

## Evaluación de las pruebas y programas de detección precoz (cribado o *screening*) de enfermedades

J. González de Dios<sup>a</sup>, J. Mollar Masedes<sup>b</sup>, M. Rebagliato Russo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Juan, Universidad Miguel Hernández

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario San Juan

<sup>c</sup>Departamento de Salud Pública, Universidad Miguel Hernández. Alicante

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005; 7:593-617

Javier González de Dios, gonzalez\_jav@gva.es

### Resumen

*La medicina preventiva es un área importante de la atención sanitaria, principalmente en la Atención Primaria. Dado que se actúa sobre población sana (en pediatría, sobre niños y adolescentes sanos), la medicina preventiva necesita un soporte de evidencia científica (en relación con beneficios, perjuicios y costes) más fuerte que las intervenciones terapéuticas y/o diagnósticas.*

*El objetivo de este artículo es presentar los conceptos teóricos relacionados con las pruebas y programas de detección precoz de enfermedades, poniendo especial énfasis en el potencial perjuicio del sobrediagnóstico (falsos positivos), causa de ansiedad e intervenciones innecesarias, y también en los sesgos del cribado (sesgo de adelanto del diagnóstico, sesgo de duración de la enfermedad y sesgo de participación).*

*Resulta de interés relacionar la medicina preventiva con dos nuevos conceptos (prevención cuaternaria y efecto cascada), dado que es importante conocer las implicaciones clínicas y éticas de los programas de cribado y, así, alcanzar una toma de decisiones basada en las mejores pruebas científicas en esta destacada área de salud.*

**Palabras clave:** Medicina preventiva, Pruebas de cribado, Programas de cribado.

### Abstract

*Preventive medicine is an important area of health care, mainly in Primary Health Care. Because it is acted on healthy people (in Pediatrics, in healthy children and adolescents), preventive medicine needs even stronger supporting evidence (on benefits, harms and costs) than therapeutic and/or diagnostic interventions.*

*The aim of this article is to present the theoretical concepts related to screening tests and programmes for early diseases detection, with special attention to main potential harm in overdiagnosis (false positive), causing unnecessary anxiety and intervention, and also to screening bias (lead time bias, length bias and compliance).*

*It is interesting to relate preventive medicine with two new concepts (quaternary prevention and cascade effect), because it is important to know the clinical and ethical implications of screening programmes and to achieve an evidence-based decision-making in this outstanding area of health.*

**Key words:** Preventive medicine, Screening tests, Screening programmes.

Según la Comisión Nacional de la Especialidad de Pediatría y sus Áreas Específicas (Real Decreto 127/1984, de 11 de enero) se define la pediatría como la medicina integral del período evolutivo de la existencia humana desde la concepción hasta el final de la adolescencia, época cuya singularidad reside en el fenómeno de crecimiento, maduración y desarrollo biológico, fisiológico y social que, en cada momento, se liga a la íntima interdependencia entre el patrimonio heredado y el medio ambiente en el que el niño se desenvuelve. En este sentido, la pediatría se desarrolla en dos grandes áreas: área clínica (pediatría clínica) y área de salud infantil (pediatría preventiva y social). A la pediatría le incumbe cuanto se refiere a los modos de asistencia integral, total y continuada en el niño en estado de enfermedad –pediatría clínica–, los cuidados del niño sano –pediatría preventiva– y cuanto atañe al niño enfermo y sano en sus interrelaciones individuales y en la comunidad con el medio físico y humano en que se desarrolla –pediatría social–.

Como vemos, las actividades preventivas se encuentran ligadas a la definición conceptual de nuestra especialidad y se traducen, en la clínica, con las actividades que se llevan en la práctica habitual (vacunaciones sistemáticas, programas de cribado universal y/o por factores de riesgo, programas de salud del niño sano, etc.). Las actividades preventivas de enfermedades o desenlaces emergen como un valor añadido en las sociedades occidentales, donde los ciudadanos creen que es positivo prevenir enfermedades, y las autoridades (sanitarias y políticas) han de responder a esta demanda.

El entorno sanitario de la Atención Primaria es el que mejor ha acogido los objetivos de las actividades preventivas en nuestro país, entre otros motivos porque parece el lugar idóneo y más útil en donde implementar en la población esta parte de la medicina. El Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS: [www.papps.org/](http://www.papps.org/)) es una organización de ámbito estatal español, patrocinada por la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)

y dirigida por el Organismo de Coordinación Estatal, y entre cuyas funciones está elaborar periódicamente recomendaciones sobre actividades preventivas que hay que realizar en Atención Primaria de salud. Íntimamente ligado al anterior, disponemos en pediatría del Grupo de Prevención en la Infancia y Adolescencia (Grupo PrevInfad: [www.aepap.org/previndad/](http://www.aepap.org/previndad/)), que nació en 1990 ligado a la organización PAPPS y que desde el año 2000 se ha constituido como grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap: [www.aepap.org/](http://www.aepap.org/)), y que establece dos tipos de objetivos generales: 1) generar y mantener actualizadas las recomendaciones sobre actividades preventivas que hay que realizar en la población infantil y adolescente española, basándose en las mejores pruebas científicas, la morbilidad y recursos disponibles de nuestro entorno; y 2) promover la investigación sobre la prevención en Atención Primaria en pediatría. En su página web el Grupo PrevInfad implementa hasta el momento un total de 31 documentos sobre actividades preventivas (en distintas áreas de trabajo), que se pueden revisar en formato *html* o descargar en formato *pdf*, así como un *Manual de actividades preventivas en la infancia y adolescencia* (fecha de consulta: 27 jul 2005).

Sin duda, la medicina preventiva tiene cada vez mayor consideración en nuestro quehacer como clínicos, con una relevancia añadida en la infancia y adolescencia. La pregunta que subyace es si tenemos suficiente formación para comprender y evaluar las intervenciones preventivas, de forma similar a cómo nos enfrentamos a las más conocidas intervenciones terapéuticas y/o diagnósticas.

El objetivo de este artículo es presentar el marco teórico en el que se mueve la medicina preventiva, en general, y el diagnóstico precoz, en particular. Algunas preguntas a las que pretendemos contestar son:

- ¿Dónde situamos los distintos tipos de actividades preventivas en la historia natural de la enfermedad?
- ¿Qué valor tiene el "punto crítico de irreversibilidad" de una enfermedad, así como el "tiempo de adelanto diagnóstico"?
- ¿Qué peculiaridades tienen las pruebas de cribado frente a las pruebas diagnósticas?
- ¿Conocemos las diferencias para conocer la validez de la prueba de cribado frente a la validez del programa de cribado?
- ¿Cuáles son los sesgos de las pruebas de cribado?

- ¿Qué peso damos a los falsos positivos y al fenómeno de etiquetado en la evaluación de un programa de cribado?
- ¿Qué papel juegan los conceptos de prevención cuaternaria y efecto cascada en el entorno de la detección precoz de enfermedades?

Estas preguntas tienen mayor relevancia en el momento actual, en el que las actividades preventivas se encuentran en debate, y cuando se plantea que no siempre "hacer más es hacer mejor"<sup>1,2</sup>.

