



ORIGINAL

Sangre oculta en heces en pacientes sintomáticos en Atención Primaria: Un estudio retrospectivo en el área sanitaria de Toledo



M.P. Picazo-Perea¹, A.M. Lopez-Martos^{*,1}, L. Rodelgo-Jimenez y M.C. Lorenzo-Lozano

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

Recibido el 10 de febrero de 2022; aceptado el 19 de junio de 2022

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal;
Colonoscopia;
Enfermedad
intestinal;
Diagnóstico precoz
del cáncer;
Prueba sangre oculta
en heces

Resumen

Objetivo: Revisar el protocolo de solicitud de sangre oculta en heces (SOH) en pacientes sintomáticos como prueba de derivación a colonoscopia, utilizando un punto de corte de 15 µg Hb/g heces en 3 muestras consecutivas y comparar su utilidad con las recomendaciones actuales de un punto de corte de 10 µg Hb/g heces en una muestra.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo centrado en las peticiones de la prueba de SOH en pacientes sintomáticos en Atención Primaria. Las muestras fueron analizadas en el servicio de laboratorio durante el año 2017. En el análisis de datos se incluyeron 715 pacientes con la prueba de SOH positiva y 925 pacientes con resultado negativo. Se realizó un análisis descriptivo de los resultados de SOH, motivo de solicitud y colonoscopia, junto con el estudio de la utilidad diagnóstica de la prueba SOH para los puntos de corte de 10 y 15 µg Hb/g heces en la misma población.

Resultados: La tasa de positividad de la prueba fue del 22,8% y la tasa de detección de cáncer colorrectal fue del 11%. El número de muestras no modifica la precisión diagnóstica. El valor predictivo negativo es superior con el punto de corte de 10 µg Hb/g heces.

Conclusiones: La selección correcta de pacientes y del punto de corte óptimo aumentan la tasa de detección de cáncer colorrectal. El cambio de protocolo de 10 µg Hb/g heces y la recogida de una muestra para pacientes sintomáticos desde Atención Primaria mejoran la utilidad de la prueba SOH.

© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aurora.lopez.martos@gmail.com (A.M. Lopez-Martos).

¹ María-Piedad Picazo-Perea y Aurora-Maria Lopez-Martos han contribuido por igual como primeros autores.

KEYWORDS

Colorectal cancer;
Colonoscopy;
Intestinal disease;
Cancer early
diagnosis;
Faecal occult blood
test

Faecal occult blood test in symptomatic patients in primary care: A retrospective study in a healthcare area of Toledo**Abstract**

Aim: To review referral protocol in symptomatic patients from primary care of using 15 µg Hb/g faeces threshold with three consecutive samples in faecal occult blood (FOB) test. To compare test utility using current recommendations of 10 µg Hb/g faeces threshold and one sample.

Material and methods: A retrospective observational study was designed, including FOB samples of symptomatic patients from primary care. Samples were analyzed at the biochemistry laboratory in 2017. Seven hundred and fifteen patients tested positive and 925 patients negative. Exclusion criteria were secondary care request and patients under the age of 18. Descriptive analysis was performed of FOB results and clinical data about request and colonoscopy. FOB test's diagnostic utility was studied for different threshold (10 and 15 µg Hb/g faeces) in the same population.

Results: FOB positivity rate was 22.8% and cancer detection rate was 11%. However, the number of samples does not modify diagnostic precision. Negative predictive value is higher with 10 µg Hb/g faeces threshold.

Conclusions: Correct patient selection and optimal threshold increase cancer detection rate. The protocol with 10 µg Hb/g faeces threshold and one sample collection for symptomatic patients from primary care improves the FOB test's purpose.

© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En España el cáncer es una de las principales causas de morbilidad. El cáncer colorrectal (CCR) es el más frecuente en la población española (44.937 casos detectados en el 2019 con una incidencia acumulada a 5 años del 13,7%) y el segundo tumor responsable del mayor número de muertes (15.410 muertes en el 2017 por CCR)¹. En nuestra área fue el cáncer con mayor incidencia (526 casos nuevos en el 2018), siendo el segundo con mayor mortalidad y el segundo en incidencia acumulada a 5 años (1.495 casos)².

Aunque las cifras de mortalidad son elevadas, la supervivencia de estos pacientes ha aumentado en los últimos años en todos los países europeos, principalmente en relación con los avances en el tratamiento³.

Es importante tener en cuenta que no existen síntomas específicos de enfermedad intestinal⁴. El estudio «Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care», realizado por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Inglaterra, considera que los síntomas más comúnmente encontrados tienen un valor predictivo de CCR del 3-4%⁵. Ante un paciente con síntomas compatibles con CCR, sin sangrado rectal, diferentes guías de práctica clínica han definido los criterios por los que está indicado realizar la prueba de sangre oculta en heces (SOH) en Atención Primaria o, por el contrario, derivar a Atención Hospitalaria para la realización de colonoscopia^{5,6}.

