



## PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

### ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal?

Enrique Quintero

*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Canarias, La Laguna, Tenerife, España*

Recibido el 28 de enero de 2009; aceptado el 30 de enero de 2009

Disponible en Internet el 3 de julio de 2009

#### PALABRAS CLAVE

Cribado del cáncer colorrectal;  
Sangre oculta en heces;  
Test inmunológico;  
Test químico;  
Guayaco

#### Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad prevenible si se aplican programas de cribado en las poblaciones de riesgo medio (varones y mujeres de entre 50 y 74 años de edad) y alto (familiares de primer grado, síndromes hereditarios de CCR y enfermedad inflamatoria intestinal crónica). El CCR precoz (con invasión hasta la submucosa) y los adenomas avanzados (de tamaño superior o igual a 10 mm, con una displasia grave o con más del 20% de componente vellosa) producen pérdidas microscópicas intermitentes de sangre que pueden ser detectadas mediante análisis con test de sangre oculta en heces (SOH) químicos (SOH-Q) o inmunológicos (SOH-I). Entre las estrategias de cribado en la población de riesgo medio, la detección de SOH anual o bienal es la más extendida por su inocuidad y bajo coste. Cuatro ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el cribado con el test de guayaco (SOH-Q) anual o bienal reduce globalmente la mortalidad por CCR en un 16% y la incidencia en un 20% y un 17%, respectivamente. Sin embargo, los test de SOH-Q presentan importantes inconvenientes entre los que destacan su baja sensibilidad para la detección de CCR precoz y adenoma avanzado, su inespecificidad para detectar hemoglobina (Hb) humana y tener un umbral de detección de Hb fecal muy elevado ( $> 300 \mu\text{g}$  de Hb/g de heces). Los test de SOH-I, basados en una reacción antígeno-anticuerpo que detecta específicamente Hb humana, han experimentado un gran desarrollo en los últimos años y se ofrecen actualmente como una alternativa a los test químicos. Sus principales ventajas son las siguientes: a) detectan específicamente Hb humana en las heces y en concentraciones menores (40 a  $300 \mu\text{g}$  de Hb/g de heces) que los test químicos; b) el análisis automatizado evita la subjetividad de la lectura de los test cualitativos y permite el estudio de grandes grupos de población en poco tiempo, lo que los hace ideales para el cribado de base poblacional; c) seleccionan con bastante precisión a los individuos para la realización de la colonoscopia, de tal manera que aproximadamente la mitad de los pacientes con un test de SOH-I presentan una neoplasia colorrectal significativa (adenoma avanzado o CCR invasivo); d) al modificar el punto de corte para la detección de Hb fecal pueden adecuarse a la disponibilidad de recursos endoscópicos; e) cuando se utilizan puntos de corte para la Hb fecal entre 50 y  $150 \mu\text{g}$  de Hb/g de heces

Correos electrónicos: equinter@ull.es, equinter@gmail.com, gastrohuc@gmail.com (E. Quintero).

**KEYWORDS**

Colorectal cancer screening;  
Fecal occult blood;  
Immunological test;  
Chemical test;  
Guaiaic

detectan más del doble de CCR y adenomas avanzados que los test de SOH-Q, con una tasa de falsos positivos razonable, y f) la población los acepta mejor por su simplicidad y fácil uso, lo que aumenta la participación en el programa de cribado. Por todo esto, actualmente se recomienda que los nuevos test cuantitativos de SOH-I reemplacen a los test de SOH-Q cuando se plantee la estrategia del cribado poblacional mediante detección anual o bienal de SOH.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

---

**Chemical or immunological tests for the detection of fecal occult blood in colorectal cancer screening?**
**Abstract**

Colorectal cancer (CRC) can be prevented by screening programs in the population at average risk (men and women aged between 50 and 74 years) and at high risk (first degree relatives, CRC hereditary syndromes and chronic inflammatory bowel disease). Early CRC (with submucosal invasion) and advanced adenomas (size  $\geq 10$  mm, with severe dysplasia or  $> 20\%$  villous component) produce intermittent microscopic blood losses that can be detected through chemical and immunological testing for fecal occult blood (C-FOBT and I-FOBT). Among the screening strategies in the population at average risk, annual or biannual fecal occult blood testing is the most widely used due to its non-invasiveness and low cost. Four randomized clinical trials have shown that annual or biannual screening with guaiac-based tests (C-FOBT) reduces overall mortality due to CRC by 16% and CRC incidence by 20% and 17% respectively. However, these tests have major drawbacks, especially their low sensitivity in detecting early CRC and advanced adenoma, their lack of specificity in detecting human hemoglobin (Hb), and their high fecal Hb detection threshold ( $> 300 \mu\text{g Hb/g feces}$ ). In the last few years, major developments have occurred in immunological tests (I-FOBT), based on an antigen-antibody reaction that specifically detects human Hb, and these tests are currently available as an alternative to C-FOBT. Their main advantages are as follows: firstly, I-FOBT specifically detect human Hb in stools and at much lower levels ( $40\text{--}300 \mu\text{g Hb/g feces}$ ) than C-FOBT; secondly, automated analysis avoids subjectivity in reading qualitative tests and allows large population groups to be studied in a short time, making I-FOBT ideal for population-based screening; thirdly, I-FOBT fairly accurately selects individuals for colonoscopy so that approximately half of patients with an I-FOBT test show clinically significant colorectal neoplasia (advanced adenoma or invasive CRC); fourthly, the cut-off point for fecal Hb detection can be modified, depending on the availability of endoscopic resources; fifthly, when cut-off points for fecal Hb of  $50\text{--}150 \mu\text{g Hb/g feces}$  are used, more than twice the number of CRC and advanced adenomas are detected than with C-FOBT, with a reasonable false-positive rate; and sixthly, I-FOBT are better accepted by the population due to their simplicity and ease of use, increasing participation in screening programs. For all these reasons, the current recommendation is that the new quantitative I-FOBT tests replace C-FOBT tests when the strategy of population-based screening through annual or biannual fecal occult blood testing is considered.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

---

**Introducción**

El cáncer colorrectal (CCR) es actualmente el tumor maligno más frecuente en Europa si se analizan ambos sexos conjuntamente, y es la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer<sup>1</sup>. En España, se estima que cada año se diagnostican más de 25.000 nuevos casos y fallecen aproximadamente 13.000 pacientes por esta causa<sup>2</sup>.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia son la edad superior a los 50 años, tener uno o más familiares de primer grado afectados de la enfermedad y un síndrome hereditario de CCR o una enfermedad inflamatoria crónica intestinal de larga evolución (colitis

ulcerosa o enfermedad de Crohn). A pesar de los avances logrados en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, no se ha observado una mejoría importante en la supervivencia a 5 años, que permanece entre el 50 y el 60% en la mayoría de los países europeos. Esto es debido a que en más del 80% de los pacientes sintomáticos, la enfermedad se encuentra ya avanzada en el momento del diagnóstico. A pesar de estos datos, el CCR es una neoplasia prevenible. La detección precoz del CCR y la extirpación de su lesión precursora<sup>3</sup>, el pólipo adenomatoso, reducen la incidencia y la mortalidad por esta neoplasia de forma significativa. Es por esto que actualmente se recomienda de forma decidida la implementación de

programas poblacionales de cribado en la población de riesgo medio (varones y mujeres asintomáticos entre los 50 y los 74 años de edad)<sup>1</sup>.

