

Técnicas de diagnóstico para detección de sangre oculta en heces como biomarcador de cáncer colorrectal

Diagnostic techniques for the detection of fecal occult blood as markers of colorectal cancer

Laura-Ximena, Ramírez-López ¹ ; Ángela-Liliana, Monroy-Díaz ¹ ; Luis-Manuel, Limas-Solano ² ; Bladimiro, Rincón-Orozco ³ ; Karen-Dayanna, Contador-Saavedra ¹ 

RESUMEN

Citación: Ramírez-López, Laura-Ximena; Monroy-Díaz, Ángela-Liliana; Limas-Solano, Luis-Manuel, Rincón-Orozco, Bladimiro; Contador-Saavedra, Karen-Dayanna, (2020). "Técnicas de diagnóstico para detección de sangre oculta en heces como biomarcador de cáncer colorrectal". *Ciencia y Salud Virtual*; 12 (2), pp. 102-112. <https://doi.org/10.22519/21455333.1447>

Correspondencia: Laura-Ximena, Ramírez-López: lauramirez@uniboyaca.edu.co

Recibido: 3-mayo-2019; **Aceptado:** 18-julio-2020; **Publicado:** 30-diciembre-2020.

Financiación: Apoyo recibido de las instituciones declaradas en filiación.

Derechos de autor: © 2020 Laura-Ximena, Ramírez-López; Ángela-Liliana, Monroy-Díaz; Luis-Manuel, Limas-Solano; Bladimiro, Rincón-Orozco; Karen-Dayanna, Contador-Saavedra. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Internacional Reconocimiento - No Comercial 4.0 de Creative Commons (CC BY-NC 4.0)

Introducción. El test de sangre oculta en heces, es una prueba que identifica mínimas cantidades de hemoglobina en materia fecal que pueden tener origen en cualquier parte del tubo digestivo, es una prueba de tamización para la detección de cáncer colorrectal. El objetivo de este artículo fue realizar una revisión de literatura para determinar el rendimiento diagnóstico de las pruebas existentes para detección de sangre oculta en heces como predictor de cáncer colorrectal. **Método.** El proceso de búsqueda y análisis de la información se llevó a cabo mediante la revisión de literatura relacionada con cáncer colorrectal, test de sangre oculta en heces (químico e inmunoquímicos), especificidad y sensibilidad de estas pruebas. Se tuvieron en cuenta artículos originales y de revisión publicados entre 2008 y 2018 en idioma inglés y español, así como datos reportados en entes reconocidos a nivel internacional como Globocan. Para la búsqueda se utilizaron las bases de datos Science direct, Proquest, SciELO, Elsevier, Ovid, Pubmed, Google Scholar, Cochrane library. **Conclusiones.** Las técnicas de diagnóstico para detección de sangre oculta en heces se compararon con

la colonoscopia y se evidenció un buen rendimiento de estas técnicas, dado que los test químicos de sangre oculta presentaron una sensibilidad entre 30 % y 50 % y una especificidad entre 72 % y 98.1 %; por otra parte, las pruebas inmunoquímicas presentaron una sensibilidad entre 27 % y 94.6 % y una especificidad entre 65 % y 99 %.

Palabras clave: Sangre oculta; Cáncer de colon; Heces; Colonoscopia.

¹ Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

² Limeq Ltda. Tunja, Colombia.

³ Escuela de Microbiología, Universidad Industrial de Santander, Labtronic SAS. Bucaramanga, Colombia.

ABSTRACT

Introduction. The fecal occult blood test is a test that identifies minimal amounts of hemoglobin in stool that can originate in any part of the digestive tract. It is a screening test for detection of colorectal cancer. The aim of this article was to do a literature review, to determine the diagnostic performance of existing tests for fecal occult blood detection as a predictor of colorectal cancer. **Method.** The process of searching and analyzing the information was carried out by reviewing literature related to colorectal cancer, fecal occult blood test (chemical and immunochemical), specificity and sensitivity of these tests. Original articles and review articles published between 2008 and 2018 in English and Spanish were taken into account, as well as data reported in internationally recognized entities such as Globocan. For the search we used the databases Science direct, Proquest, SciELO, Elsevier, Ovid, Pubmed, Google Scholar, Cochrane library. **Conclusions.** Diagnostic techniques for fecal occult blood detection were compared with colonoscopy and a good performance of these techniques was evidenced, since the occult blood tests in chemical stool showed a sensitivity between 30 % and 50 % and a specificity between 72 % and 98.1 %; from elsewhere, the immunochemical tests showed a sensitivity between 27 % and 94.6 % and a specificity between 65 % and 99 %.