Debido a que los síntomas son poco específicos, frecuentemente el CCR se encuentra avanzado en el diagnóstico. Por ello, es necesario conocer la utilidad de pruebas, con elevado valor predictivo negativo (VPN), que favorezcan su diagnóstico precoz para aumentar la supervivencia⁷⁻⁹. La

determinación de SOH está ampliamente instaurada como prueba de cribado de CCR en pacientes asintomáticos¹⁰, pero cada vez más estudios ponen en evidencia si es el mejor método de cribado para el estudio de los pacientes con sintomatología compatible con CCR dentro de los criterios establecidos.

Ante un paciente con síntomas compatibles con CCR, se han definido los criterios clínicos por los que está indicado realizar la prueba de SOH o, por el contrario, derivar a Atención Hospitalaria para la realización de colonoscopia. Estos últimos que derivan por vía clínica a colonoscopia son: masa rectal/abdominal palpable sospechosa, rectorragia junto con pérdida de peso, cambios de hábitos intestinales o ausencia de síntomas perianales y anemia ferropénica sin causa justificable^{5,6,11-15}.

La prueba de SOH presenta un elevado VPN, fundamental para la selección de pacientes candidatos a colonoscopia^{6,8,16-18}. Se han publicado diferentes estudios sobre el punto de corte óptimo y el número de muestras para la indicación de la colonoscopia en pacientes sintomáticos. Lee et al., en su metaanálisis¹⁶, evidenciaron la heterogeneidad entre los estudios publicados. En él, evaluaron las diferencias encontradas entre el número de muestras analizadas por paciente concluyendo que el aumento en el número de muestras no afectaba a los resultados de sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos de la prueba. Identificar el punto de corte óptimo repercute directamente en el número de casos detectados, por lo que es necesario verificar el valor adecuado para la realización de colonoscopia por área geográfica^{16,18-20}.

Actualmente las guías clínicas y los documentos de consenso indican la realización de la determinación de SOH en pacientes sintomáticos desde Atención Primaria, siempre que no pertenezcan a grupos de riesgo candidatos

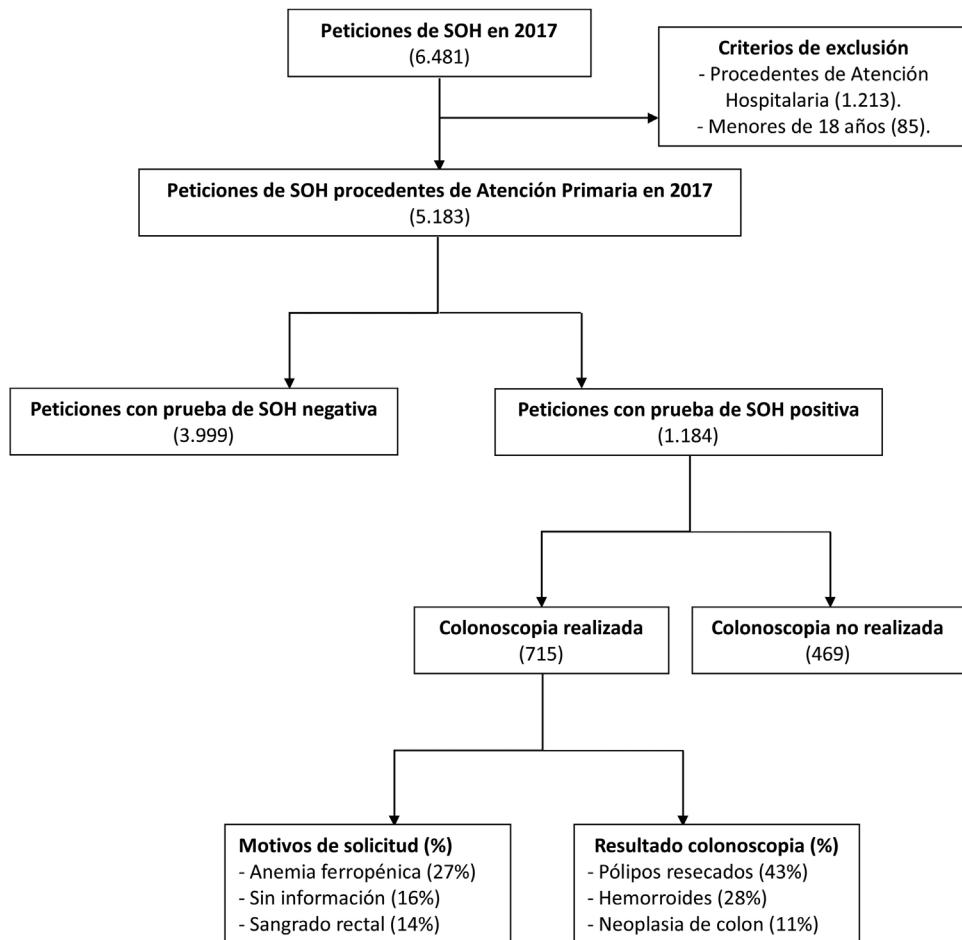


Figura 1 Diagrama de flujo de pacientes a estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional de todas las peticiones de SOH recibidas en nuestro servicio durante el año 2017 (6.481). Se obtuvieron 1.184 pacientes con valores positivos procedentes de Atención Primaria y fueron remitidos a Atención Hospitalaria, de los cuales 715 completaron la realización de colonoscopia.

a colonoscopia, mediante el análisis de una única muestra y un punto de corte de 10 µg Hb/g heces (50 ng/mL)⁶.