La detección anual o bienal de sangre oculta en heces (SOH) es la estrategia más extendida para el cribado poblacional del CCR. Esto se debe fundamentalmente a que es la única estrategia que ha demostrado su eficacia para reducir de forma significativa la mortalidad<sup>4-11</sup> y la incidencia<sup>12</sup> de esta enfermedad. De hecho, es la opción recomendada actualmente por la Comisión Europea<sup>1</sup> y por el Plan Estratégico Contra el Cáncer del Ministerio de Sanidad en España<sup>2</sup>.

Aproximadamente el 95% de los CCR se desarrollan sobre pólipos adenomatosos avanzados (de tamaño superior a 1 cm, con displasia grave o con más del 20% de componente vellosos). Estas lesiones y los CCR precoces (invasión hasta la submucosa) se caracterizan por presentar pérdidas inapreciables de sangre en las heces de forma intermitente, que pueden detectarse con las pruebas de SOH antes de que sean clínicamente visibles. Los test de SOH detectan sangre o productos de la sangre (globina) en las heces y se emplean como posibles marcadores de neoplasia.

Hay 2 tipos de test de SOH: los químicos (SOH-Q) y los inmunológicos (SOH-I). Los test de SOH-Q, a pesar de su eficacia demostrada para reducir la mortalidad y la incidencia del CCR, tienen numerosos inconvenientes, entre los que destacan su baja sensibilidad para la detección de CCR precoz y adenoma avanzado. Esto ha propiciado el

desarrollo de los test de SOH-I, muy sensibles y específicos para la detección de hemoglobina (Hb) fecal humana, con la ventaja añadida de que su análisis automatizado facilita el cribado de grandes grupos de población en un período corto de tiempo.

En la presente revisión se analizan las pruebas científicas existentes para apoyar la sustitución de los test de SOH-Q por los inmunológicos como estrategia de cribado del CCR en la población de riesgo medio.

### Ventajas e inconvenientes de las pruebas de detección de sangre oculta en heces

En las **tablas 1 y 2** se resumen las características de los principales test de SOH-Q y SOH-I (con nombres comerciales) que se han evaluado en grandes cohortes o en ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Debido a la disponibilidad de múltiples test de SOH y a las diferentes características de éstos ha habido incertidumbre sobre cuál de ellos resulta el más adecuado para el cribado en distintas situaciones clínicas.

#### Test de sangre oculta en heces químicos

Las pruebas de SOH-Q emplean indicadores como la resina de guayaco (Hemoccult<sup>®</sup>, Hemoccult II<sup>®</sup>, Smith Kline Diagnostics, Sunnyvale, California), la ortotolidina

**Tabla 1** Principales test de sangre oculta en heces aprobados por la Administración de alimentos y medicamentos, (FDA) Estados Unidos

Pruebas	Método	Límite de detección (µg de Hb/g de heces)	Lectura
<i>Químicas</i>			
Hemoccult II <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hema-Screen <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hemo-fec <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa	600	Visual
Hemoccult-SENSA <sup>®</sup>	Reacción peroxidasa con revelador sensible	300	Visual
<i>Inmunológicas</i>			
Primera generación			
InmunoCare <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
FlexSure OBT <sup>®*</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
Immudia Hem SP <sup>®*</sup>	Hemaglutinación	300	Visual
OCHemodia <sup>®*</sup>	Aglutinación en látex	40	Visual
Monohaem <sup>®*</sup>	Inmunoquímico	1.000	Visual
Última generación			
Insure Inform <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	50	Visual
Instant View <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
Hemeselect <sup>®*</sup>	Hemaglutinación	300	Visual
Hemoccult-ICT <sup>®</sup>	Inmunocromatográfico	300	Visual
Clearview Ultra-FOB <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	50	Visual
OCLight <sup>®</sup> , FOB-Gold <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	20 a 2.000	Automatizado
OC-SENSOR <sup>®</sup> , OC-MICRO <sup>®</sup> SENTIFOB <sup>®</sup>	Aglutinación en látex	20 a 2.000	Automatizado
Immudia RPH (Magstream 1000) <sup>®</sup>	Aglutinación magnética	100 a 200	Automatizado

Hb: hemoglobina.

\*Test retirados del mercado.

**Tabla 2** Ventajas e inconvenientes de las pruebas químicas e inmunológicas de sangre oculta en heces (SOH)

	Prueba de SOH-Q	Prueba de SOH-I
Restricción dietética	Recomendable	No
Retirar AINE o aspirina 7 días antes	Sí	No
Falsos positivos para detección de hemoglobina fecal:		
Carnes rojas	Sí	No
Vegetales no cocinados	Sí	No
Sangre del tracto digestivo alto	Sí	No
Falsos negativos para detección de hemoglobina fecal:		
Ingesta de ácido ascórbico	Sí	No
Resecamiento de la muestra	Sí	–
Caducidad del amortiguador	–	Sí
Muestra insuficiente	Sí	Sí
Temperatura del ambiente elevada	Sí	Sí
Deficiente conservación postest (>4 °C)	–	Sí
Tiempo desde recogida de la muestra hasta su lectura	14 días	21 días
Número de muestras necesarias para su lectura	3	1
Efecto prozona*	No	Sí
Lectura subjetiva	Sí	Sí (cualitativo) No (cuantitativo)
Lectura automatizada	No	Sí (cuantitativo)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SOH-I: test de sangre oculta en heces inmunológico; SOH-Q: test de sangre oculta en heces químico.

\*Efecto prozona: en condiciones de exceso del antígeno (hemoglobina superior a 2.000 µg/g de heces) el ensayo lee una concentración de hemoglobina nula o inferior a la presente en la muestra.

(Hematest<sup>®</sup>, Miles Laboratories, Elkhart, Indiana) o la bencidina (Hemo-fec<sup>®</sup>, Med-Kjemi AS, Hon, Noruega). Mediante una reacción de oxidación, la actividad de la pseudoperoxidasa de la Hb produce un cambio de color en el papel impregnado de resina de guayaco, ortotolidina o bencidina en presencia de una solución alcohólica (revelador) de peróxido de hidrógeno. Se trata de una prueba simple y cualitativa. El paciente recoge 2 muestras en 3 deposiciones consecutivas que distribuye en 6 ventanas o pocillos (2 por tarjeta). La prueba se considera positiva si la coloración azulada se difunde dentro de los 5 mm circundantes a la colocación de la muestra dentro del primer minuto tras la aplicación del revelador, en al menos una de las 6 ventanas. El número de ventanas positivas tras la aplicación del revelador se relaciona con un incremento en el valor predictivo positivo<sup>12</sup>, de tal modo que cuando hay 4 o más ventanas positivas la probabilidad de que haya una neoplasia significativa en la colonoscopia es muy elevada<sup>13,14</sup>. Los test clásicos de SOH-Q (p. ej., Hemoccult II<sup>®</sup>) detectan concentraciones de Hb a partir de 600 µg/g de heces. El Hemoccult-SENSA<sup>®</sup> es una variante del test de guayaco estándar que introduce una modificación en la solución reveladora, lo que le proporciona una mayor sensibilidad con un punto de corte aproximado de 300 µg/g de heces, por lo que se le ha denominado “prueba de guayaco sensible”.