Keywords: Hidden blood; Colon cancer; Stool; Colonoscopy.

INTRODUCCIÓN

Los biomarcadores son características que pueden ser medidas y evaluadas en procesos biológicos normales y patológicos, se realiza mediante la interacción entre un sistema biológico y un agente de tipo químico, físico o biológico, y es evaluada como una respuesta funcional o fisiológica, que ocurre a nivel celular o molecular; tienen la capacidad de proveer información acerca del estado de salud de un individuo o una población (1-2), y ayudan a la comprensión de enfermedades desde diferentes perspectivas: tratamiento, prevención, diagnóstico y progresión de la enfermedad, respuestas a la terapia, evaluación experimental toxicológica de medicamentos o pesticidas, medición de riesgo ambiental y epidemiológico, además de evaluación de la intervención terapéutica, entre otros (2).

En el caso de enfermedades malignas, existen biomarcadores que se usan con baja frecuencia en el diagnóstico y pronóstico de neoplasias en vías digestivas, como por ejemplo en el cáncer colorrectal (CCR) (3), un tipo de carcinoma que se evidencia por la aparición de pólipos en la mucosa del colon y del recto, seguida de lesiones con diverso grado de malignidad (4). Se encuentra generalmente en personas entre un rango de edad de 50 a 74 años, sin embargo, se han encontrado casos de personas menores de 50 años diagnosticadas con CCR (5). La etiología de CCR está ligada a diversos factores de riesgo como pueden ser hereditarios (Síndrome de Lynch) y los asociados al estilo de vida (dieta, tabaquismo, alcohol) (6).

La prueba de oro para diagnóstico de CCR es la colonoscopia, y está demostrado que realizarla a tiempo es fundamental para la prevención efectiva de esta patología y por lo tanto disminuir la mortalidad (7). Sin embargo, existen desventajas como la preparación del paciente para este examen; es una técnica invasiva que podría ocasionar eventos adversos como la perforación del colon, siendo esta la causa más común de una intervención quirúrgica de urgencias en aquellas personas sometidas a este procedimiento (8).

De acuerdo con los datos del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer – GLOBOCAN - para el año 2018, el CCR reporta más de 800 mil muertes a nivel mundial, ocupando el tercer lugar tanto en hombres como en mujeres, después del cáncer de pulmón y mama respectivamente (9). Para el mismo año en Colombia se reportan hasta 9140 casos nuevos anuales y hasta el 50% de estas personas fallecen a causa de esta enfermedad (10).

Los biomarcadores genéticos, epigenéticos y de proteínas específicas, han cobrado importancia, actualmente se trabaja en la implementación de test de detección no invasivos de apoyo en la detección temprana de CCR fundamentados en encontrar ADN, ARN y proteínas presentes en heces, sangre y demás fluidos biológicos (3).

Los biomarcadores presente en heces pueden ser de tipo químico o inmunoquímicos; dentro los biomarcadores químicos se encuentra la hemoglobina, detectada mediante el test de sangre oculta en heces (TSOH), usado en pacientes que generalmente no presentan síntomas al principio de la neoplasia, pero si es posible encontrar mínimas cantidades de sangre en sus heces ya que los carcinomas sangran más que la mucosa normal (11); el TSOH tiene entre sus ventajas que es una prueba de bajo costo y de fácil manejo en el laboratorio, no obstante presenta una baja sensibilidad debido a las posibles interferencias en los resultados que puede generar el consumo de algunos alimentos, ya que no solo detectan la hemoglobina humana, sino también hemoglobina de origen animal como es el caso de las carnes rojas (12); de otra parte, también se han utilizado los test inmunoquímicos fecales (FIT), que presentan mayor sensibilidad para la detección de SOH, dado que detectan específicamente la hemoglobina humana, además de ser una prueba cuantitativa a diferencia del TSOH (13).