### **Las etapas de la enfermedad y los tipos de actividades preventivas**

La **prevención** de la enfermedad abarca las medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad (prevención primaria), tales como la reducción de los factores de riesgo, sino también a detener su avance (prevención secundaria) y atenuar sus consecuencias y/o discapacidades una vez establecidas (prevención terciaria).

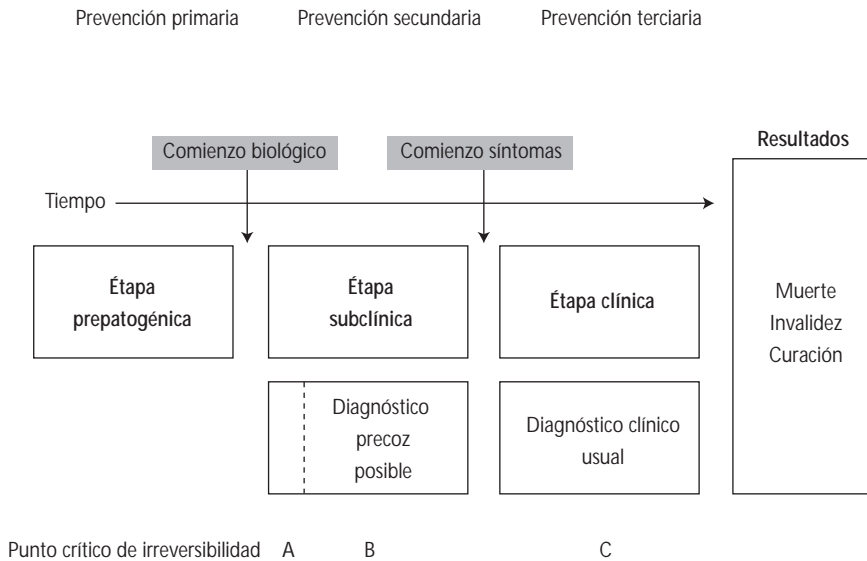
La enfermedad es el resultado de un proceso dinámico en el que los agentes etiológicos y factores de riesgo interactúan con el huésped. En la historia natural de las enfermedades suelen distinguirse una serie de etapas o fases que variarán ampliamente según el tipo de enfermedad (Figura 1)<sup>3</sup>:

a) **Etapa prepatogénica**: en la que los diversos factores causales ejercen su acción y concluye con el comienzo biológico de la enfermedad. En el diagnóstico precoz de enfermedades tratamos de identificar una entidad claramente definida, en tanto que para los factores de riesgo identificamos una característica que está relacionada con la probabilidad de padecer la enfermedad.

Esta diferencia separa la prevención primaria (o prevención de aparición de la enfermedad) de la prevención secundaria (o detección de la enfermedad aún no manifiesta); para la prevención primaria el objetivo es poblacional (y las acciones son complejas y alejadas del ámbito clínico) y para la prevención secundaria el objetivo es poblacional e individual (y las acciones se relacionan con la clínica, tanto en búsqueda de casos, como en el tratamiento y seguimiento posterior).

b) **Etapa preclínica**: tras el comienzo biológico se producirá un período en el que, si bien existe la enfermedad, no produce alteraciones o molestias a los pacientes. Se pueden definir en ella dos subetapas: una primera en la que la enfermedad no es detectable mediante los métodos diagnósticos (diagnóstico precoz imposible) y una segunda en la que la enfermedad podría identificarse

Figura 1. Etapas de la historia natural de la enfermedad y tipos de actividades preventivas.



con medios adecuados (diagnóstico precoz posible), y sólo las enfermedades que tengan este período suficientemente largo serán objeto de diagnóstico precoz. El tiempo que transcurre desde el diagnóstico precoz hasta que hubiera sido diagnosticado por métodos usuales se llama "tiempo de adelanto diagnóstico".

c) Etapa clínica: en la que comienza la sintomatología de la enfermedad y que suele incluir una fase prodrómica y una fase de estado clásica. En esta etapa es cuando se realiza habitualmente el diagnóstico. La prevención terciaria consiste

en, una vez diagnosticados los pacientes, seleccionar los mejores tratamientos y evitar las complicaciones.

Como vemos, las posibilidades de intervención preventiva están en íntima relación con las fases de la historia natural de la enfermedad<sup>4</sup>:

- Las actividades de prevención **primaria** son el conjunto de actuaciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada. Su objetivo es disminuir su incidencia. Este grupo de actividades se desarrollan en el período prepa-

togénico, antes del inicio de los estímulos inducidos por los factores etiológicos que provocarán la enfermedad. Dentro de las actividades de prevención primaria se incluyen las de protección de la salud (realizadas sobre el medio; ejemplo: fluoración de las aguas) y las de promoción de la salud (dirigidas a las personas; ejemplo: vacunaciones sistemáticas). Las estrategias de actuación que se plantean son: establecer políticas saludables, desarrollar aptitudes y recursos individuales, reforzar la acción comunitaria, crear un entorno que favorezca la salud y reorientar los servicios de salud.

- Las actividades de prevención **secundaria** pretenden detener la evolución de la enfermedad mediante actuaciones desarrolladas en la fase preclínica, cuando aún los signos y síntomas no son aparentes, pero biológicamente la enfermedad ya ha comenzado. El núcleo fundamental de las actividades de prevención secundaria son las pruebas de cribado, en donde el indicador clave para medir la eficacia es la disminución de la mortalidad o de la incidencia específica de la enfermedad. En unas situaciones el pro-

ceso de cribado se realiza en población general (cribado de masas o *mass screening*) y en otras en un subgrupo de pacientes específico (cribado prescriptivo o *prescriptive screening*); la segunda estrategia consiste en proponer la realización de la prueba para detectar un problema a personas que consultan por otro problema, cuyo proceder se llama búsqueda de casos (*case finding*). Ejemplos de cribado de masa son la detección precoz de metabopatías y la detección universal de hipoacusia en recién nacidos, la detección de alteraciones visuales, auditivas y del aparato locomotor en los exámenes de salud escolar. Ejemplos de cribado prescriptivo son la detección de alteraciones del desarrollo psicomotor y/o ponderoestatural en consultas generales de pediatría.

- Las actividades de prevención **terciaria** se definen como aquellas que están dirigidas al tratamiento y rehabilitación de una enfermedad ya previamente establecida, enlenteciendo su progresión. Su objetivo es retrasar la aparición o agravamiento de complicaciones e invalideces, así como la rehabilitación y reinserción social del enfermo, in-

tentando mejorar la calidad de vida de los pacientes. Ejemplos en pediatría serían la colocación de implantes cocleares en niños con hipoacusia bilateral grave-profunda, el manejo ortopédico de los defectos de eje en la columna vertebral de adolescentes, etc.

Los programas de actividades preventivas (primaria, secundaria y terciaria) implican una importante inversión en recursos, sobre todo humanos y organizativos, y, por tanto, deben justificar su utilidad en la práctica clínica (en términos de eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad, equidad, etc.) frente a otras alternativas de priorización del sistema sanitario. Las actividades preventivas, y especialmente las basadas en el diagnóstico precoz, también tienen efectos secundarios, y a estas pruebas de cribado vamos a dedicar el contenido fundamental de este artículo.