El objetivo del estudio es revisar nuestro protocolo de solicitud de SOH en pacientes sintomáticos, como prueba de derivación a colonoscopia (punto de corte de 15 µg Hb/g heces en 3 muestras consecutivas) y comparar la utilidad de la prueba con las recomendaciones actuales (punto de corte de 10 µg Hb/g heces en una muestra).

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo siguiendo como criterios de inclusión: pacientes procedentes de Atención Primaria con determinación de sangre oculta en heces positiva, fuera del protocolo de cribado poblacional y sintomatología compatible con CCR. Los criterios de exclusión fueron pacientes procedentes de Atención Hospitalaria y con edad inferior a 18 años.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional de todas las peticiones de SOH recibidas en el servicio de Análisis clínicos y Bioquímica durante el año 2017 de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Para la recopilación

de datos, se siguieron los protocolos de trabajo adecuados establecidos en nuestro hospital para el acceso a la historia clínica y la información se almacenó empleando una base de datos anonimizada.

Las instrucciones para el paciente dentro de este protocolo contemplaron la recogida correcta de 3 muestras para la determinación de SOH durante 3 días consecutivos sin necesidad de modificar la dieta ni tratamiento habitual.

La determinación de SOH se llevó a cabo empleando el equipo automatizado OC-sensor DIANA® (inmunoturbidimetría por aglutinación de látex) de la casa comercial Palex Medical®. Este método se basa en una reacción de aglutinación mediante anticuerpos específicos contra hemoglobina humana y no requiere de restricciones dietéticas ni medicamentosas. El punto de corte recomendado para la realización de la colonoscopia fue de 15 µg Hb/g heces (75 ng/mL). Estos pacientes fueron derivados a la consulta de Digestivo para evaluación y realización de la colonoscopia si procediera tras su evaluación clínica.

Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se basó en el aumento de la sensibilidad de la determinación de SOH respecto a los

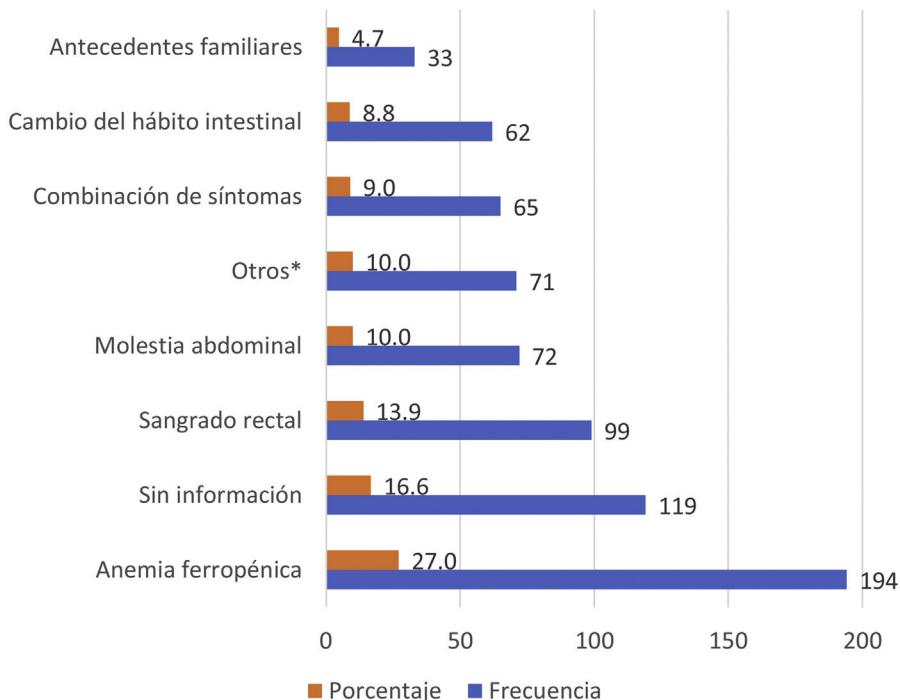


Figura 2 Motivos de solicitud de sangre oculta en heces.