Los principales inconvenientes de los test de SOH-Q son los siguientes: en primer lugar, tienen una baja sensibilidad para la detección de CCR y adenoma avanzado (ver más adelante), lo que se asocia a una tasa de cánceres de

intervalo que oscila entre el 30 y el 52%<sup>4,10</sup>; en segundo lugar, no son específicos para la Hb humana y pueden dar resultados falsos positivos con alimentos que contienen actividad peroxidasa, como los vegetales no cocinados o las carnes rojas, por lo que se recomienda retirarlos 3 días antes de la recogida de las muestras<sup>15-17</sup>. Sin embargo, la restricción dietética se ha cuestionado. Si se retrasa el procesamiento de las muestras de SOH-Q 72 h, se minimiza la interferencia con peroxidadas de origen vegetal. Por esto, algunos autores sugieren que la restricción puede limitarse sólo al consumo de carnes rojas<sup>17-19</sup>. Otros consideran innecesario seguir una dieta restrictiva, porque no reduce significativamente la tasa de resultados positivos y puede limitar sensiblemente la participación<sup>20</sup>. Sin embargo, varios estudios remarcan la importancia de realizar una restricción dietética cuando se utiliza Hemoccult-SENSA<sup>®19,21</sup>, un test que emplea un revelador que potencia la actividad de la peroxidasa. En tercer lugar, estos test detectan Hb procedente del tracto digestivo superior, por lo que deben retirarse 7 días antes los fármacos gastrolesivos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la aspirina, para evitar falsos positivos; en cuarto lugar, se precisan 2 muestras de heces en 3 deposiciones consecutivas, lo que puede incidir negativamente en la participación; y por último, se trata de pruebas cualitativas sujetas a la interpretación subjetiva del resultado. De hecho, el rendimiento de ésta es muy superior cuando personal entrenado en un laboratorio centralizado realiza la lectura.

Otro aspecto importante de las pruebas de SOH-Q es el efecto de la rehidratación de las muestras. Varios estudios

han constatado que la rehidratación aumenta 3 o 4 veces la positividad del test a costa, fundamentalmente, de la reactivación de las peroxidasas vegetales<sup>8,9</sup>. Este procedimiento puede reducir el valor predictivo positivo del test hasta un 50% con la consiguiente pérdida de especificidad, por lo que esta estrategia se desaconseja en la actualidad<sup>22</sup>. Asimismo, la intermitencia de la hemorragia, el resacaamiento de las muestras, la exposición a temperaturas elevadas o el consumo de vitamina C por encima de los 250 mg/día pueden aumentar los falsos negativos<sup>23</sup>.

### Test inmunológicos de sangre oculta en heces

Los test de SOH-I se basan en la reacción de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos contra la Hb humana, la albúmina u otros componentes de la sangre fecal, y no precisan de restricción dietética o farmacológica alguna. Durante los últimos 20 años la FDA (Food and Drug Administration 'Administración de alimentos y medicamentos') ha registrado más de 50 test de SOH-I, pero muy pocos de ellos se han evaluado como método de cribado del CCR (tabla 1).

Los test de primera generación, ya retirados del mercado, eran cualitativos y la mayoría de ellos tenían puntos de corte para la detección de la Hb fecal similares o algo inferiores a los de los test de SOH-Q. Los estudios iniciales que compararon la eficacia de ambos test para la detección de CCR en la población de riesgo intermedio no fueron concluyentes, en gran parte porque carecían de una metodología adecuada. Sin embargo, en los últimos 5 años se han desarrollado pruebas de SOH-I (test de última generación) que, además de simplificar el proceso de recogida de la muestra, su mantenimiento y procesamiento, detectan concentraciones muy bajas de Hb fecal (40 a 300 µg/g de heces). Estos test pueden ser cualitativos o cuantitativos. En los primeros, la lectura se lleva a cabo en 5 min utilizando tiras reactivas impregnadas de anticuerpos contra la Hb y control. Sin embargo, el gran avance en el desarrollo de las pruebas de SOH-I ha llegado con el desarrollo de equipos que permiten cuantificar la cantidad de Hb fecal. El análisis automatizado es fiable y preciso, evita el factor subjetivo de la lectura cualitativa y permite procesar hasta 50 muestras en una hora, lo que los hace ideales para el cribado de base poblacional. Por otra parte, los test sensibles de SOH-I detectan cantidades de Hb fecal 7 a 15 veces inferiores a las detectadas por los químicos, lo que ha mejorado de forma significativa la sensibilidad para la detección de CCR precoz y su lesión precursora, el adenoma avanzado.

Hay diferentes tipos de test de SOH-I: 2 de ellos (inmunotinción e inmunoluminiscencia) combinan técnicas inmunológicas y químicas. Los de inmunotinción utilizan un anticuerpo monoclonal contra la Hb humana y el método convencional basado en la actividad peroxidasa de la Hb. En unos segundos, la Hb en heces reacciona con un anticuerpo monoclonal contra la Hb humana; posteriormente se añaden luminol y peróxido de hidrógeno y se analiza el proceso por luminiscencia. Los restantes son métodos basados exclusivamente en una reacción antígeno-anticuerpo mediante anticuerpos monoclonales o policlonales contra la globina humana. Destacan el enzimoimmunoanálisis y los métodos de

aglutinación en látex o de aglutinación con partículas de gelatina magnetizadas; los 2 últimos son los mejor evaluados y los más empleados en la actualidad para el cribado del CCR.

El gran avance en el desarrollo de los test de aglutinación en látex (p. ej., OC-Sensor<sup>®</sup>, OC-Micro<sup>®</sup>, Eiken Chemical Co., Ltd, Japón; FOB-Gold<sup>®</sup>, Sentinel Diagnostics<sup>®</sup>, Milán) o de partículas de gelatina magnetizadas (Magstream 1000<sup>®</sup>, Fujirebio Inc., Tokyo, Japón) viene determinado: a) por su capacidad para detectar y cuantificar concentraciones de Hb humana fecal muy bajas (entre 20 y 150 µg/g de heces), lo que permite optimizar el punto de corte para establecer la indicación de la colonoscopia, y b) porque los equipos automatizados que procesan estas muestras son rápidos y disponen de un identificador de códigos de barras que facilita el procesamiento de hasta 50 muestras por hora.

Pueden aparecer resultados falsos negativos con estos test por caducidad del amortiguador estabilizador de Hb, una mala conservación de la muestra (debe guardarse a 4 °C hasta su entrega en el laboratorio) o sobrepasar los 15 a 20 días desde la toma de la muestra hasta su análisis).