Se ha demostrado que la reducción de la mortalidad por CCR es posible con el uso de test no invasivos para la detección de biomarcadores como el TSOH, como se demuestra en estudios realizados en Ámsterdam, Alemania, China, Asia e Inglaterra. En el año 2008 se publicó un artículo de revisión donde se analizaba el impacto que tenía el TSOH en la reducción de la mortalidad, y en tres estudios con detección bienal hubo una reducción del riesgo relativo del 15 % en mortalidad por CCR (14); un estudio publicado en el año 2013 demostró después de un seguimiento durante 30 años una reducción general del 27 % en la mortalidad causada por CCR (15), y en 2016 un estudio analizó diferentes pruebas para la detección de este tipo de cáncer y el TSOH demostró una reducción en la mortalidad

específica por CCR entre 9-22 % después de 2 a 9 rondas de análisis de detección (16).

Es preciso aclarar que el TSOH usado para la detección de CCR en pacientes con hemorroides, mujeres con el período menstrual, personas en tratamiento con anticoagulantes, entre otros, deben ser excluidos para el diagnóstico de esta enfermedad con este tipo de pruebas por presentar sangrados no relacionados con CCR (17).

De acuerdo a lo anterior, el objetivo de esta revisión es realizar una revisión de literatura para describir el rendimiento diagnóstico de las pruebas para sangre oculta en heces como biomarcador de tamización para CCR.

MÉTODOS

Para la búsqueda de la información se usaron las palabras claves sangre oculta, cáncer de colon, heces, colonoscopia y tamizaje validadas en DeCS y MeSH; se utilizaron los conectores (Y (AND), O (OR)) para su respectiva combinación en idioma español e inglés.

Se realizó una revisión de literatura en la que se incluyeron artículos donde se reportara la efectividad del TSOH para el diagnóstico de CCR. La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos como Science direct, Proquest, SciELO, Elsevier, Ovid, Pubmed, Google Scholar, Cochrane library, además artículos que fueran publicados en el periodo de 2008-2018; por otro lado, se incluyó información relevante de datos reportados por entes reconocidos a nivel internacional como Globocan, se excluyeron artículos publicados en revistas no científicas y los que no tuviesen la información necesaria para la realización de este manuscrito. Finalmente, se recolectaron un total de 44 artículos para la presente revisión.

1. TEST DE SANGRE OCULTA EN HECES TSOH

El TSOH es una prueba que se fundamenta en detectar la presencia de sangre oculta en heces, dicho sangrado puede tener origen en cualquier parte del tubo digestivo (18), cuando este test arroja un resultado positivo puede ser indicativo de pólipos, úlceras y hasta CCR (19). Esta técnica hace parte de las pruebas no invasivas para el cribado de este tipo de cáncer, y en la actualidad existen se clasifican mejor redacción en dos: químicos e inmunoquímicos (20).

1.1 TSOH químico

Es una prueba cromogénica y cualitativa por lo que permite tener un resultado positivo o negativo; se realiza en una tarjeta que contiene un papel reactivo impregnado con guayaco y este al contener componentes fenólicos permitirá la oxidación a quinonas coloreadas de azul (21), es ahí donde se coloca una capa de la muestra (materia fecal) y se le agregará una solución reveladora para observar el

cambio de color (peróxido de hidrógeno) ante la presencia de sangre; se fundamenta en la porción de hematina presente en la hemoglobina que actúa catalizando la liberación de oxígeno del peróxido de hidrógeno y al mismo tiempo oxidando el guayacol y como resultado se obtiene una reacción cromatográfica azul (22); dentro de estas pruebas se encuentra el test Hemo-screen (23) y Hemofec (24) que tienen el mismo principio.