*Otros: pérdida de peso inexplicable, astenia, vómitos, etc.

criterios NICE de detección de CCR. Teniendo en cuenta que la prevalencia de la enfermedad es del 15% y la sensibilidad por los criterios NICE para CCR es del 60%, se fijó como criterio obtener una sensibilidad del 80%, para lo que se obtuvo un tamaño de muestra de 1.641 sujetos, con una potencia estadística del 80% y un nivel de riesgo del 5%. Se incluyeron 715 pacientes con prueba de SOH positiva derivados a colonoscopia y 926 pacientes con resultado negativo.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con los programas Excel® y SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS Inc. Chicago, EE. UU.).

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los resultados obtenidos de la prueba de SOH, del motivo de solicitud y de los resultados de la colonoscopia. Además, se estimó la precisión diagnóstica de la prueba SOH para los puntos de corte de 50 ng/mL (10 µg Hb/g heces) y 75 ng/mL (15 µg Hb/g heces) en la misma población.

Resultados

En el año 2017 se analizaron 6.481 peticiones de SOH, de las cuales 5.183 procedieron de Atención Primaria. Se obtuvieron 1.184 pacientes con resultado positivo que fueron remitidos a Atención Hospitalaria. Solo 715 completaron la realización de colonoscopia y fueron incluidos en el estudio (fig. 1). La tasa de positividad fue del 22,8% y la tasa de detección de CCR del 11%.

La media de edad de los pacientes estudiados fue de 60,7 años (rango 18-99), con un 48,2% (790) varones y un 51,8% (851) mujeres.

Los motivos de solicitud de SOH más frecuentes en nuestro estudio se recogen en la figura 2. La anemia ferropénica, el sangrado rectal y el dolor abdominal fueron los principales motivos de solicitud, suponiendo casi el 50% de las peticiones solicitadas. En el 16,4% no se identificó el motivo de solicitud de SOH y el 4,72% se solicitaron por antecedentes familiares sin especificar sintomatología.

La figura 3 muestra el resultado de la colonoscopia y el estudio anatomo-patológico de los hallazgos encontrados en la prueba.

Utilidad diagnóstica

En la tabla 1 se muestran los valores estimados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para los diferentes puntos de corte estudiados, teniendo en cuenta el número de muestra (1.^a, 2.^a y 3.^a) y para la media aritmética de las 3. Los resultados se han evaluado en función del sexo, en el conjunto de los pacientes y en grupos de edad (< 50 años, 50-69 años, > 69 años).

El comportamiento encontrado en cada uno de los análisis fue similar en ambos puntos de corte. Además, se obtiene una mayor sensibilidad en la media de las 3 muestras.

En la figura 4 se representan las curvas ROC para el protocolo de recogida de 3 muestras mostrando la mayor sensibilidad con la media de las 3 muestras y la mayor especificidad con la primera muestra recogida del paciente. En el área bajo la curva (AUC) se observa un solapamiento entre las 3 muestras independientes, encontrándose diferencias con su media (tabla 2).