El número de muestras que deben recogerse para alcanzar el máximo rendimiento de los test de SOH-I es controvertido. Tan sólo un estudio<sup>24</sup> ha comparado la sensibilidad y especificidad del test Hemeselect<sup>®</sup> (ya retirado del mercado) en función de si se recogían una, 2 o 3 muestras de heces. El análisis de 3 muestras aumentó significativamente la tasa de detección de Hb, pero a expensas de perder especificidad, por lo que los autores recomendaron utilizar una sola muestra de heces. En la actualidad, no hay estudios que comparen la rentabilidad diagnóstica de utilizar una o más muestras de heces con los nuevos test de SOH-I en el cribado poblacional del CCR. En un estudio que analizó la tasa de positividad del test FlexSure<sup>®</sup> (límite de detección de 300 µg de Hb/g de heces) con 3 muestras, la positividad fue del 3,2%<sup>25</sup>. Datos similares se observan con test de SOH-I más sensibles (límite de detección 50 µg de Hb/g de heces), como Insure<sup>®26</sup>, OC-Sensor<sup>®27</sup> o Magstream 1000/HemS/P<sup>®28</sup>, con tasas de positividad del test entre el 5,6 y el 6,9%. Estos valores son independientes del número de muestras analizadas; por tanto, en la actualidad no hay pruebas suficientes para recomendar el análisis de más de una muestra de heces por ronda de cribado con los nuevos test de SOH-I.

Recientemente, se han evaluado el rendimiento y la reproducibilidad del test cuantitativo de aglutinación en látex (OC-Sensor<sup>®</sup>) en 500 personas a las que se les practicó una colonoscopia diagnóstica o de cribado, previa exclusión de pacientes con rectorragia reciente<sup>29</sup>. Este estudio analizó la estabilidad del test en diferentes condiciones ambientales (almacenado a 4 °C, 20 °C y 28 °C) y correlacionó el resultado con los hallazgos de la colonoscopia. Cuando se mantuvieron las muestras refrigeradas a 4 °C, el resultado del test se mantuvo estable durante 21 días. Además, no se observó variabilidad en las mediciones de las muestras repetidas. Con un punto de corte de 100 ng de Hb/ml, el test detectó los 6 casos (100%) de los CCR y 20 (71%) de los 28 casos de adenoma avanzado; la sensibilidad y la especificidad para neoplasia fueron clínicamente significativas (CCR y adenoma avanzado), del 76,5% y del 95,3%, respectivamente.



## Precisión diagnóstica y límite de detección de la hemoglobina fecal

La precisión de las pruebas de SOH para la detección de neoplasia colorrectal en la población de riesgo medio viene definida por la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo, la eficiencia y la razón de verosimilitud (RV) (tabla 3). Estos indicadores dependen directamente del límite de detección de la Hb fecal que se establezca para considerar el test positivo y, por tanto, variarán con diferentes puntos de corte. Además, los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población y del momento de aparición del test positivo en relación con el comienzo de la enfermedad. La RV es un método alternativo fiable para evaluar el rendimiento de una prueba diagnóstica con resultados dicotómicos y no dicotómicos, dado que es independiente de la prevalencia de la enfermedad. Este método establece la probabilidad que tiene un test de seleccionar adecuadamente a los individuos que tienen o no la enfermedad, es decir, establece el mejor balance entre la sensibilidad y la especificidad de un test diagnóstico. Cuanto más alta sea la RV para un test positivo, mejor será éste para diagnosticar la enfermedad y cuanto más baja sea la RV para una prueba negativa, mejor será la prueba para excluir la enfermedad<sup>30</sup>. Como regla general, son útiles clínicamente las pruebas con RV mayor de 10 (positivas) y con RV menor de 0,1 (negativas).

En el caso del cribado poblacional del CCR, la sensibilidad del test proporciona información sobre la probabilidad de detección de una neoplasia significativa, mientras que la especificidad informa sobre el número de colonoscopias que será necesario realizar en el programa.

Según las guías que definen las características que debe cumplir un test de cribado, éste debe tener la máxima sensibilidad (preferiblemente del 100%) cuando se cumplen

las siguientes condiciones<sup>31</sup>: a) se trata de una enfermedad grave con mal pronóstico; b) tiene un tratamiento potencialmente curativo, y c) los resultados falsos positivos no producen un deterioro físico, psicológico o económico importante en el paciente.

El CCR cumple estas condiciones, por lo que las pruebas utilizadas para la detección precoz de la enfermedad deben ser muy sensibles, con unos valores aceptables de falsos positivos (especificidad); teniendo en cuenta que éstos tienen escasas consecuencias negativas para el paciente. En el caso del cribado con test de SOH, para reducir al mínimo la pérdida de individuos portadores de la enfermedad es necesario emplear el test con un punto de corte de Hb fecal muy bajo, lo que conlleva una pérdida de especificidad.

### Punto de corte para la hemoglobina fecal

Las pruebas cualitativas de SOH se basan en la lectura visual del test a partir de un punto de corte predeterminado por el fabricante. Los test clásicos de SOH-Q (p. ej., Hemocult II<sup>®</sup>) detectan la Hb fecal a partir de los 600 µg/g de heces (tabla 1). La modificación del revelador mediante una solución que contiene menos del 4,2% de peróxido de hidrógeno y un 80% de etanol desnaturalizado aumenta la actividad peroxidasa de la muestra y reduce el límite de detección hasta aproximadamente 300 µg/g de heces (Hemocult-SENSA<sup>®</sup>).

Las tasas de positividad de los test de SOH-Q clásicos en la población de riesgo medio oscilan entre el 2 y el 5%, mientras que para el Hemocult-SENSA<sup>®</sup> varían entre el 5 y el 16,7%<sup>15,21,32,33</sup>. Sin embargo, el aumento en la sensibilidad conseguido con este último test se acompaña de un importante descenso en la especificidad. Cuando las muestras de Hemocult-SENSA<sup>®</sup> se procesan 72 h después de haberse recogido, se evita el efecto de la actividad

**Tabla 3** Indicadores que definen la precisión de los test de sangre oculta en heces (SOH)

Indicador	Concepto
S	Probabilidad de que los pacientes con la enfermedad tengan un test de SOH positivo. $S = VP^a / VP + FN^b$
E	Probabilidad de que los individuos que no presentan la enfermedad tengan un test de SOH negativo. $E = VN / FP^c + VN^d$
VPP	Probabilidad de que un individuo con un test positivo tenga la enfermedad. $VPP = VP / VP + FP$
VPN	Probabilidad de que un individuo con un test negativo no tenga la enfermedad. $VPN = VN / VN + FN$
Ef	Proporción de todos los individuos, con o sin la enfermedad, a los que el test clasifica correctamente. $Ef = VP + VN / VP + FP + VN + FN$
RV	Probabilidad de que un resultado positivo de un test seleccione adecuadamente a los sujetos portadores de la enfermedad (establece el mejor balance entre la sensibilidad y la especificidad). $RV = S / 1 - E$

E: especificidad; Ef: eficacia; FN: falso negativo; FP: falso positivo; RV: razón de verosimilitud; VN: verdadero negativo; VP: verdadero positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; S: sensibilidad.

<sup>a</sup>VP = pacientes portadores de la enfermedad a los que el test clasifica correctamente.

<sup>b</sup>FN = individuos que presentan la enfermedad y tienen un test de sangre oculta en heces negativo (equivale a sensibilidad -100%).

<sup>c</sup>FP = individuos que no presentan la enfermedad y tienen un test positivo (equivale a especificidad -100%).