### **Las pruebas de detección precoz de enfermedades: evaluación de la prueba y evaluación del programa**

Como hemos visto, el objetivo de la prevención secundaria es la detección y tratamiento precoz de enfermedades: una vez desencadenada la enfermedad, la única posibilidad preventiva es la inte-

rrupción de su progresión por medio de la detección y tratamiento precoz en la etapa presintomática, siempre que ello conlleve una mejoría en el pronóstico de la afección en relación con el tratamiento efectuado después del diagnóstico habitual. Las medidas de prevención secundaria prototipo son las pruebas de detección precoz de enfermedades (cribado o *screening*).

El concepto de **cribado** es la identificación de sujetos afectados por una enfermedad o anomalía que hasta entonces pasaba desapercibida, con ayuda de pruebas diagnósticas, exámenes o técnicas de aplicación rápida. Esta definición incluye algunos aspectos que se deben resaltar<sup>5</sup>: permite realizar una clasificación entre población posiblemente afectada por una enfermedad y la población probablemente sana (si la enfermedad es sintomática no es cribado); es un prueba preliminar, de forma que el cribado no es una prueba diagnóstica definitiva, por lo que los sujetos con resultado positivo en la prueba de cribado deben someterse a pruebas de diagnóstico más seguras para confirmar la enfermedad.

Para que una actividad de detección precoz pueda resultar eficaz deben concurrir los criterios recogidos en el decálogo de Wilson-Jounger (Tabla I). En la Fi-

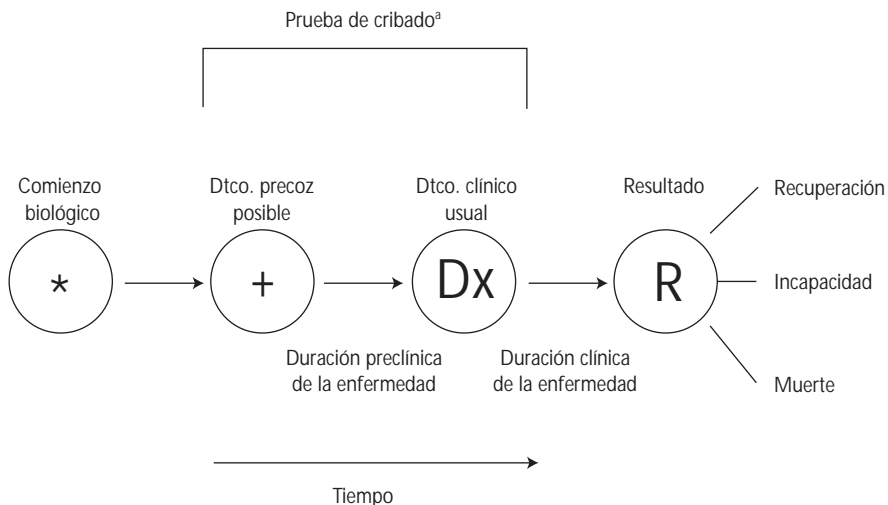
**Tabla I. Decálogo de Wilson-Jounger para justificar los programas de cribado**

1. El problema que se quiere detectar debe ser potencialmente grave.
2. Su historia natural debe ser perfectamente conocida.
3. Se debe disponer de medios efectivos para su diagnóstico.
4. Debe resultar detectable en su fase inicial (preclínica).
5. Debe existir una prueba válida, es decir, cuyos índices de sensibilidad y especificidad sean superiores al 80%.
6. Dicha prueba debe ser aceptable para la población.
7. Debe definirse claramente a quién se considera enfermo.
8. Debe existir un tratamiento para los casos detectados que sea más efectivo que el tratamiento habitual de la enfermedad.
9. El coste de la detección no ha de ser desproporcionado en relación con el gasto global.
10. Hay que asegurar la continuidad en el tiempo de la aplicación de la prueba de cribado.

gura 2 se esquematizan la historia natural de la enfermedad y el papel de los métodos de cribado para detectar la enferme-

dad en el intervalo que acaece entre el momento de diagnóstico precoz posible y el momento de diagnóstico clínico usual.

**Figura 2. Historia natural de la enfermedad.**



<sup>a</sup> La prueba de cribado es capaz de detectar la enfermedad en ese intervalo de tiempo. Dtco: diagnóstico.

\* = comienzo biológico de la enfermedad; + = diagnóstico posible de la enfermedad

Dx = diagnóstico clínico usual de la enfermedad; R= resultado



Desde un punto de vista conceptual el diagnóstico precoz ocupa un enclave entre la nosología, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento, en la medida en que ha de integrar conocimiento de estas áreas; desde un punto de vista operacional la realización de diagnóstico precoz se constituye en el epicentro de las actividades preventivas que hay que realizar desde la clínica. La estrategia para llevar a cabo un programa de cribado de forma racional precisa al menos tres elementos<sup>3</sup>:

- Conocimiento suficiente sobre el problema: en términos de definición de la entidad y de su diagnóstico, del pronóstico habitual y de las posibilidades de intervención capaces de modificar el pronóstico.
- Planteamiento de objetivos que hay que conseguir: la acción deberá incluir la detección de pacientes y el adecuado tratamiento de los pacientes detectados, así como su seguimiento.
- Evaluación de las acciones desarrolladas por el programa de cribado: fundamentalmente en términos de efectividad (o capacidad de lograr los objetivos en situación real) y eficiencia (o relación entre los objetivos conseguidos y los esfuerzos empleados).

O dicho en términos coloquiales, hemos de responder a las siguientes preguntas en el diagnóstico precoz: ¿qué problemas o patologías tiene sentido detectar?, ¿en qué grupos de población hacerlo?, ¿con qué objetivos concretos?, ¿cómo llevarlo a cabo?, ¿cómo saber si es realmente útil realizarlo?

Porque antes de la implantación de un programa de cribado, éste debe ir precedido de un estudio pormenorizado de los siguientes elementos: dotación de personal y equipo necesario, adecuada organización para evitar pérdidas, previsión de flujo de pacientes que no pasen los diferentes escalones de cribado, asegurar una precoz y adecuada intervención, cálculo de costes, estimación de los posibles efectos secundarios basados en el diagnóstico precoz, etc.

Para recomendar la puesta en marcha de un programa de prevención secundaria (cribado) respecto a un determinado problema de salud hemos de tener en cuenta tres grupos principales de factores<sup>4,6</sup> (relativos al problema de salud, a la prueba de cribado y al programa de cribado), que vamos a analizar a continuación:

### **1. Factores relacionados con el problema de salud (o enfermedad)**

- Importancia y prevalencia de la enfermedad, a nivel individual y/o

- comunitario: elevada letalidad e importante coste sanitario y social.
- Historia natural de la enfermedad conocida: etapa prepatogénica, preclínica y clínica.
  - Etapa preclínica o latente identificable, duradera y de prevalencia elevada en la población que hay que cribar: condiciona los resultados de la prueba de cribado.
  - Criterios bien establecidos para el diagnóstico: posibilidad de descartar los falsos positivos (FP).
  - La enfermedad debe ser tratable o controlable: el tratamiento ha de ser más efectivo en la etapa preclínica que en la clínica.
  - El intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento debe ser apropiado.
  - Debe haber disponibilidad de recursos diagnósticos y de tratamiento.