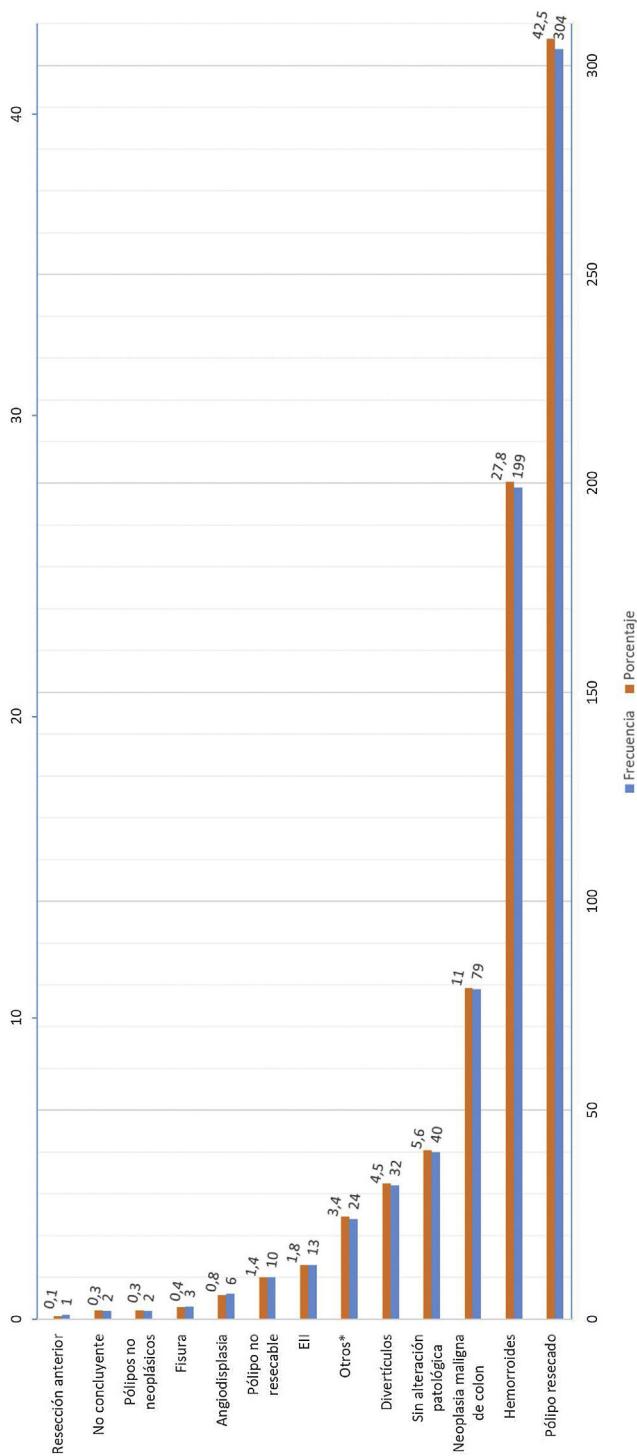


Figura 3 Resultados del estudio por colonoscopia.

*Otros: rectitis, proctitis actínica, hiperplasia folicular linfoide, infección por *Ascaris lumbricoide*, etc.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Discusión

Comparación con la literatura científica

A diferencia del cribado poblacional de CCR, existe una importante variabilidad en la bibliografía sobre el estudio

de pacientes sintomáticos en cuanto a la selección de participantes, los resultados de la colonoscopia, las prevalencias en poblaciones, así como en los valores de SOH en este grupo de riesgo^{15,16,19}. Las diferencias más importantes se encuentran en las tasas de positividad de SOH y la tasa de detección de CCR, justificado por el cambio en el punto de corte. En nuestro estudio, que presenta un punto de corte de 15 µg Hb/g heces en 3 muestras, obtenemos un 22,8% de pacientes con SOH positiva y una tasa de detección de CCR del 11%. Sin embargo, en otros estudios el porcentaje de detección es superior al aumentar la sensibilidad aplicando un punto de corte menor^{11,14,21}. En cuanto a los valores estimados de S, E y VPN con un punto de corte de 10 µg Hb/g heces, nuestro estudio presenta unos valores muy similares a otros estudios encontrados en la bibliografía, lo que es especialmente destacable para S y VPN¹⁸. Asimismo, los resultados independientes al punto de corte, como la distribución de sexos o los motivos de solicitud, resultan similares a los publicados por otros autores^{16,18,22}.

Además del cambio en el punto de corte, se debe considerar la alta heterogeneidad de los síntomas encontrados y la complejidad del manejo clínico de estos pacientes, influyendo todos estos factores en la variabilidad de los resultados obtenidos. Recientemente se han publicado estudios que estiman *scores* de predicción de CCR asociando la determinación de SOH con otros parámetros, como la edad y el sexo, que permiten establecer un modelo predictivo de enfermedad y poder priorizar la realización de colonoscopia de forma diferente a las vías actuales. La utilidad de estos modelos predictivos ayuda a obtener indicaciones de realización de colonoscopia con mayores sensibilidades y especificidades²³⁻²⁵. En nuestros resultados obtenemos un alto porcentaje de pacientes con hemorroides sin más hallazgos (27,8%) tras la realización de colonoscopia, lo que resulta muy similar a estudios publicados por otros grupos¹². La aplicación de estos modelos predictivos podría ser una buena opción para optimizar los recursos en la realización de la colonoscopia y el seguimiento de estos pacientes²⁶.

Limitaciones del estudio

El presente estudio muestra como limitaciones el carácter retrospectivo del mismo, que impide la selección de los pacientes para realización de colonoscopia, y la imposibilidad de extrapolar los resultados a estrategias de cribado, ya que el estudio ha sido realizado en pacientes que presentaban síntomas y no en asintomáticos.

Aplicabilidad práctica

Al contrastar los resultados de los motivos de solicitud de SOH con las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica^{5,6} se observa una correspondencia parcial de los criterios clínicos recomendados para la realización de la prueba con la práctica clínica habitual por diferentes hallazgos, como que la suma de anemia ferropénica y rectorragia constituyen más del 40% de los motivos de solicitud de SOH, siendo ambos criterios de derivación directa a colonoscopia. Sin embargo, la presencia de masa abdominal

Tabla 1 Resultados de evaluación de la prueba a los diferentes puntos de corte estudiados, de cada una de las 3 muestras recogidas, así como de la media de los 3 resultados