<sup>d</sup>VN = pacientes que no tienen la enfermedad y a los que el test clasifica correctamente.

peroxidasa presente en los vegetales y la positividad del test se reduce hasta un 7,5%<sup>18</sup>; los falsos positivos dependen, fundamentalmente, del consumo de carnes rojas y o del tratamiento con fármacos gastrolesivos.

La sensibilidad de los test de SOH-Q para la detección de CCR invasivo es aceptable cuando se evalúa después de haberse realizado varias rondas de cribado, pero es muy baja para la detección de adenoma avanzado. Esto es debido a que las pérdidas hemáticas que presentan los adenomas avanzados son sensiblemente inferiores a las observadas en el cáncer invasivo y escapan a la capacidad de detección de la Hb fecal que tienen estos test<sup>34,35</sup>.

Los test de SOH-I cualitativos presentan unos puntos de corte para la detección de Hb fecal sensiblemente inferiores (40 a 300 µg/g de heces) que los químicos, con la ventaja añadida de que detectan específicamente Hb humana (tabla 1).

Dos estudios han evaluado la precisión diagnóstica del test de aglutinación en látex OC-Sensor<sup>®</sup> con distintos puntos de corte para la detección de Hb fecal y utilizando la colonoscopia como método de referencia. El primero<sup>36</sup> analizó la rentabilidad diagnóstica de 50, 150 o 300 ng de Hb/ml de amortiguador (equivalente a 50, 150 o 300 µg de Hb/g de heces) en 4.200 individuos asintomáticos. El umbral de 150 ng de Hb/ml resultó el más adecuado, con una sensibilidad y una especificidad para CCR del 81% y del 96%, respectivamente. El segundo estudio<sup>34</sup>, realizado en 1.000 pacientes en los que se indicó una colonoscopia diagnóstica, evaluó la precisión diagnóstica del test con intervalos de 25 µg de Hb/g de heces en un rango entre 50 y 150 µg de Hb/g de heces. Los valores medios de Hb fecal en los pacientes con pólipos hiperplásicos o con pólipos adenomatosos con un tamaño inferior a 6 mm fueron similares a los observados en los pacientes sin pólipos. Por el contrario, los pacientes con adenomas avanzados o CCR presentaron un incremento progresivo y estadísticamente significativo en las concentraciones de Hb fecal con respecto a los observados en los individuos con una colonoscopia normal. Al analizar la sensibilidad y la especificidad para la detección de cáncer o neoplasia colorrectal significativa, se constató que el punto de corte que ofrecía una mayor rentabilidad diagnóstica era el de 75 ng/ml, con una sensibilidad del 94,1% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 82,9 a 100) para la detección de cáncer y del 67% (IC del 95%: 57,4 a 76,7) para la detección de cualquier neoplasia significativa, con una especificidad del 87,5% (IC del 95%: 85,4 a 89,6) y del 91,4% (IC del 95%: 89,6 a 93,2), respectivamente. La concentración media de Hb fecal fue inferior a 75 ng/ml en la mayoría de los adenomas no avanzados, un dato relevante si se tiene en cuenta que no interesa que estas lesiones de bajo riesgo se detecten en un programa de cribado poblacional del CCR. Por tanto, al aplicar este punto de corte se evita la detección de adenomas no avanzados, con una sensibilidad aceptable para la detección de neoplasia colorrectal significativa.

Teniendo en cuenta que la progresión de un adenoma avanzado a cáncer es aproximadamente del 1% anual<sup>37</sup> y que la estrategia de cribado mediante SOH consiste en la repetición anual o bienal del test, cabe esperar una sensibilidad y una especificidad muy superiores en rondas sucesivas, lo que permite la detección de la mayoría de las neoplasias clínicamente significativas en el transcurso del tiempo.

Recientemente, se ha constatado que los test sensibles de SOH-I seleccionan adecuadamente a los pacientes para la indicación de una colonoscopia de cribado. Un estudio japonés<sup>28</sup>, que analizó la concentración de Hb fecal mediante el test Magstream 1000/HmS/P<sup>®</sup> en 22.259 pacientes antes de practicar una colonoscopia diagnóstica, constató que los pacientes con un test positivo tenían un riesgo más elevado de presentar adenoma avanzado (riesgo relativo [RR] de 6,2; IC del 95%: 5,3 a 7,2) y cáncer invasivo (RR de 32,2; IC del 95%: 20,3 a 51,1) que aquéllos en los que el test fue negativo. Además, el valor predictivo para la detección de neoplasia significativa fue del 16% en los pacientes con un test positivo, frente a sólo el 2,6% de los que tuvieron un test negativo. Finalmente, la probabilidad de presentar un cáncer invasivo fue muy superior en los pacientes con un test positivo (4,1%) comparado con los que tuvieron un test negativo (0,1%).

Recientemente, se ha constatado que, en el contexto del cribado poblacional con test de SOH-Q, la realización de un test de SOH-I sensible (50 µg de Hb/g de heces) sólo en aquellos individuos que tienen un test químico positivo disminuye sensiblemente el número de falsos positivos y ahorra un 30% de colonoscopias al programa<sup>14</sup>. Sin embargo, esta estrategia se ha cuestionado porque no permite la detección de CCR en los casos falsos negativos del test de SOH-Q.

Los resultados de estos estudios evidencian que los test de SOH-I son eficaces para identificar pacientes con alto riesgo de presentar neoplasia colorrectal clínicamente significativa y pueden reducir la demanda de colonoscopias en la población de riesgo medio.

## Eficacia de los test de sangre oculta en heces como estrategia de cribado del cáncer colorrectal

### Efecto sobre la mortalidad e incidencia del cáncer colorrectal

Cuatro ECA realizados en Gran Bretaña<sup>4,5</sup>, Dinamarca<sup>6,7</sup>, Estados Unidos<sup>8,9</sup> y Suecia<sup>10,11</sup>, que incluyeron un total de 329.642 participantes, han constatado que el cribado mediante test de guayaco anual o bienal, seguido de la realización de una colonoscopia<sup>4,7-9</sup> o sigmoidoscopia<sup>10,11</sup> cuando el test es positivo, reduce significativamente la mortalidad por CCR en la población de riesgo medio. En el estudio realizado en Minnesota<sup>8,9</sup>, que utilizó muestras rehidratadas de Hemocult<sup>®</sup>, el cribado anual o bienal se asoció a una reducción en la mortalidad en el grupo cribado con respecto al control del 33% y del 21%, respectivamente, después de 18 años de seguimiento. En el estudio realizado en Goteborg<sup>10,11</sup>, con un seguimiento de 15,5 años y por medio de la utilización de muestras rehidratadas con periodicidad bienal, se observó una reducción en la mortalidad del 16%.