Los objetivos básicos de las pruebas de cribado serán la realización del diagnóstico precoz de la enfermedad asintomática o la identificación de determinados factores de riesgo de enfermedad. Pero el diagnóstico constituye siempre un objetivo intermedio, pues la razón final es mejorar el pronóstico (de vida, de estado funcional, de calidad de vida) al disminuir la morbi-mortalidad poblacional. Si se dispone de un tratamiento cu-

rativo, el programa de cribado producirá una disminución de la mortalidad y de la prevalencia, sin cambios en la incidencia de la enfermedad; si se dispone de un tratamiento paliativo, el programa producirá un descenso inicial de la mortalidad que se equilibrará posteriormente, pues la mortalidad se desplaza a grupos de más edad, con el consiguiente aumento de la prevalencia y un desplazamiento de la incidencia hacia grupos de menor edad.

El diagnóstico precoz se fundamenta en que la administración del tratamiento en la etapa preclínica mejora el pronóstico del paciente. Pero no siempre es aceptable esta asunción, por lo que se propone la existencia de un momento en el devenir de la enfermedad denominado "punto crítico de irreversibilidad" (Figura 1), que será aquel punto en la historia natural a partir del cual la realización del tratamiento no mejora el pronóstico (o el tratamiento es más difícil de aplicar):

- Si ese punto crítico se sitúa antes de la fase de diagnóstico precoz no posible (Figura 1, punto A), las estrategias de diagnóstico precoz no conseguirán mejorar el pronóstico; por el contrario añadirán sufrimiento al paciente al hacerle consciente mucho antes de un problema irreversible.

- Si el punto crítico se sitúa en la fase de diagnóstico clínico usual (Figura 1, punto C), no afectará al pronóstico de los pacientes, por tanto no valen la pena el esfuerzo y el costo del diagnóstico precoz.
  - Si el punto crítico se sitúa en la fase de diagnóstico precoz posible (Figura 1, punto B), es el único momento en el que resulta oportuno el diagnóstico precoz.
- Valor predictivo: bien positivo (VPP), que es la probabilidad de padecer la enfermedad cuando la prueba es positiva, o negativo (VPN), que es la probabilidad de no padecer la enfermedad cuando la prueba es negativa; se asocia con la prevalencia de la enfermedad que hay que cribar.
  - Fiabilidad o reproducibilidad: estable, de forma que repetida bajo las mismas circunstancias ofrece los mismos resultados; influyen en esta dimensión tanto aspectos puramente estadísticos (error aleatorio) como la variación biológica, la fiabilidad del instrumento de medida y la variabilidad intra e inter-observador.

El problema es ¿cómo saber si una enfermedad determinada tiene el “punto crítico de irreversibilidad” en la fase de diagnóstico precoz posible? Es preciso disponer de evidencia empírica (preferentemente procedente de ensayos clínicos) que confirmen que hacer el diagnóstico en la etapa de diagnóstico precoz posible es mejor que hacerlo en la fase de diagnóstico usual.

## 2. Factores relacionados con la prueba o pruebas de cribado que hay que realizar

- Aceptabilidad: pruebas sencillas, cómodas, baratas y seguras.
- Validez: es el grado en el que una prueba mide realmente el fenómeno que se pretende medir, es decir, la ausencia de error sistemático (sesgo); la validez tiene dos componentes: sensibilidad (S) y especificidad (E); no

Puesto que realizamos el diagnóstico en la etapa de diagnóstico precoz posible será necesario ir a buscar a personas asintomáticas. En esta situación las pruebas diagnósticas funcionan de modo diferente que en la clínica, y conviene responder a las siguientes preguntas<sup>3,5-7</sup>:

a) *¿Cómo se han hecho los estudios de la prueba diagnóstica?*

Conocemos que las pruebas diagnósticas tienen unas características “intrínse-

cas”, independientes de la prevalencia, y que son la S (o probabilidad de verdaderos positivos) y la E (o probabilidad de verdaderos negativos), y unas características “extrínsecas”, dependientes de la prevalencia, y que son el VPP (o probabilidad de que el sujeto sea enfermo dado que la prueba es positiva) y el valor VPN (o probabilidad de que el sujeto sea sano dado que la prueba es negativa). Las características “intrínsecas” se realizan en base a cálculos verticales en la clásica tabla de contingencia 2 x 2, y las características “extrínsecas” en base a cálculos horizontales (Tabla II).

Una prueba S origina pocos falsos negativos (FN) y una prueba E pocos FP. Una elevada S es importante cuando los FN pueden tener repercusiones graves sobre los resultados individuales (test diagnóstico) y poblacionales (test de cribado); es muy importante que una prueba sea muy sensible cuando se desea encontrar el máximo número de casos en la población general, sobre todo en el cribado de patologías graves. Una elevada E tiene mayor relevancia cuando también la tiene la aparición de FP, bien porque causan ansiedad y molestia a los individuos o bien porque originan costosas investigaciones.

| Tabla II. Utilidad de una prueba diagnóstica   |                           |                           |         |
|--|---------------------------|---------------------------|---------|
| Prueba diagnóstica   | Patrón de referencia      |                           |         |
|  | Positivo                  | Negativo                  |         |
| Positiva   | Verdaderos positivos<br>a | Falsos positivos<br>b     | a + b   |
| Negativa   | Falsos negativos<br>c     | Verdaderos negativos<br>d | c + d   |
|  | a + c                     | b + d                     | a+b+c+d |
| <p>Sensibilidad (S) = <math>a / (a+c)</math><br/>                     Especificidad (E) = <math>d / (b+d)</math><br/>                     Falsos negativos (FN): 1-S<br/>                     Falsos positivos (FP): 1-E<br/>                     Valor predictivo positivo (VPP) = <math>a / (a+b)</math><br/>                     Valor predictivo negativo (VPN) = <math>d / (c+d)</math><br/>                     Cociente de probabilidad positivo (CP+) = <math>S / (1-E) = S / FP</math><br/>                     Cociente de probabilidad negativo (CP-) = <math>(1-S) / E = FN / E</math><br/>                     Prevalencia o probabilidad preprueba (Ppre) = <math>(a+c) / (a+b+c+d)</math></p> |                           |                           |         |

Clásicamente se consideraba que la S y la E eran independientes de la prevalencia, pero en muchas enfermedades la asociación entre el espectro y la prevalencia hace que también dependan de la prevalencia. Este hecho es relevante en los cribados, pues en este caso se trabaja con grupos con prevalencias bajas y que representan la parte incipiente de la enfermedad; sin embargo, los estudios de los test diagnósticos generalmente se realizan en ámbitos de prevalencia alta en los que el espectro de la enfermedad es más grave; por tanto, la pérdida de S de los test diagnósticos en el cribado debe ser tenido en cuenta.