Existen además otras pruebas químicas que varían según su principio:

- a. **Hemocult Sense.** Este tipo de test también se basa en la reacción guayaco-peroxidasa, lo único que varía es que tiene un reactivo llamado revelador sensa que contiene una mezcla de peróxido de hidrógeno (4.2%) y alcohol etílico desnaturalizado (80%), por esta razón, este tipo de test es más sensible y se conoce como “prueba de guayaco sensible” (25).
- b. **Hemocult II.** También llamado método de la orthotoluidina, se realiza en una tarjeta que tiene impregnado este cromógeno, se basa en la oxidación de la molécula de hemoglobina al catalizar el peróxido de hidrógeno y el cromógeno, que producirá un cambio de color; esta prueba es más sensible que la de guayaco ya que reacciona ante mínimas cantidades de sangre y su importancia radica en que al emitir un resultado negativo confirma que no existe ningún tipo de sangrado, pero tiene la desventaja de obtener un 20% porcentaje de falsos positivos (26-27).

1.2 TSOH inmunoquímico

Los test inmunológicos se basan en la reacción de anticuerpos específicos que reconocen la hemoglobina humana, dentro de las ventajas de este tipo de prueba se destaca su mayor sensibilidad, que no necesita de preparación previa al examen, y que pueden ofrecer además de resultados cualitativos, resultados cuantitativos con una detección de hemoglobina fecal muy baja (40-300 $\mu\text{g/g}$) (28-29); en la actualidad se pueden encontrar diferentes tipos de test, los de primera y última generación, dentro de los de primera generación se encuentra *InmunoCare* y *FlexSure* OBT que son métodos inmunocromatográficos que tienen un límite de detección de 300 $\mu\text{g/g}$, por otro lado, *Inmudia Hem SP* es una técnica de hemaglutinación y su límite de detección es de 300 $\mu\text{g/g}$, *OCHemodia* también es una técnica de aglutinación en látex que detecta hasta 40 $\mu\text{g/g}$ y por último *Monohaem* que detecta hasta 1.000 $\mu\text{g/g}$ (30).

Con respecto a las pruebas de última generación son métodos inmunocromatográficos con muy buenas sensibilidades como *Insure inform* (50 $\mu\text{g/g}$), *Instant View* (300 $\mu\text{g/g}$) y *Hemocult-ICT* (300 $\mu\text{g/g}$), Por otra parte, *Hemeselect* que se realiza por hemaglutinación (300 $\mu\text{g/g}$), *Clearview Ultra-FOB*, *OCLisht*, *FOB-Gold*, *OC-SENSOR* y *OC-MICRO SENTIFO* por aglutinación en látex (20 a 2.000 $\mu\text{g/g}$) y finalmente *Inmudia RPH* (Magstream 1000) que es un método de aglutinación magnética (100 a 200 $\mu\text{g/g}$) (31).

Las pruebas inmunocromatográficas (*InmunoCare, FlexSure OBT, Insure inform, Instant View* y *Hemoccult-ICT*) se basan en la reacción entre las muestras que contienen la hemoglobina humana con los anticuerpos anti-hemoglobina presentes en la membrana, lo que formará un conjugado y por lo tanto se observará una línea coloreada; comparado con los test químicos (guayaco), esta prueba presenta una sensibilidad y especificidad del 99 % (32).

De otra parte, la detección de sangre oculta en heces utilizando la tecnología de aglutinación en látex (OCHemodia, Clearview Ultra-FOB, OCLight, FOB-Gold, OC-SENSOR y OC-MICRO SENTiFO) tienen como principio una reacción inmunológica donde actúa la hemoglobina humana y las partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos anti-Hb humana, esta aglutinación se puede observar macroscópicamente y tiene una sensibilidad del 100 % y una especificidad de 99.3 % (33).

