las charlas informativas y la recaptación telefónica se consiguió un aumento del 12%, no participando el 32%.

De los 967 que participaron fueron excluidos por protocolo 111 personas. Distribuidos de la siguiente manera: exploraciones endoscópicas en los últimos 5 años: 60 personas. Tratamiento anticoagulante: 17 personas. Antecedentes de neoplasia de colon y pólipos colónicos: 23 personas. EII (Crohn, Colitis ulcerosa): 7 personas. Discapacidad: 4 personas.

Una vez excluidos los 111 individuos por protocolo, fueron incluidos en el programa: 856 personas. De éstas no entregaron el test para valoración de resultados 20 personas; de tal forma que entregaron el TSOH 836 personas, siendo resultados positivos en 36 casos (4,3%).

Los resultados positivos, en el caso de varones un 4,6% (n = 412) y mujeres un 4% (n = 424); según la edad entre 50-65 años el 3,02% (n = 563) y de 65-75 años el 6,96% (n = 273) (p<0,01).

Según cupos, urbanos: 4,53% (n = 287) y un 3,56% (n = 349) y en el cupo de Atención Primaria rural el 5,5% (n = 200).

Se realizaron 32 colonoscopias, dado que 4 personas aun a pesar de la positividad rechazaron los estudios complementarios. Así en estas exploraciones encontramos 3 casos de adenocarcinoma de Dukes A y 4 personas con pólipos adenomatosos con displasia epitelial grave, que supone el 19,44 (n = 36) y el 21,87% (n = 32). El 78,8% de los pólipos detectados fueron adenomatosos, siendo 14 de ellos de tamaño superior a 1cm. Un 3% de los pólipos se localizaron en recto, el 12,1% en sigma y el 84,8% resto en colon.

**Conclusión.** La participación en el programa de screening del CCR en nuestro estudio fue alta, el 68,4%, si la comparamos con otros cribados. Las charlas informativas y la recaptación telefónica contribuyeron de forma notable al incremento de la participación. No encontramos diferencias significativas en cuanto a la participación según sexo. Hubo mayor participación de los más jóvenes, con significación estadística. Mayor participación en el medio rural, que en el urbano. El TSOH fue positivo en el 4,3% de las personas que entregaron el test. De este 4,3% positivos fueron diagnosticados de patología tumoral el 19,44%. El 15% de los pólipos se localizaron en región recto-sigmoidea y el 85% en el resto del colon. No encontramos diferencias significativas en la proporción de TSOH positivos según sexo. El TSOH (test inmunológico) presenta una sensibilidad y especificidad adecuada. El TSOH (test inmunológico) es eficaz en la detección del CCR así como de las lesiones precursoras (pólipos adenomatosos) posibilitando su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de los mismos. La campaña ha tenido elevada valoración para la detección precoz del CCR entre los utilizadores de los Servicios Sanitarios, tanto en su versión informativa, como de praxis preventiva. El protocolo de intervención diseñado, habría reforzado la confianza en la Institución Sanitaria y en los profesionales de la Salud en la zona objeto de experiencia. En conjunto la satisfacción es elevada, aunque se denote en general una falta de políticas preventivas estructuradas en torno a programas específicos y continuados en el tiempo. El proceso seguido en el protocolo del programa de detección del CCR, información general mediante charlas, derivación personalizada a consulta y la constante llamada al carácter voluntario de la participación actuaría como reactivo de la participación. Refrendo óptimo a los profesionales sanitarios (médicos y enfermería) del nivel explicativo del programa. Factores determinantes de la participación (información, voluntariedad, proximidad con la enfermedad, profesionales sanitarios habituales). En futuras intervenciones, el trabajo de captación y canalización de los procesos deben apoyarse en el equipo de Atención Primaria, máxime si lo que se pretende es optimizar la participación ciudadana. En relación con la continuidad del programa, existe un consenso en la necesidad de garantizar nuevas secuencias, que de no realizarlas defraudaría algunas de las expectativas creadas por la intervención. Una parte significativa de los participantes en la investigación sociológica es consciente de que este programa supone una experiencia piloto y que su continuidad esta ligada al elevado coste económico que tal actividad en términos continuados supondría