*b. ¿En qué grupo de pacientes se realiza la prueba de diagnóstico precoz?*

En el cribado se trabaja sobre grupos amplios y ello produce dos consecuencias: obtendremos directamente la prevalencia del problema en dicha población, por lo que las cifras observables serán notoriamente menores que las habituales en situaciones clínicas; en los cribados, puesto que trabajamos con prevalencias bajas, el VPP desciende (excepto si la E es del 100%) y el VPN aumenta (excepto si la S es del 100%).

Por tanto, ante la negatividad del test, si la S es buena, podremos tomar la de-

terminación de declararlo sano; pero ante la positividad del test no podremos generalmente tomar la decisión de declararlo enfermo y tomar decisiones terapéuticas; en este caso, el recurso es realizar otra prueba diagnóstica que tenga otras características (generalmente más E, pero también más caras, molestas o agresivas) que es lo que se conoce como cribado multifásico.

*c. ¿Qué características pedir a las pruebas diagnósticas que hay que usar en un cribado?*

Dos tipos de características principales: operativas y valores externos.

Las características operativas ideales serían alta S y E, pero lamentablemente suelen mantener relaciones inversas: S y la complementaria de la E se relacionan a través del cociente de probabilidades, bien positivo [ $CP+ = S / (1-E)$ ] o negativo [ $CP- = (1-S) / E$ ], que es peculiar para cada conjunto prueba-enfermedad. Cuando el resultado de la prueba es ordinal casi-dimensional o dimensional podremos seleccionar diferentes puntos de corte que suponen diferentes S y E (curvas ROC); la selección del punto de corte depende de la finalidad de la prueba (diagnóstico o cribado) o puede elegirse a través de modelos de análisis de decisión. Hemos de evaluar las consecuencias de

los FP y FN: si la enfermedad es grave y el pronóstico mejoraría con un diagnóstico precoz, los FN serían dramáticos; pero los FP pueden plantear problemas importantes (por ejemplo, fenómeno de etiquetado), que puede resolverse si conocemos el problema del VPP en el cribado y definimos un segunda fase con una prueba con mejores características. Así, la cualidad más relevante de una prueba de cribado es la S (con FN bajos y por tanto un VPN alto potenciado por la baja prevalencia); para la ulterior confirmación buscaremos en cambio una prueba muy E (con FP bajos y por tanto un VPP alto). La prevalencia de la etapa preclínica de la enfermedad entre la población cribada es un factor determinante para establecer la utilidad de un programa de cribado: ante una misma S y E, la prevalencia de la fase preclínica será la que determinará la cantidad de FP y FN tras la prueba de cribado (valores predictivos).

Entre los valores externos para seleccionar una prueba de cribado consideraremos que se trate de una prueba sin riesgos (segura), sencilla y aceptable (para el paciente y el médico), barata, fácilmente aplicable y disponible para un gran número de personas.

Aunque conceptualmente relacionada con las pruebas diagnósticas, las pruebas de cribado para la detección precoz

de enfermedades tienen unas peculiaridades que aconsejan su examen por separado. Para tener una buena prueba diagnóstica se requieren E y VPP elevados; estos datos hacen referencia al SpPin: cuando una prueba tiene una alta especificidad (*specificity*) los resultados positivos (*positive results*) son muy indicativos de enfermedad (*rules IN diagnosis*); ello se debe a que una prueba con alta E tiene muy pocos FP, es decir, si la prueba es positiva, puede creerse. En contraste, para tener una buena prueba de cribado es muy importante que cuente con S y VPN elevados; estos datos hacen referencia al SnNout: cuando una prueba tiene una sensibilidad muy elevada (*sensitive*), los resultados negativos (*negative results*) descartan el diagnóstico con alta probabilidad (*rules OUT diagnosis*); ello se debe a que una prueba con alta S tiene muy pocos FN, es decir, si la prueba es negativa, puede creerse.

Además, la práctica del cribado difiere del proceso diagnóstico en dos aspectos fundamentales<sup>5</sup>:

- Los estudios de cribado se plantean para contestar si los pacientes en los que se practica la prueba mejoran sus resultados en salud en comparación con pacientes similares a los que no se practica el cribado. La

evaluación de una prueba de cribado va a requerir, por tanto, un ensayo controlado y aleatorizado.

- No todos los individuos detectados por el cribado como positivos son verdaderos positivos con enfermedad significativa. Por eso tal vez habría que adaptar la tabla 2 x 2 añadiendo dos nuevas casillas (Tabla III). En consecuencia, si la efectividad de un cribado la medimos de forma exclusiva mediante el número de casos detectados (en parte triviales), estaremos sobrees- timando su utilidad.

### 3. Factores relacionados con el programa de cribado

- Eficacia probada: es el grado en el que un programa origina un resultado beneficioso en condiciones experimentales; se precisa suficiente evidencia (a través de ensa-

yos clínicos controlados o estudios observacionales) que permita asegurar que el tratamiento en la etapa preclínica produce más curaciones e incrementa la supervivencia o la calidad de vida que en la fase diagnóstica habitual.

- Efectividad probada: es el grado en el que un programa origina un resultado beneficioso en condiciones de práctica clínica habitual; a las características previas de la eficacia se debe sumar que el programa de cribado tenga una cobertura amplia, exista aceptación y adhesión al mismo, disponibilidad de servicios especializados y una correcta utilidad y rendimiento del programa (valores predictivos), con capacidad de disminuir la morbilidad y la mortalidad.
- Factibilidad: es el grado en el que un programa es aceptado por la

Tabla III. Extensión de la tabla 2 x 2 para pruebas de cribado

|   | Enfermedad presente              | Enfermedad ausente         |    |
|---|----------------------------------|----------------------------|----|
| + | VP<br>(enfermedad significativa) | VP<br>(enfermedad trivial) | FP |
| - | FN<br>(enfermedad significativa) | FN<br>(enfermedad trivial) | VN |

*FN: falso negativo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; VP: verdadero positivo.*

población y los profesionales que han de aplicarlo, así como la disponibilidad de recursos para poder llevarlo a cabo; es importante que el programa cuente con los servicios necesarios para seguir a las personas con resultados positivos.

- Eficiencia: es el grado de relación de un programa entre los resultados producidos y los costes generados (a través, principalmente de estudios coste-efectividad y coste-utilidad), en el que se tienen en cuenta beneficios, perjuicios y costes del programa de cribado.