Los estudios de Funen<sup>6,7</sup> y Nottingham<sup>4,5</sup> se realizaron con el test de SOH-Q no hidratado con periodicidad bienal. Tras un seguimiento medio de 11 años en Nottingham y de 17 años en Funen se observó una reducción en la mortalidad por CCR del 13% y del 18%, respectivamente. A los 18 años de seguimiento, el estudio de Minnesota demostró que el cribado anual y bienal con Hemocult<sup>®</sup> reducía un 20% y un 17%, respectivamente, la incidencia de CCR<sup>12</sup>. En una

revisión sistemática reciente<sup>38</sup>, en la que se analizaron los datos de estos 4 ECA, se observó que el cribado con Hemocult<sup>®</sup> anual o bienal reducía la mortalidad un 16% (RR de 0,84; IC del 95%: 0,78 a 0,90) y un 15% (RR de 0,85; IC del 95%: 0,78 a 0,90), respectivamente. Cuando se analizaron sólo los individuos que participaron al menos en una ronda de cribado, la mortalidad se redujo un 25% (RR de 0,75; IC del 95%: 0,66 a 0,84). Además, al analizar las posibles diferencias en la mortalidad teniendo en cuenta todas las causas de muerte (RR de 0,89; IC del 95%: 0,78 a 1,01) o por medio de la exclusión de los fallecidos por CCR (RR de 1,01; IC del 95%: 1,00 a 1,03), no se observaron diferencias significativas entre los grupos cribados y los controles. Este dato es relevante porque responde a una publicación reciente que cuestiona el beneficio del cribado mediante los test de SOH-Q<sup>39</sup> y argumenta que las personas cribadas con estos test están sometidas a un mayor riesgo de mortalidad por causas diferentes al CCR, lo que no se confirma según esta revisión realizada por la Cochrane.

No hay estudios que analicen el efecto del cribado mediante test de SOH-I sobre la mortalidad y la incidencia del CCR y probablemente no lleguen a realizarse nunca, debido a que no se justifica desde el punto de vista ético realizar nuevos ECA que incluyan un grupo control. Los ECA previos realizados con el test de guayaco proporcionan una base suficiente para sustituirlo por uno de SOH-I más sensible y específico<sup>40</sup>.

Un estudio de casos y controles mostró que el cribado con el test Immudia<sup>®</sup> reducía entre un 28 y un 46% el riesgo de desarrollo de un CCR, lo que muy probablemente se deba a la mayor sensibilidad de este test para detectar adenomas avanzados y al efecto de las polipeptomías realizadas durante el estudio<sup>41</sup>.

### Eficacia para detectar neoplasia colorrectal

La verdadera precisión de los test de SOH en términos de sensibilidad y especificidad para la detección de neoplasia colorrectal es difícil de conocer en la población de riesgo medio. Esto se debe a que resulta logísticamente difícil realizar una colonoscopia como prueba confirmatoria en los participantes con un test de SOH negativo. Así, la mayoría de los estudios que analizan estos indicadores se basan en el registro de los CCR de intervalo detectados durante un seguimiento mínimo de 2 años. Esta circunstancia hace más difícil aún conocer la eficacia de estos test para la detección del adenoma avanzado, dado que la mayoría de estas lesiones son asintomáticas y pasan desapercibidas a menos que se realice una colonoscopia de cribado.

### Estudios poblacionales longitudinales

La eficacia acumulada en varias rondas de cribado sólo se ha analizado con los test de SOH-Q. Los resultados con Hemocult<sup>®</sup> para la detección de CCR en los 4 ECA<sup>38</sup>, con un seguimiento entre 11,7 y 18 años, fueron diferentes en función de si se practicó o no rehidratación de las muestras. En los 2 estudios (Funen y Nottingham) en los que no se realizó este procedimiento, la positividad del test fue baja (del 0,8% y del 3,8%, respectivamente) con un valor predictivo para CCR del 5,0% y del 18,7%, respectivamente. La sensibilidad acumulada del test, definida como la

proporción de CCR detectada durante el seguimiento (suma de CCR detectados por cribado y CCR de intervalo), varió entre el 55% en Funen y el 57% en Nottingham. En los estudios (Minnesota y Goteborg) en los que se realizó la rehidratación de las muestras, se presentaron unas tasas de positividad del test superiores (del 1,7% y del 15,4%, respectivamente) con un valor predictivo positivo muy bajo (del 0,9% y del 6,1%, respectivamente). La sensibilidad acumulada para CCR fue del 82% en Minnesota y del 92% en Goteborg.

Estos ECA demostraron de forma consistente que la tasa de CCR detectados en un estadio precoz (Dukes A) fue significativamente superior en los individuos en los que se realizó el cribado que en los controles. Finalmente, 3 de los ECA comunicaron los efectos adversos relacionados con el cribado; la tasa de perforaciones producidas durante la colonoscopia fue de aproximadamente uno cada 1.400 casos.

### Estudios poblacionales transversales

La gran mayoría de los estudios que evalúan la eficacia de los test de SOH para la detección de CCR o adenoma avanzado son transversales o con un corto seguimiento, y muchos de ellos incluyen población sintomática.

Una revisión sistemática reciente sobre el rendimiento diagnóstico de los test de SOH concluye que ninguno de los diferentes test de SOH-Q es superior a los otros<sup>42</sup>.

De los múltiples test de SOH-I registrados en los últimos años por la FDA tan sólo se han evaluado el FlexSure-OBT<sup>®</sup>, HemeSelect<sup>®</sup>, Immudia<sup>®</sup>, InSure<sup>®</sup>, Magstream 1000/Hem SP<sup>®</sup> y OC-Sensor<sup>®</sup>, de los que sólo los 3 últimos están actualmente disponibles en el mercado.

En la [tabla 4](#) se resumen los resultados de los estudios que han comparado el rendimiento de los test de SOH-Q con los nuevos test de SOH-I en la población de riesgo medio con más de 1.000 participantes<sup>25-27,33,43-47</sup>. Los estudios que compararon la sensibilidad o la tasa de detección de neoplasia colorrectal significativa entre los test de SOH-I (Hemeselect<sup>®</sup>, FlexSure<sup>®</sup>) y Hemocult-SENSA<sup>®</sup>, que tienen un límite de detección para la Hb fecal similar (300 µg de Hb/g de heces), no mostraron diferencias significativas<sup>25,33</sup>. Sin embargo, en estas condiciones, los test de SOH-I tienen mayor especificidad y una RV 3 a 4 veces superior que la del test químico. Por otra parte, cuando Hemocult-SENSA<sup>®</sup> se compara con un test de SOH-I que tiene un punto de corte para detección de Hb de 50 µg/g de heces (Insure<sup>®</sup>), la tasa de detección de CCR y adenoma avanzado casi duplica a la detectada con Hemocult-SENSA<sup>®</sup><sup>26</sup>.