Punto de corte 10 µg Hb/g heces							
n	Variable	Edad			Sexo		Todos los pacientes
		< 50 años	50-69 años	> 69 años	Hombres	Mujeres	
Primera muestra	S ^a	75,0 (58-87)	100 (20-100)	97,7 (88-100)	92,5 (80-97)	83,3 (68-92)	88,2 (79-94)
	E ^a	76,1 (73-79)	82,3 (78-86)	55,8 (51-60)	67,6 (64-71)	74,7 (72-78)	71,31 (69-73)
	VPP	35,6	50	28,1	33,5	36,8	35,2
	VPN	94,5	100	99,3	98,1	96,2	97,2
Segunda muestra	S ^a	93,75 (80-98)	100 (21-100)	92,9 (81-97)	95,0 (83-99)	91,4 (78-97)	93,3 (85-97)
	E ^a	73 (70-76)	82,2 (78-86)	54,51 (50-89)	65,1 (62-68)	73,9 (71-77)	69,67 (67-72)
	VPP	38,2	49,8	26,5	32,5	38,2	35,2
	VPN	98,5	100	97,7	98,7	98,0	98,3
Tercera muestra	S ^a	81,2 (65-91)	100 (21-100)	90,5 (78-96)	92,5 (80-97)	80,0 (64-90)	86,7 (77-93)
	E ^a	75,8 (72-79)	83,3 (79-87)	54,1 (50-59)	66,1 (63-69)	75,4 (72-78)	70,9 (69-74)
	VPP	37,2	51,4	25,8	32,5	36,5	34,5
	VPN	95,8	100	97,0	98,0	95,5	96,8
Media de las 3 muestras	S ^a	100 (89-100)	100 (21-100)	97,8 (88-100)	100 (92-100)	97,1 (85-99)	98,7 (93-100)
	E ^a	67,9 (64-71)	77,0 (73-81)	45,4 (41-50)	57,5 (54-61)	68,3 (65-71)	63,1 (61-66)
	VPP	35,5	43,5	24,0	29,3	35,1	32,1
	VPN	100	100	99,1	100	99,3	99,6
Punto de corte 15 µg Hb/g heces							
n	Variable	Edad			Sexo		Todos los pacientes
		< 50 años	50-69 años	> 69 años	Hombres	Mujeres	
Primera muestra	S ^a	75,0 (58-87)	100 (20-100)	95,3 (85-99)	92,5 (80-97)	80,6 (65-90)	86,8 (77-93)
	E ^a	78,3 (75-81)	84,4 (80-88)	58,9 (54-63)	70,0 (67-73)	77,3 (74-80)	73,8 (72-76)
	VPP	37,9	53,1	29,0	35,2	38,5	36,9
	VPN	94,7	100	98,6	98,1	95,7	96,9
Segunda muestra	S ^a	90,6 (76-97)	100 (21-100)	85,7 (72-93)	90,0 (77-96)	85,7 (71-94)	88,0 (79-94)
	E ^a	75,8 (72-79)	83,8 (80-87)	85,1 (54-62)	67,6 (64-71)	76,6 (74-79)	72,3 (70-74)
	VPP	39,8	52,1	26,5	32,9	39,3	35,9
	VPN	97,9	100	85,8	97,5	96,8	97,2
Tercera muestra	S ^a	78,1 (61-89)	100 (21-100)	85,7 (72-93)	90,0 (77-96)	74,3 (58-86)	82,7 (73-90)
	E ^a	79,1 (76-82)	85,7 (82-89)	59,4 (55-64)	69,4 (66-73)	79,3 (76-82)	74,7 (72-77)
	VPP	39,8	55,3	27,1	34,3	38,8	36,5
	VPN	95,3	100	95,9	97,5	94,6	96,1
Media de las 3 muestras	S ^a	90,9 (76-97)	100 (21-100)	93,3 (82-98)	93,0 (81-98)	91,7 (78-97)	92,4 (84-97)
	E ^a	70,1 (67-74)	81 (77-85)	53,4 (49-58)	63,1 (60-66)	72,4 (69-75)	67,9 (66-70)
	VPP	35,6	48,1	26,1	30,8	37,0	33,7
	VPN	97,8	100	97,8	98,1	98,0	98,1

En esta tabla se recogen los valores estimados de S, E, VPP y VPN para los diferentes puntos de corte estudiados (10 µg Hb/g heces y 15 µg Hb/g heces), el número de muestra (1.^a, 2.^a y 3.^a) y para la media aritmética de las tres. Se han recogido resultados en función de la edad, el sexo y del conjunto de los pacientes.

^a Valores expresados como porcentajes junto con el intervalo de confianza al 95%.

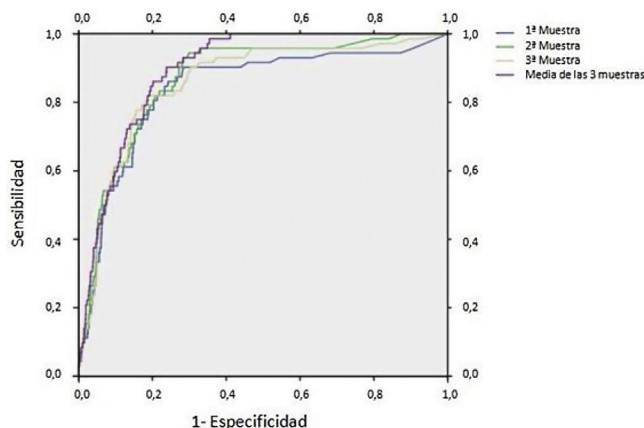


Figura 4 Curva ROC. Curvas ROC de cada una de las 3 muestras recogidas y la media de los 3 resultados.