La principal cuestión que hay que evaluar es si la detección precoz y el tratamiento subsiguiente es realmente capaz de mejorar el pronóstico de las personas sometidas a cribado; o, lo que es lo mismo, afirmar que el "punto crítico de irreversibilidad" se encuentra en la etapa de diagnóstico precoz posible (Figura 1, punto B). El único recurso para obtener este conocimiento es comparar lo que ocurre en los pacientes en los que se realiza el cribado con aquellos en los que no se realizó. Pero esta comparación plantea una serie de sesgos en la valoración de los estudios de detección precoz de la enfermedad que es importante considerar:

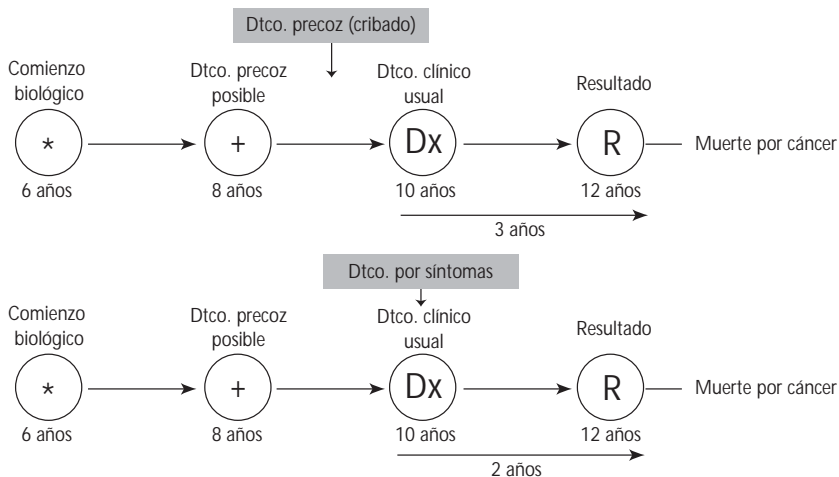
- Sesgo de adelanto del diagnóstico (*lead time bias*): si la superviven-

cia se mide a partir del momento del diagnóstico, los sujetos detectados por cribado presentan una aparente mejoría de la supervivencia, incluso si el tratamiento es inefectivo (sólo añade tiempo de conciencia de la enfermedad); aumentamos la etapa clínica de la enfermedad a expensas de la preclínica, sin que en realidad mejore el pronóstico de los pacientes. Para evitarlo, el grupo control deber ser comparable (idealmente, un ensayo clínico controlado y aleatorizado) (Figura 3). El *lead time* depende de la velocidad de progresión de la enfermedad y de las características de la prueba (cuanto más "sensible" sea, antes se podrán detectar los casos).

- Sesgo de duración de la enfermedad (*length bias*): la relación entre la duración de la etapa preclínica y clínica de la enfermedad va a condicionar la probabilidad del diagnóstico precoz. El cribado tiende a detectar lesiones de crecimiento más lento y menos agresivo (mejor pronóstico), debido a que los enfermos con mayor supervivencia tienen más probabilidad de ser detectados en un corte transversal en la etapa preclínica (Figura 4).



**Figura 3. Sesgo de adelanto diagnóstico.**

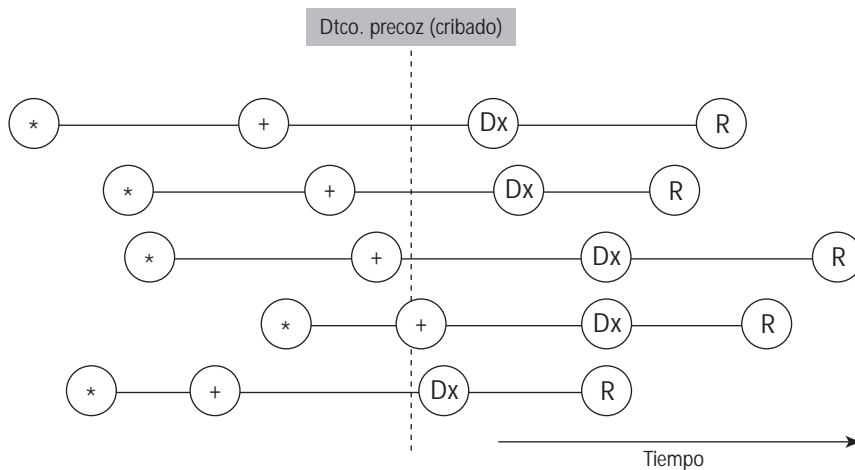


Aunque el cribado permite conocer la enfermedad un año antes, el resultado final es similar con ambas estrategias (muerte a los 12 años)

\* = comienzo biológico de la enfermedad; + = diagnóstico posible de la enfermedad

Dx = diagnóstico clínico usual de la enfermedad; R= resultado

**Figura 4. Sesgo de duración de la enfermedad.**



Relación entre la duración preclínica de la enfermedad y la probabilidad del diagnóstico precoz

\* = comienzo biológico de la enfermedad; + = diagnóstico posible de la enfermedad

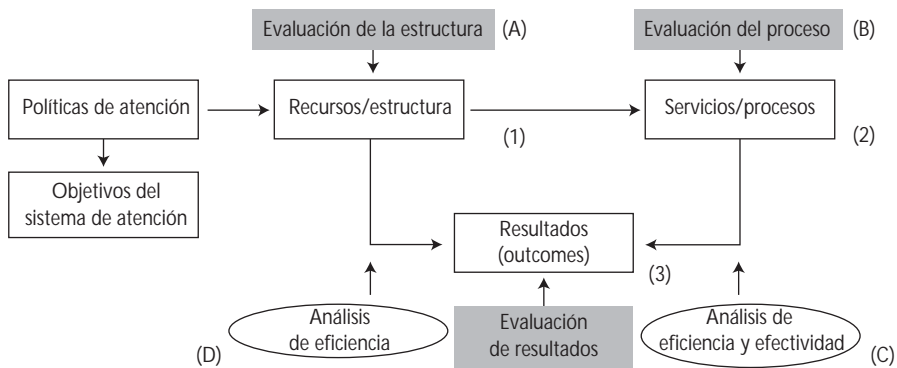
Dx = diagnóstico clínico usual de la enfermedad; R= resultado

- Sesgo de participación (*compliance*): los participantes en la campaña de cribado suelen ser voluntarios que, como es sabido, constituyen un grupo con un pronóstico a priori favorable, pues suelen ser personas más sanas que el resto de la población.

La **evaluación** de un programa de cribado ha de orientarse hacia los diferentes objetivos finales de la acción (mejorar el pronóstico individual y la salud

poblacional). La evaluación de una intervención o un programa supone la recogida, análisis e interpretación sistemáticos de la información relativa a su funcionamiento y a sus posibles efectos. Los datos recogidos suelen utilizarse para medir la intervención y si debe ampliarse o abandonarse. En la Figura 5 se esquematiza el marco conceptual de la evaluación de una intervención según Donabedian: evaluación de la estructura, del proceso y de los resultados<sup>8</sup>.

Figura 5. Evaluación de la calidad de la atención sanitaria (según Donabedian, 1986)



<sup>(1)</sup> Los soportes físicos, económicos, de personal, formación, organización, habilidades, conocimiento existente, etc., destinados a la atención de la salud.

<sup>(2)</sup> Los que los proveedores hacen a/por/para los pacientes.

<sup>(3)</sup> Cambios favorables o adversos, que se producen en la salud de las personas, grupos o comunidades, atribuibles a la atención sanitaria recibida.

<sup>(A)</sup> Evaluación de la estructura: desde los recursos a normas preestablecidas. ¿Los recursos alcanzan niveles de calidad preestablecidos?

<sup>(B)</sup> Evaluación del proceso: desde los procesos a normas preestablecidas. ¿Las actividades son adecuadas respecto a normas de actividad y procesos preestablecidos?

<sup>(C)</sup> Análisis de eficacia y efectividad: desde los resultados a los procesos. ¿Qué resultados producen los servicios?

<sup>(D)</sup> Análisis de la eficiencia (evaluación económica): desde los resultados a los recursos. ¿Cuál es la relación entre los recursos y los resultados?