En la tabla 1 están los diferentes TSOH respecto a la prueba de referencia para el diagnóstico de CCR, se evaluó el rendimiento diagnóstico de estas pruebas en términos de sensibilidad y especificidad, encontrando que los TSOH químicos (gFOBT y test de toluidina) reportan una sensibilidad que no sobrepasa del 50 %, sin embargo, si presentan una especificidad mayor al 70 %, por otra parte los TSOH inmunológicos presentan una sensibilidad y especificidad superior, como es el caso del estudio publicado en el año 2007 por Levi Z et al, en California mediante la prueba iFOBT (75 ng/ml) ya que presentó sensibilidad del 94.1 % y especificidad de 87.5 %; lo que determina que los TSOH inmunológicos presentan una mayor sensibilidad y especificidad para el CCR, por lo tanto pueden ser mejores predictores de esta neoplasia que test con otros principios de detección de SOH.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los TSOH químicos e inmunológicos.

| Referencia | Tipo de prueba | Prueba/ punto de corte | # de participantes | S CCR | E CCR | CCR confirmado por colonoscopia |
|------------|----------------|-------------------------------------|--------------------|-------|--------|---------------------------------|
| (34) | Químico | gFOBT | 2375 | NA | 97,6 % | 65 |
| | Inmunológico | FIT/50 ng/ml | 2975 | NA | 92,9 % | 241 |
| (35) | Inmunológico | RapiLat-Hemo | 161 | 88,2% | 92,4 | 26 |
| (11) | Inmunológico | HEXAGON-OBTI | 212 | 76,5% | 71,9% | 76 |
| (36) | Químico | gFOBT | 4.836 | NA | 98,1% | 117 |
| | Inmunológico | iFOBT/100 ng/ml | 6.157 | NA | 95,8% | 339 |
| (37) | Inmunológico | iFOBT 75 ng/ml | 1.000 | 94,1% | 87,5% | 91 |
| (38) | Químico | Test toluidine | 176 | 45.5% | 72% | 20 |
| | Inmunológico | BioNexia Hb / Hp Complex 25 ng/ml | | 68.2% | 79.5% | 30 |
| | Inmunológico | Imuno Rápido Sangre Oculto 50 ng/ml | | 65.9% | 84.8% | 29 |

| | | | | | | |
|------|---------------|--|------|-------|--------|-----|
| | Inmunoquímico | Feca-Cult One Step Teste 40 ng/ml | | 65.9% | 83.3% | 29 |
| (39) | Inmunoquímico | OC-SENSA MICRO qFIT/500 ng/ml | 692 | 61.0% | 89.1% | 25 |
| (40) | Químico | gFOBT | 760 | 30.8% | 92.4% | 4 |
| | Inmunoquímico | qFIT/≥150 ng / ml | | 84.6% | 91.9 % | 11 |
| (41) | Inmunoquímico | HemoccultSENSA | 368 | 75.7% | 84.3% | 28 |
| | | Colon View Hb | | 91.9% | 68.0% | 34 |
| | | Colon View Hb/Hp | | 94.6% | 65.1% | 34 |
| (42) | Inmunoquímico | FIT / 40 ng/g | 5225 | 27.6% | 94.1% | 8 |
| (43) | Químico | gFOBT | 277 | 50% | 77.9% | 2 |
| | Inmunoquímico | FIT | | 75.0% | 90.1% | 3 |
| (44) | Inmunoquímico | FIT (OC-LIGHT V-PC50) | 1330 | 78.6% | 92.8% | 22 |
| (45) | Químico | gFOBT | 2235 | 33.3% | 95.2% | 15 |
| | Inmunoquímico | FIT (RIDASCREEN Haemoglobin) | | 60% | 95.4% | 15 |
| | Inmunoquímico | FIT (RIDASCREEN Haemoglobin-Haptoglobin Complex) | | 53.3% | 95.4% | 15 |
| | Inmunoquímico | FIT (OC SENSOR) | | 73.3% | 95.5% | 15 |
| (46) | Inmunoquímico | FIT (OC SENSOR)/ 18.2 ug/g | 516 | 56.3% | 99% | 16 |
| (47) | Inmunoquímico | OC-sensor | 1821 | 87.1% | 91.0% | 62 |
| (48) | Inmunoquímico | FIT />50 ng/ml | 1256 | 88% | 91% | 121 |
| | Inmunoquímico | FIT />75 ng/ml | | 75% | 93% | |
| | Inmunoquímico | FIT />100 ng/ml | | 75% | 95% | |

Fuente: autores.