Un estudio reciente que comparó la precisión diagnóstica para detectar neoplasia colorrectal significativa de Hemocult-SENSA<sup>®</sup> y OC-MICRA<sup>®</sup> (versión japonesa de OC-Sensor<sup>®</sup>) constató que la mayor sensibilidad y especificidad del test inmunológico depende del punto de corte que se escoja y del número de muestras realizadas<sup>48</sup>. Cuando se escogió el punto de corte más bajo (50 ng de Hb/ml de amortiguador) en una sola muestra, la sensibilidad (75%) y la especificidad (86,9%) de OC-MICRA fueron muy superiores a la sensibilidad (53,1%) y a la especificidad (59,4%) observadas con Hemocult-SENSA<sup>®</sup>. Adicionalmente, este estudio constató que si se utiliza como límite de detección 50 ng de



**Tabla 4** Estudios que comparan la eficacia de test de sangre oculta en heces químicos e inmunológicos en la población de riesgo medio

Estudios	n	Tasa de positivos (%)	Cáncer colorrectal			Adenoma avanzado			Neoplasia significativa <sup>a</sup>		
			Tasa de detección (%)	S (%)	E (%)	Tasa de detección (%)	S (%)	E (%)	Tasa de detección (%)	S (%)	E (%)
Castiglione et al <sup>43</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	8,104	6,0	1,8	–	94,1	–	–	–	–	–	–
HemeSelect <sup>®</sup>		3,1	2,1	–	97	–	–	–	–	–	–
Zappa et al <sup>47</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	25,104	4,5	2,7	50	–	–	–	–	–	–	–
HemeSelect <sup>®</sup>	16,670	4,7	4,5	82	–	–	–	–	–	–	–
Guittet et al <sup>45</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	10,673	2,4	1,3	–	–	3,6	–	–	4,9	–	–
Magstream		6,9	1,4	–	–	6,9	–	–	8,43	–	–
1000/ HemSP <sup>®</sup>											
Quintero et al <sup>46</sup>											
Hemo-fec <sup>®</sup>	1,756	3,5	4,5	54,2	96,9	8,54	19,8	97,4	13,0	23,8	97,7
OC-Light <sup>®</sup>		8,1	7,9	100	92,7	23,9	56,8	94,5	31,9	61,0	95,1
Van Rossun et al <sup>27</sup>											
Hemocult II <sup>®</sup>	4,836	2,4	2,3	–	–	9,9	–	–	14,0	–	–
OC-Sensor <sup>®</sup>											
Dancourt et al <sup>44</sup>											
Hemocult II <sup>®</sup>	17,215	3,1	1,2	–	96,9	4,1	–	–	–	–	–
Instant View <sup>®</sup>		6,9	3,1	–	93,2	14,5	–	–	–	–	–
Allison et al <sup>33</sup>											
Hemoccult II <sup>®</sup>	8,065	2,5	4,3	37,1	97,7	13,26	30,8	98,1	17,60	32,4	98,1
Hemoccult-SENSA <sup>®</sup>	7,904	13,5	4,3	79,4	86,7	13,28	68,6	87,5	17,58	71,2	87,5
HemeSelect <sup>®</sup>	7,493	5,9	4,2	68,8	94,4	13,61	66,7	95,2	17,88	67,2	95,2
Allison et al <sup>25</sup>											
Hemoccult-SENSA <sup>®</sup>	5,799	10,1	2,4	64,3	90,1	21,7	41,3	90,6	23,6	43,1	90,7
FlexSure	5,356	2,1	2,0	81,8	96,9	20,9	29,5	97,3	22,6	33,1	97,1
OBT <sup>®b</sup>											
Smith et al <sup>26</sup>											
Hemoccult-SENSA <sup>®</sup>	2,351	4,0	3,4	–	–	4,6	–	–	–	–	–
InSure <sup>®</sup>		5,6	5,9	–	–	8,5	–	–	–	–	–

E: especificidad; S: sensibilidad.

Punto de corte para hemoglobina fecal: Hemoccult II<sup>®</sup> = 600 µg/g de heces; Hemoccult-SENSA<sup>®</sup> = 300 µg/g de heces; FlexSure OBT<sup>®</sup> = 300 µg/g de heces; Immudia-RPHA<sup>®</sup> = 100 µg/g de heces; InSure<sup>®</sup> = 50 µg/g de heces; OC-Light<sup>®</sup> = 50 µg/g de heces; OC-Sensor<sup>®</sup> = 100 µg/g de heces.

<sup>a</sup>Neoplasia significativa = cáncer + adenoma avanzado.

<sup>b</sup>Actualmente, Hemoccult-ICT<sup>®</sup>.

Hb/ml de amortiguador, se requieren 2,1 colonoscopias para detectar una neoplasia significativa, mientras que con el test químico se precisan 8 colonoscopias. Estos datos evidencian que el test de aglutinación en látex con un punto de corte de 50 ng de Hb/ml detecta más CCR y adenomas que el test sensible de guayaco. Además, esta estrategia puede reducir hasta un 75% el número de colonoscopias con respecto a las generadas por el test químico.

En todos los estudios comparativos en los que se analizó la precisión diagnóstica de los test de SOH-Q clásicos (no rehidratados) con los nuevos test de SOH-I, la tasa de detección de CCR y adenoma avanzado o ambas fueron favorables para estos últimos<sup>27,43,45-47</sup>. Los test de aglutinación en látex que utilizaron un punto de corte para la Hb fecal entre 50 y 100 ng/ml de amortiguador detectaron más del doble de adenomas avanzados que los test químicos convencionales. Un ECA reciente que comparó el

rendimiento de una sola muestra del test OC-Sensor<sup>®</sup> (punto de corte de 100 ng de Hb/ml de amortiguador) frente a 3 muestras de Hemocult II<sup>®</sup> en 20.623 individuos mostró que el test de SOH-I detecta 2,6 veces más adenomas avanzados y 2,1 veces más CCR que el químico<sup>27</sup>.

La precisión del test de aglutinación en látex para la detección de adenoma avanzado se ha confirmado en un estudio piloto realizado en familiares de primer grado de pacientes con CCR, en el que el análisis con una muestra de OC-Light<sup>®</sup> (50 ng de Hb/ml) detectó 10 de 12 adenomas avanzados en una serie de 116 familiares asintomáticos; la sensibilidad y la especificidad fueron del 83% y del 91%, respectivamente<sup>49</sup>.

La precisión diagnóstica de los test de SOH-Q y SOH-I como prueba de cribado para la detección de neoplasia avanzada se ha comparado recientemente con la colonoscopia óptica, la colonoscopia virtual y la sigmoidoscopia<sup>50</sup>. La sensibilidad del test de SOH-I (FOB-Gold<sup>®</sup>) fue superior (32%; IC del 95%: del 14,9 al 53,5%) a la del test clásico de SOH-Q (20%; IC del 95%: del 6,8 al 40,7%), pero inferior si se compara con la colonoscopia óptica (100%; IC del 95%: del 88,4 al 100%), la colonoscopia virtual (96,7%; IC del 95%: del 82,8 al 99,9%) o la sigmoidoscopia (83,3%; IC del 95%: del 65,3 al 94,4%). Sin embargo, en el contexto de un programa de cribado poblacional del CCR se tiene que tener en cuenta no sólo la precisión de las pruebas para la detección de neoplasia, sino la disponibilidad de los recursos necesarios para su implementación. En un estudio hipotético que estimó las necesidades de colonoscopia que generarían las diferentes estrategias de cribado en España y las comparó con no cribar mostró que el cribado anual o bienal con SOH es factible con los recursos existentes en la actualidad. Sin embargo, las estrategias de sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años conllevan un incremento sustancial de recursos por el elevado número de exploraciones que tendrían que realizarse, lo que las hace poco factibles para su implementación en España.