Es cierto que en muchas ocasiones “ más vale prevenir que curar ”, pero antes de aplicar los resultados de un programa de cribado en el diagnóstico precoz de enfermedades, se deberían tener en cuenta todos los factores que pueden influir en la utilidad de un programa de cribado. Si no, se correrá el riesgo de que el resultado del programa de cribado no sea más que el etiquetado de personas como enfermas.

### **La prevención cuaternaria en las pruebas de cribado**

Más allá de las actividades preventivas clásicas (prevención primaria, secundaria y terciaria), nos encontramos con un nuevo concepto: el de prevención cuaternaria, que es la intervención médica que atenúa o evita las consecuencias del intervencionismo médico excesivo, de ese intervencionismo que implica actividades médicas innecesarias<sup>9-11</sup>.

A la hora de tomar la decisión de aplicar una prueba de detección precoz es preciso disponer de evidencias de que el programa de cribado en su conjunto proporcionará mayores beneficios que perjuicios a la población en relación con los efectos en salud.

- Beneficios: efectos positivos para la salud (aquí es muy importante diferenciar la validez del programa

frente a la validez de la prueba de cribado), generalmente valorados a través de VPP y VPN.

- Perjuicios: analizar los posibles efectos secundarios, especialmente los basados en el diagnóstico precoz, que son fundamentalmente dos: los FP (que producen una ansiedad innecesaria y la práctica de pruebas de confirmación diagnóstica) y el fenómeno de etiquetado (que es el proceso psicológico producido en una persona que se siente sana al comunicársele la probable existencia de una enfermedad).
- Costes: los programas de detección precoz implican una importante inversión de recursos (humanos y organizativos) a través de los costes de las pruebas, del seguimiento en los FP, del retraso en los FN y los tratamientos innecesarios, y deben justificar su eficacia, efectividad y eficiencia frente a otras alternativas de priorización del sistema sanitario.

Este debate respecto a la validez de las pruebas de cribado frente a la validez de los programas de cribado se ha hecho extensivo, en artículos muy actuales, en los que se comenta que antes de justificar la ampliación de pruebas de cribado deberían contestarse a las si-

güentes preguntas<sup>12,13</sup>: ¿estamos identificando formas benignas o leves de la enfermedad que no requieren tratamiento, en cuyo caso estamos sobreestimando su utilidad?, ¿los beneficios de la ampliación de las pruebas de detección precoz superan sus costes a largo plazo, en términos de calidad de vida y carga económica? Ya se han planteado estudios coste-efectividad en los que se valora la necesidad de analizar los costes directos e indirectos derivados de los FP que implican las estrategias de cribado.

El riesgo de FP, inherente a cualquier programa de detección, no debe superar los beneficios obtenidos. No es posible sopesar con precisión los beneficios logrados frente a los riesgos de estas propuestas si no se conoce a fondo el panorama de los efectos adversos de los resultados positivos en el cribado universal, cuyos costes humanos parecen ir a cargo de los pacientes y familias con resultados FP. Cuando, debido a los importantes beneficios para los individuos y para la colectividad, ordenamos dichas pruebas de detección precoz, adquirimos también una responsabilidad para seguir los resultados, ya sean éstos verdaderos positivos o FP. Así, tenemos la obligación de utilizar los recursos públicos para conocer y reducir las impor-

tales consecuencias adversas de los resultados FP de las pruebas de detección, del mismo modo que estamos obligados a tratar a los niños con resultados positivos verdaderos.

Nuestros pacientes esperan lo mejor de nuestra toma de decisiones clínicas, y lo mejor es a veces "nada" (explicar, tranquilizar, esperar y ver). Tan errores son los tipo 2 (aceptar una hipótesis falsa) como los tipo 1 (rechazar la hipótesis que es cierta), los de comisión (hacer de más) como los de omisión (hacer de menos). Ambos errores deberían evitarse a través de la toma de decisiones clínicas juiciosas, hoy sesgadas a favor del intervencionismo tecnológico, también implementado en las actividades preventivas<sup>14</sup>. El clínico puede sentirse tentado por la comodidad de los algoritmos o protocolos, por la corriente casi unánime del intervencionismo a ultranza y por los fantasmas de las reclamaciones judiciales para justificar de este modo una conducta agresiva respecto al proceso diagnóstico-terapéutico y de prevención. El médico no puede ser espectador pasivo del sufrimiento del paciente, pero tampoco actor que empeore la evolución natural con su intervención. Sin embargo, la interpretación profesional y poblacional sesgada de la evolución científica y tecnológica comporta la medicalización de la vida

diaria y la creación de expectativas fundamentadas en la continua intervención médica, de forma que a mejores niveles de salud se responde con mayor preocupación y ansiedad respecto al enfermar<sup>14,15</sup>. A la hora de tomar la decisión de aplicar un protocolo de detección precoz es preciso disponer de evidencias de que el programa en su conjunto proporcionará mayores beneficios que perjuicios para la población.

En la práctica médica actual corremos el riesgo de pasar a la "cultura del riesgo": el riesgo epidemiológico, la simple asociación estadística entre un factor y una enfermedad se convierte en casi una enfermedad, o en causa necesaria y suficiente de la misma. Lo importante es que esa mala interpretación del concepto de riesgo pueda llevar a la intervención médica exacerbada e innecesaria, al exceso diagnóstico y terapéutico (lo que denominamos el efecto cascada)<sup>14,15</sup>. Y así, el efecto cascada presenta implicaciones clínicas y éticas, en donde a veces, tal como Newman ha comentado recientemente en *Pediatrics*, las buenas intenciones no siempre llevan a buenos protocolos o guías y "if it's not worth doing, it's not worth doing well"<sup>16</sup>.

Todo lo expuesto hasta ahora entronca con el novedoso concepto de prevención cuaternaria, que se establece

con la finalidad de evitar o atenuar los excesos de la intervención médica innecesaria (tanto a nivel diagnóstico, como terapéutico o preventivo) y que pueden generar un "daño añadido", o incluso una enfermedad (orgánica y/o psíquica), cuando previamente no lo hay<sup>9-11</sup>. Es el resultado de la aplicación del principio de precaución en el campo de la salud. El crédito social que legitima la intervención médica puede resultar dañado si los médicos no evitamos la actividad médica innecesaria y sus consecuencias. La prevención cuaternaria debería primar sobre cualquier otra opción diagnóstica, terapéutica y preventiva, pues es la versión práctica del *primum non nocere*, incluso cuando haya que ejercer a contracorriente<sup>9</sup>.

El interés de la prevención cuaternaria (como uno de los integrantes del fenómeno de los efectos adversos en la práctica clínica) en pediatría se ha visto reflejado en la mesa redonda realizada en el último congreso de la Asociación Española de Pediatría, que plantea ¿qué es?, ¿por qué existe? y ¿cómo realizar la prevención cuaternaria?<sup>11</sup>. Asimismo, en el entorno de nuestras publicaciones médicas ya hemos publicado algunos artículos en relación con la interrelación entre las pruebas de cribado, la prevención cuaternaria y el efecto cascada<sup>17,18</sup>.