Tabla 2 Resultados de curva ROC. Área bajo la curva (AUC) obtenida con la curva ROC e intervalo de confianza correspondiente en función del número de muestra

Variables resultado de contraste	AUC	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Primera muestra SOH	0,839	0,786	0,891
Segunda muestra SOH	0,870	0,832	0,909
Tercera muestra SOH	0,859	0,815	0,903
Media de las 3 muestras	0,895	0,870	0,920

o rectal también constituye un criterio para derivación directa y solamente encontramos un 0,17% de pruebas solicitadas por este síntoma, lo que indica que la práctica clínica es correcta en este caso. La correcta selección de los pacientes y solicitud de la prueba de SOH, mediante el cumplimiento de las guías de práctica clínica, es crucial para obtener el máximo beneficio de la realización de estas pruebas y conseguir la detección precoz de la enfermedad teniendo en cuenta la baja especificidad de los síntomas^{5,12}.

Aunque la comparación de las AUC de las curvas ROC pone de manifiesto que la diferencia es mínima entre la estrategia de recoger una única muestra o 3, la combinación de muestras consecutivas recogidas en días diferentes presenta la mayor sensibilidad a expensas de una menor especificidad (tabla 1), siendo similar a lo observado en otros estudios^{27,28}. Por lo tanto, podemos aplicar el protocolo de solicitud de SOH para pacientes sintomáticos recomendado actualmente en las guías de práctica clínica y solicitar una única muestra⁶. Esto mejoraría, además, la falta de adherencia descrita en la bibliografía en relación con la recogida completa en los protocolos de tres muestras^{29,30}.

La utilidad diagnóstica de la prueba depende del punto de corte elegido. Se debe tener en cuenta que su disminución originará un mayor número de positivos, lo que podría

aumentar el número de colonoscopias a realizar, aunque también se espera incrementar el porcentaje de detección de CCR. Resulta muy importante la selección correcta de los pacientes a estudio y del punto de corte adecuado para la prueba de SOH en Atención Primaria. La sospecha de CCR en pacientes sintomáticos es fundamental para la correcta derivación según vías clínicas. Esto pone en evidencia la necesidad de pruebas con un elevado VPN, como la prueba de SOH, que, junto con la sospecha clínica, permiten detectar y seleccionar a los pacientes que precisan la derivación por vía clínica a colonoscopia. En todos los casos analizados en nuestro trabajo, el mayor VPN se obtiene con el punto de corte de 10 µg Hb/g heces. Se ha contado con el consentimiento de los pacientes y/o se han seguido los protocolos de los centro de trabajo sobre tratamiento de la información de los pacientes.

Conclusión

Por todo lo anterior, es válido el cambio de protocolo con punto de corte de 10 µg Hb/g heces y recogida de una única muestra para pacientes sintomáticos desde Atención Primaria.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores

MPPP, AMLM, LRJ y MCLL diseñaron el estudio. MPPP y AMLM recogieron y analizaron los datos. LRJ realizó el análisis estadístico y MCLL supervisó el proyecto. Todos los autores participaron en la redacción y revisión del artículo y aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2019. Madrid: SEOM; 2020. p. 15. Disponible en: https://seom.org/images/SEOM_cifras.cancer.2019.pdf
2. Asociación Española contra el Cáncer. Informes incidencia 2019: desglosado por comunidades autónomas [Internet]. [consultado 18 Dic 2020]. Disponible en: <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes>
3. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Rosso S, Forman D, et al. European Cancer Observatory: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in Europe. Version 1.0 (September 2012). European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer [Internet]. [consultado 16 Dic 2020]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr>
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline (NG12)