### Participación en el cribado con el test de sangre oculta en heces

La participación y adherencia de la población de riesgo medio a los programas de prevención del CCR es baja, incluso en los países con una larga tradición de cribado. Datos recientes de participación en EE. UU. revelan que hasta el año 2005 tan sólo el 50% de la población de riesgo medio se había realizado un test de SOH o una colonoscopia de cribado<sup>51</sup>. Estos datos de participación son aún peores en Europa; un estudio aleatorizado que comparó el grado de participación con el test de SOH-I, la sigmoidoscopia y la colonoscopia en una población del norte de Italia reveló unas tasas de participación del 32,3, 32,3 y 26,5%, respectivamente<sup>52</sup>.

Dos ECA realizados en Australia<sup>53</sup> y Holanda<sup>27</sup> han comparado el grado de participación de la población de riesgo medio con los test de SOH-Q y SOH-I. En ambos el grado de participación fue superior con los test de SOH-I, con unas diferencias estadísticamente significativas que oscilaron entre el 7 y el 16%. Este efecto favorable a los test de SOH-I se debe probablemente a que no precisan restricción dietética, a que requieren menos tomas de

muestra (generalmente una o 2) y a que tienen un método de recogida de la muestra (cepillado o inserción de una varilla en la deposición) que no precisa recoger físicamente heces con una espátula de madera, como es el caso del test de SOH-Q.

En conclusión, los nuevos test de SOH-I ofrecen ventajas relevantes respecto a los test de SOH-Q para el cribado del CCR: *a)* su especificidad para detectar Hb humana evita la necesidad de realizar una dieta restrictiva o retirar la toma de AINE durante los días previos al análisis; *b)* permiten detectar concentraciones sensiblemente más bajas de Hb fecal que los test de SOH-Q, lo que facilita la detección no sólo de CCR invasivo, sino de adenomas avanzados y, por tanto, de neoplasia colorrectal significativa; *c)* la posibilidad de cuantificar las concentraciones de Hb fecal permite seleccionar el punto de corte más adecuado de acuerdo con los recursos endoscópicos disponibles; *d)* ofrecen una tasa de detección de neoplasia clínicamente significativa, 2 a 4 veces superior a la que se consigue con los test químicos, y *e)* los test de SOH-I son mejor aceptados porque no precisan preparación previa y porque simplifican considerablemente el proceso de recogida de la muestra. Por todo esto, los nuevos test de SOH-I se consideran actualmente de elección cuando se plantea el cribado poblacional del CCR mediante un test de SOH anual o bienal.

### Bibliografía

1. Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. Eur J Cancer. 2000; 36:1473-8.
2. Estrategia en cáncer del sistema nacional de salud. Líneas estratégicas priorizadas: objetivos, acciones e indicadores (2006-2008). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
3. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: Recommendations based on performance characteristics in population studies: A WHO (World Health Organization) and WODE (World Organization for Digestive Endoscopy) report. Am J Gastroenterol. 2002;97:2499-507.
4. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet. 1996;348:1472-7.
5. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: Results from a randomised controlled trial. Gut. 2002;50:840-4.
6. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet. 1996;348:1467-71.
7. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: Results after nine screening rounds. Scand J Gastroenterol. 2004;39:846-51.
8. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Minnesota Colon Cancer Control Study, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med. 1993;328:1365-71.
9. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst. 1999;91:434-7.
10. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglund E, Ahren C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal

- occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:468–73.
11. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95:1029–36.
  12. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343:1603–7.
  13. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut.* 2007;56:1415–8.
  14. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: An observational study. *Lancet Oncol.* 2006;7:127–31.
  15. St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA, et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology.* 1993;104:1661–8.
  16. Levin B, Hess K, Johnson C. Screening for colorectal cancer. A comparison of 3 fecal occult blood tests. *Arch Intern Med.* 1997;157:970–6.
  17. Feinberg EJ, Steinberg WM, Banks BL, Henry JP. How long to abstain from eating red meat before fecal occult blood tests. *Ann Intern Med.* 1990;113:403–4.
  18. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Eliminating the need for dietary restrictions when using a sensitive guaiac fecal occult blood test. *Dig Dis Sci.* 1999;44:756–60.
  19. Sinatra MA, St John DJ, Young GP. Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem.* 1999;45:123–6.
  20. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract.* 2001;4:150–6.
  21. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci.* 1997;42:2064–71.
  22. Allison JE. Review article: Faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:1–10.
  23. Jaffe RM, Kasten B, Young DS, MacLowry JD. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med.* 1975;83:824–6.
  24. Castiglione G, Sala P, Ciatto S, Grazzini G, Mazzotta A, Rossetti C, et al. Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. *Eur J Cancer Prev.* 1994;3:399–405.
  25. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: Update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1462–70.
  26. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer.* 2006;107:2152–9.
  27. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van 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.
  28. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology.* 2005;129:422–8.
  29. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2519–25.
  30. Mant J. Is the test effective? En: Dawes M, Davies P, Gray A, et al., editors. Evidence-based practice. Toronto: Churchill Livingstone; 1999. p. 133–7.
  31. Sasse EA. Objective evaluation of data in screening for disease. *Clin Chim Acta.* 2002;315:17–30.
  32. Petrelli N, Michalek AM, Freedman A, Baroni M, Mink I, Rodriguez-Bigas M. Immunochemical versus guaiac occult blood stool tests: Results of a community-based screening program. *Surg Oncol.* 1994;3:27–36.
  33. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 1996;334:155–9.
  34. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2007;146:244–55.
  35. Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, Mantellini P, Rubeca T, Grazzini G, et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer.* 2007;96:218–21.
  36. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:398–401.
  37. Ransohoff DF. Lessons from the UK sigmoidoscopy screening trial. *Lancet.* 2002;359:1266–7.
  38. 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;103:1541–9.
  39. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:380–4.
  40. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: A targeted, updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149:638–58.
  41. Nakajima M, Saito H, Soma Y, Sobue T, Tanaka M, Munakata A. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: A case-control study. *Br J Cancer.* 2003;89:23–8.
  42. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: A systematic review. *J Med Screen.* 2007;14:132–7.
  43. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, et al. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1996;74:141–4.
  44. Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B, Faivre J. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. *Eur J Cancer.* 2008;44:2254–8.
  45. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreau S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut.* 2007;56:210–4.
  46. Quintero EG-GZ, Parra-Blanco A, Nicolás-Pérez D, García M, Moreno S, Jiménez J, et al. One-time screening with an immunochromatographic occult blood test predicts the detection of advanced adenoma and colorectal cancer in the average-risk population. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:218.
  47. Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, et al. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: The district of Florence experience. *Int J Cancer.* 2001;92:151–4.
  48. Rozen P, Levi Z, Hazazi R, Waked A, Vilkin A, Maoz E, et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of

- an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:450–7.
49. Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás-Pérez D, Hernández-Guerra M, Parra-Blanco A, Jiménez-Sosa A. Screening for familial colorectal cancer with a sensitive immunochemical fecal occult blood test: A pilot study. *Eur J Gastroenterol and Hepatol.* En prensa 2009.
  50. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schafer C, Horst D, Becker CR, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut.* 2009;58: 241–8.
  51. Shapiro JA, Seeff LC, Thompson TD, Nadel MR, Klabunde CN, Vernon SW. Colorectal cancer test use from the 2005 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:1623–30.
  52. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2007;132:2304–12.
  53. Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen.* 2003;10:117–22.