S: sensibilidad; E: especificidad; NA: no aplica.

CONCLUSIONES

El CCR es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y en la actualidad en nuestro país no existen programas de prevención primaria donde se implementen pruebas de tamización no invasivas y de fácil acceso para su diagnóstico temprano. El TSOH ha venido cobrando gran importancia como prueba de cribado en el diagnóstico temprano de CCR; comparado con la colonoscopia, se encontró que los TSOH tienen un buen rendimiento diagnóstico, por una parte los TSOH químicos presentaron una sensibilidad de 30 % a 50 % y una especificidad entre 72 % a 98.1 %, y los TSOH inmunoquímicos presentaron una sensibilidad entre 27 % a 94.6 % y especificidad que van desde 65 % a 99 %; por lo tanto, estas pruebas tienen la capacidad de predecir una mayor cantidad de pacientes con CCR y a su vez excluyen la mayor cantidad de pacientes sin CCR. En Colombia se realizó un estudio donde evaluaron el costo de atención, procedimientos y tratamientos para pacientes con CCR, los individuos que lo presentan en estadio III y IV representan un costo total de \$ 348.254.762 debido a la falta de programas de cribado para su diagnóstico temprano (49), además la detección temprana de esta neoplasia contribuiría a la visualización de adenomas que son una lesión premaligna al CCR y por lo tanto se podría realizar un tratamiento oportuno sin que exista la posibilidad de llegar a su última etapa (50).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Corella D, Ordovás JM. Biomarcadores: antecedentes, clasificación y guía para su aplicación en epidemiología nutricional. *Rev Esp Nutr Comunitaria* [Internet]. 2015;21:176–87. Available from: <http://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/RENC2015supl1BIOMARCA.pdf>
2. Ewer MS. Cardiovascular issues. *Adv Cancer Surviv Manag*. 2015;325–34.
3. Das V, Kalita J, Pal M. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: A systematic review of recent advances and challenges. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;87:8–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.064>
4. Barrero DC, Cortés E, Rodríguez C, Cruz MD. Características epidemiológicas y clínicas del cáncer colorrectal en pacientes de la ciudad de Ibagué durante el período 2000-2006 TT - Epidemiological and clinical features of colorectal cancer in Ibagué city between 2000-2006. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2008;23(4):315–26. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572008000400005&lang=pt
5. Stanesby O, Jenkins M. Comparison of the efficiency of colorectal cancer screening programs based on age and genetic risk for reduction of colorectal cancer mortality. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;25(7):832–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2017.60>
6. Buturovic S. Colonoscopy as a method of choice in the diagnosis of colorectal cancer. *Acta Inform Medica*. 2014;22(3):164–6.

7. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(1):72–90.
8. Lhewa DY, Strate LL. Pros and cons of colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2012;18(11):1185–90.
9. GLOBOCAN. Nuevos datos globales sobre el cáncer: GLOBOCAN 2018 | UICC [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>
10. GLOBOCAN. Globocan 2018. 2019;380:2018–9. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
11. Centro Nacional de Información de Medicina Militar (Cuba) Y, Chao González L, Barroso Márquez L. Valor de la prueba de sangre oculta en heces fecales para la detección de lesiones premalignas y malignas del colon de medicina militar. [Internet]. Vol. 40, *Revista Cubana de Medicina Militar*. Centro Nacional de Información de Medicina Militar; 2011 [cited 2019 Mar 6]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S013865572011000300005&script=sci_arttext&tlng=pt
12. Vergara A. Sangre oculta en heces. *Rev Médica Costa Rica y Centroamérica* [Internet]. 2010;(594):363–7. Available from: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/594/art8.pdf>
13. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: What clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut*. 2015;64(8):1327–37.
14. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541–9.
15. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(12):1106–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1300720>
16. Choi Y, Sateia HF, Peairs KS, Stewart RW. Screening for colorectal cancer. Vol. 44, *Seminars in Oncology*. 2017. p. 34–44.
17. De I, Herald D, Heights A, Heights IA, Feb I. Cuidado con el cancer. 2015;2–5.
18. Test o exámen de sangre oculta en heces. *Fisterra* [Internet]. 2004;1. Available from: <papers2://publication/uuid/423FC5F3-2E29-40A5-8D03-830350F9F021>
19. Prueba de sangre oculta en heces | Cancer.Net [Internet]. [cited 2018 Oct 21]. Available from: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/pruebas-y-procedimientos/prueba-de-sangre-oculta-en-heces>
20. Alvarez IM, Rodríguez L. Sangre oculta en heces fecales : un valioso auxiliar en el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal Fecal occult blood test : a valuable aid in the early diagnosis of colorectal cancer. *Rev ciencias Médicas Pinar del Río*. 2016;20(3):312–7.
21. HUMAN. Prueba para detección de sangre oculta en heces [Internet]. 2018. p. 2822001. Available from: <http://www.bganalizadores.com.ar/img/inserto32.pdf>
22. Internacional D. Prueba de Sangre Oculta en Heces. Vol. 01. 1940. p. 1–3.
23. Of L, Procedure THE, Characteristics SP, Use I. Limitation of the procedure. 2000.
24. Roche - hemo FEC® Test [Internet]. [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://www.roche.com/products/product-details.htm?productId=cb0d3cf7-695f-41c7-ba2e-f9be1ca3d426>
25. Gibralfarma.com - Hemoccult Sensa [Internet]. [cited 2019 Feb 19]. Available from: <http://www.gibralfarma.com/sensa.html>
26. Martínez L. INVESTIGACIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES [Internet]. [cited 2019 Feb 19]. Available from: <http://www.sitiomedico.org/artnac/2002/04/montano2.htm>
27. Monserrat Erica. Implementación de los métodos de luminol y o-toluidina para detección de sangre y comparación de su utilidad [Internet]. Boca del Río, Veracruz ; 2014 [cited 2019 Jun 8]. Available from: <https://www.uv.mx/veracruz/mmff/files/2014/10/ERICA-MONTSERRAT-VERA-ACOLT-PROTOCOLO.pdf>
28. Alberto Pérez Carrasco J, Álvarez Marcer M, Abraham Marcel E, Giraldo Falero I. Detección de hemoglobina humana en heces Resumen. *Rev Mex Patol Clin* [Internet]. 2011;58(3):144–50. Available from: <http://www.medigraphic.com/>
29. Pagana K, Pagana T, Buschbeck Alvarado ME. Laboratorio clínico: Indicaciones e