- [Internet]. 2015 [consultado 15 Ago 2015]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng12
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care. Diagnostics guidance (DG30) [Internet]. 2017 [consultado 18 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg30>
 6. Cubiella J, Mar-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:585-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.07.012>.
 7. Fraser CG, Strachan JA. A nicer approach to the use of 'faecal occult blood tests' in assessment of the symptomatic. *Ann Clin Biochem*. 2016;53 Pt 1:5-6, <http://dx.doi.org/10.1177/0004563215612504>.
 8. López de Argumedo M, Reviriego E, Portillo I. Prueba inmunológica de sangre oculta en heces en pacientes con sintomatología compatible con cáncer colorrectal: recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica y su utilización en el Sistema Nacional de Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; Donostia-San Sebastián: Gobierno Vasco. Servicio Central de Publicaciones. 2018. Disponible en: <https://www.semptyc.es/wp-content/uploads/2018/05/Prueba-inmunologica.pdf>
 9. Westwood M, Corro I, Lang S, Luyendijk M, Zaim R, Stirk L, et al. Faecal immunochemical tests to triage patients with lower abdominal symptoms for suspected colorectal cancer referrals in primary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-234, <http://dx.doi.org/10.3310/hta21330>.
 10. Fraser CG. Faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT) in the assessment of patients with lower abdominal symptoms: current controversies. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;42:263-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.09.007>.
 11. Godber IM, Todd LM, Fraser CG, MacDonald LR, Younes HB. Use of a faecal immunochemical test for haemoglobin can aid in the investigation of patients with lower abdominal symptoms. *Clin Chem Lab Med*. 2015;54:595-602, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2015-0617>.
 12. Cubiella J, Salve M, Díaz-Ondina M, Vega P, Alves MT, Iglesias F, et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis*. 2014;16:0273-82, <http://dx.doi.org/10.1111/codi.12569>.
 13. Fraser CG. Faecal immunochemical tests (FIT) in the assessment of patients presenting with lower bowel symptoms: Concepts and challenges. *Surgeon*. 2018;16:302-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2018.01.004>.
 14. Rodríguez-Alonso L, Rodríguez-Moranta F, Ruiz-Cerulla A, Lobatón T, Arajol C, Binefa G, et al. An urgent referral strategy for symptomatic patients with suspected colorectal cancer based on a quantitative immunochemical faecal occult blood test. *Dig Liver Dis*. 2015;47:797-804, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.05.004>.
 15. Calanzani N, Chang A, Van Melle M, Pannebakker MM, Funston G, Walter FM. Recognising Colorectal Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2021;38:2732-46, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01726-6>.
 16. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:171, <http://dx.doi.org/10.7326/M13-1484>.
 17. Grazzini G, Vissioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer*. 2009;100:259-65, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604864>.
 18. Pin-Vieito N, García Nimo L, Bujanda L, Román Alonso B, Gutierrez-Stampa MA, Aguilar-Gama V, et al. Optimal diagnostic accuracy of quantitative faecal immunochemical test positivity thresholds for colorectal cancer detection in primary health care: A community-based cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:256-67, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640620949714>.
 19. Fraser CG, Rubeca T, Rapi S, Li-Sheng C, Hsiu-Hsiu C. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1211-6, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2014-0115>.
 20. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45:51-9, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325997>.
 21. Oort FA, Turenhout ST, Coupe V, van der Hulst RW, Westendorp EI, Terhaar sive Drost JS, et al. Double sampling of a faecal immunochemical test is not superior to single sampling for detection of colorectal neoplasia: a colonoscopy controlled prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2011;11:434, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-11-434>.
 22. Gutiérrez-Stampa MA, Aguilar Gama V, Bujanda L. Utilidad del test de sangre oculta en heces para el diagnóstico del cáncer colorrectal en la práctica clínica en atención primaria. *Aten Primaria*. 2020;52:286-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2019.07.009>.
 23. Cubiella J, Vega P, Salve M, Díaz-Ondina M, Alves MT, Quintero E, et al. Development and external validation of a faecal immunochemical test-based prediction model for colorectal cancer detection in symptomatic patients. *BMC Med*. 2016;14:128, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0668-5>.
 24. Cubiella J, Digby J, Rodríguez-Alonso L, Vega P, Salve M, Díaz-Ondina M, et al. The fecal hemoglobin concentration, age and sex test score: development and external validation of a simple prediction tool for colorectal cancer detection in symptomatic patients. *Int J Cancer*. 2017;140:2201-11, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.30639>.
 25. Fernández-Bañares F, Clèries R, Boadas J, Ribes J, Oliva JC, Alsius A, et al. Prediction of advanced colonic neoplasm in symptomatic patients: a scoring system to prioritize colonoscopy (COLONOFIT study). *BMC Cancer*. 2019;734, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5926-4>.
 26. Rossum LG, Rijn AF, Laheij RJ, Oijen MG, Fockens P, Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008;135:82-90, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.040>.
 27. Park DI, 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*. 2010;105:2017-25, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.179>.
 28. Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, Hazazi R, Vilkin A, Maoz E, et al. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use. *Cancer*. 2010;116:2115-25, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25012>.

29. Gellad ZF, Stechuchak KM, Fisher DA, Olsen MK, McDufie JR, Ostbye T, et al. Longitudinal adherence to fecal occult blood testing impacts colorectal cancer screening quality. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1125–34, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.11>.
30. Fenton JJ, Elmore JG, Buist DS, Reid RJ, Tancredi DJ, Baldwin LM. Longitudinal adherence with fecal occult blood test screening in community practice. *Ann Fam Med.* 2010;397–401, <http://dx.doi.org/10.1370/afm.1133>.