- interpretaciones de resultados [Internet]. [cited 2019 Jun 18]. Available from: [https://books.google.com.co/books?id=aYhICgAAQBAJ&pg=PT463&dq=test+de+sangre+ocult+a+en+heces+inmunoquimico&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwitqKeGzFTiAhWnnuAKHVLwBBoQ6AEINDAC#v=onepage&q=test de sangre oculta en heces inmunoquimico&f=false](https://books.google.com.co/books?id=aYhICgAAQBAJ&pg=PT463&dq=test+de+sangre+ocult+a+en+heces+inmunoquimico&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwitqKeGzFTiAhWnnuAKHVLwBBoQ6AEINDAC#v=onepage&q=test+de+sangre+oculta+en+heces+inmunoquimico&f=false)
30. Bandres F, Castells A, Morillas J. La prevención del cáncer colorrectal en España - PDF [Internet]. 2009 [cited 2019 Jun 8]. Available from: <https://docplayer.es/10355527-La-prevenccion-del-cancer-colorrectal-en-espana.html>
 31. Bandrés F, Castells A, Morillas JD. La prevención del cáncer colorrectal en España. 2009 [cited 2019 Feb 19]; Available from: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=9z21DWiNrrcC&oi=fnd&pg=PA21&dq=inmuncar e&ots=d5Sufq1kO1&sig=9KyUvZ_htV9rK2TftNFbGge1_g#v=onepage&q=inmuncare&f=false
 32. Melguizo FS. Prueba rápida para la detección de sangre oculta en heces. Madrid [Internet]. 2014;3-4. Available from: http://f-soria.es/Inform_soria/Pruebas Rapidas Fichas tecnicas/FOB, rev 3,.pdf
 33. Hano García OM, Castellanos Gutiérrez M, Calzadilla Bertot LC, Villa Jiménez OM. Validación de técnica inmunoquímica para detección de sangre oculta en heces. Rev Cuba Investig Biomed. 2014;33(1):19-33.
 34. van Vuuren AJ, Habbema JDF, Wilschut JA, van der Valk H, van der Togt ACM, Kuipers EJ, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. Br J Cancer. 2009;100(7):1103-10.
 35. Hano O, Castellanos M, Calzadilla L, Villa O. Validación de técnica inmunoquímica para detección de sangre oculta en heces. Revista Cuba investigacion biomedica [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 20]; Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol33_1_14/ibi03114.htm
 36. van Rijn AF, Verbeek AL, Laheij RJ, van Rossum LG, van Krieken HH, Jansen JB, et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. Gastroenterology. 2008;135(1):82-90.
 37. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. Annals of Internal Medicine Article A Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Test for. Ann Intern Med. 2007;146:244-55.
 38. Borges LV, Mattar R, da Silva JMK, da Silva ALW, Carrilho FJ, Hashimoto CL. Fecal occult blood: A comparison of chemical and immunochemical tests. Arq Gastroenterol. 2018;55(2):128-32.
 39. Li JC, Yuan SY, Guo Y, Wu W, Wang YN, Li JN, et al. Quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia in colon cancer screening. J Dig Dis. 2019;
 40. Park D II, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol [Internet]. 2010;105(9):2017-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.179>
 41. OLIVEIRA CZ, LONGATTO-FILHO A, FREGNANI JH, MATSUSHITA M, MAUAD E, GUIMARÃES DP, et al. Comparison of a New-generation Fecal Immunochemical Test (FIT) With Guaiac Fecal Occult Blood Test (gFOBT) in Detecting Colorectal Neoplasia Among Colonoscopy-referral Patients. Anticancer Res. 2018;39(1):261-9.
 42. Cross AJ, Wooldrage K, Robbins EC, Kralj-Hans I, MacRae E, Piggott C, et al. Faecal immunochemical tests (FIT) versus colonoscopy for surveillance after screening and polypectomy: A diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. Gut. 2018;1-11.
 43. Elsafi SH, Alqahtani NI, Zakary NY, Al Zahrani EM. The sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios of fecal occult blood test for the detection of colorectal cancer in hospital settings. Clin Exp Gastroenterol. 2015;8:279-84.
 44. Lee Y, Chen C, Wu M, Chiu H, Lin J, Tseng P, et al. Association Between Early Stage Colon Neoplasms and False-negative Results From the Fecal Immunochemical Test. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(7):832-838.e2.
 45. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. Eur J Cancer [Internet]. 2013;49(14):3049-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.023>
 46. Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening. Gastroenterology

- [Internet]. 2018;154(1):93–104. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.018>
47. Oort FA, Terhaar Sive Droste JS, Van Der Hulst RWM, Van Heukelem HA, Loffeld RJLF, Wesdorp ICE, et al. Colonoscopy-controlled intra-individual comparisons to screen relevant neoplasia: Faecal immunochemical test vs. guaiac-based faecal occult blood test. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(3):432–9.
 48. De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, Van Ballegooijen M, Van Roon AHC, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced Neoplasia. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012;107(10):1570–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.249>
 49. Rojas AS, Martínez JI, Augusto J, Rojas D. Cáncer de colon : análisis del costo de enfermedad para los estadios iii y iv en Cansercoop ips Resumen Summary Colon cancer : Analysis of disease cost to iii and iv stages in. 2009;38(2):193–214.
 50. Grau J, Serradesanferm A, Polbach S, García-Basteiro AL, Trilla A, Castells A. Programas de cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio en la Unión Europea y España. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2019 Jun 8];33(2):111–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570509003744>