## Práctica clínica apropiada en las pruebas de detección precoz

La toma de decisiones en la práctica clínica diaria comporta una notable dosis de incertidumbre, bien por errores o ambigüedad en los datos clínicos, variaciones en su interpretación, falta de relación entre la información clínica y la presencia de enfermedad, incertidumbre sobre los efectos de la intervención o de la historia natural de la enfermedad y, como apartado muy importante, falta de formación en el tema que hay que tratar (intervención terapéutica, diagnóstica, preventiva, pronóstica, etc.). En el caso de las pruebas de detección precoz de enfermedades consideramos fundamental una buena formación en los conceptos relacionados con las actividades preventivas, en general, y las pruebas de cribado, en particular (tal como expusimos en las preguntas detalladas al inicio del presente artículo).

El objetivo de la asistencia sanitaria es proveer a los pacientes, en el nivel asistencial más adecuado y de la forma más eficaz, efectiva y eficiente posible, de aquellos servicios que mejor preserven o restauren su estado de salud. Médicos y gestores sanitarios comparten una serie de interrogantes: ¿hacemos lo que debemos?, ¿conseguimos lo esperado?, ¿lo conseguimos a un coste y en un

tiempo adecuados? Existe un énfasis común de ambas perspectivas, gestión clínica y sanitaria, en buscar reducir las incertidumbres en las decisiones asistenciales, mejorar la efectividad del ejercicio clínico y la eficiencia del sistema sanitario<sup>19</sup>. Sin embargo, la práctica clínica no es un fenómeno exacto y reproducible; en la toma de decisiones existe gran variabilidad entre médicos ante un mismo proceso y de un mismo médico ante pacientes diferentes aquejados del mismo proceso<sup>20</sup>. Esta incertidumbre en observaciones, percepciones, razonamientos, intervenciones y estilos de práctica se conoce como variabilidad de la práctica clínica: debemos diferenciar la variabilidad innecesaria o "ilícita" (como consecuencia de una incorrecta aplicación de las evidencias o por no reducir la incertidumbre de forma eficaz) de aquella otra variabilidad en los procedimientos perfectamente legítima o "lícita", debida a la experiencia del clínico o a las preferencias del paciente<sup>21,22</sup>.

Dentro de la gestión de calidad total dirigida a la mejora continua de la calidad asistencial nos encontramos con la gestión por procesos, que pretende ser una forma sencilla de abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, en los profesionales que prestan los servicios y en el

proceso asistencial en sí mismo, cuyo objetivo es la identificación, evaluación y mejora de prácticas asistenciales que se conozcan o sospechen como deficitarias<sup>19</sup>. La gestión por procesos permite: disminuir la variabilidad en la práctica clínica y mejorar los resultados de la asistencia clínica en sus tres componentes (Figura 6): científico-técnico (en base a conceptos de eficacia, efectividad y seguridad), relacional o percibido (en base a conceptos de satisfacción, aceptabilidad e información) y organizativo-económico (en base a conceptos de eficiencia, accesibilidad y equidad).

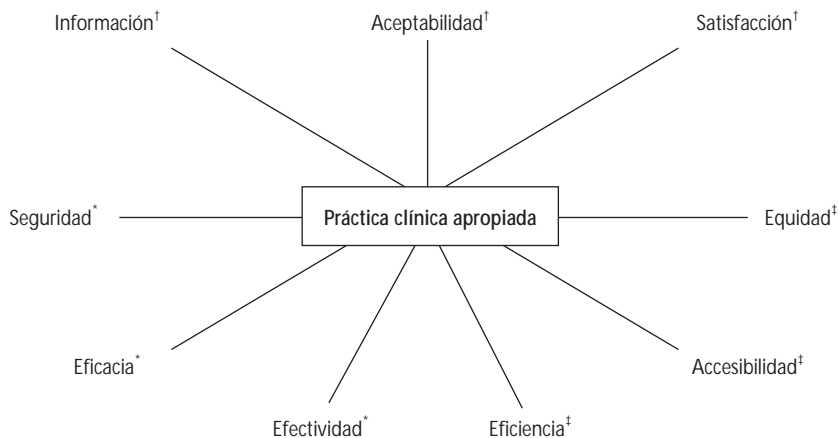
La decisión de desarrollar un programa de cribado para una determinada enfermedad o factor de riesgo precisa de una evaluación externa e interna en la que participen tres actores básicos del sistema<sup>3</sup>: personas a las que beneficiar, profesionales y administración.

- Los pacientes se adherirán al programa si la enfermedad es percibida como grave, la prueba de cribado es aceptable y la expectativa de resultados claramente favorable.
- Los profesionales considerarán la evidencia de los resultados de la estrategia en términos de resulta-

---

**Figura 6.** Componentes de la calidad asistencial necesarios para llevar a cabo una práctica clínica adecuada.

---



---

\* Calidad científico-técnica.

† Calidad relacional-percibida.

‡ Calidad organizativo-económica.

---

dos de salud (eficacia y efectividad), así como la facilidad de aplicación de la prueba y de ulteriores acciones (tratamientos); en esta valoración intervienen los resultados de los ensayos clínicos comunitarios y eventualmente consensos científicos.

- Las autoridades pondrán el acento en la relación entre el costo y el beneficio en salud (eficiencia) y en el potencial de satisfacción de las personas.

El principal interés por la calidad en la atención sanitaria varía en función del agente implicado: a los profesionales sanitarios les interesa la calidad asistencial (o calidad científico-técnica), a los pacientes la adecuación de los recursos sanitarios (o calidad relacional-percibida), y al

gestor le importa la eficiencia (o calidad organizativo-económica). No es suficiente con disponer de pruebas adecuadas para el cribado de enfermedades, porque hemos de confirmar que el programa cumple los objetivos a todos los niveles (cribado, confirmación, diagnóstico, tratamiento y evaluación), con el fin de promover una asistencia sanitaria basada en la evidencia en la evaluación de actividades preventivas, actuando en estos tres componentes que conforman el desarrollo de una práctica clínica apropiada<sup>23</sup>. La excelencia médica intenta evitar errores y sesgos en el proceso asistencial médico; si es importante evitar los errores en el proceso diagnóstico-terapéutico individual, cuánto más lo será cuando este proceso atañe a la población, como es el caso de las pruebas de cribado.

---

## Bibliografía

1. Martínez González M, de Irala J. Medicina preventiva y fracaso clamoroso de la salud pública: llegamos mal porque llegamos tarde. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:656-660.
2. Godlee F. Preventive medicine makes us miserable. *BMJ*. 2005; 330. [En línea][Fecha de consulta: 1 may 2005]. Disponible en <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/330/7497/0-f>
3. Cabello López J, Picó Navarro JA. El diagnóstico precoz: conceptos y estrategias. En: *Tratado de Epidemiología Clínica. Módulo II. Conceptos*

específicos en Epidemiología Clínica. Alicante: Universidad de Alicante; 2000. p. 183-195.

4. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo. Evaluación de la efectividad de tecnologías para la promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III; 2002.

5. Latour Pérez J. El diagnóstico. *Quaderns de Salut Pública i Administració de Serveis de Salut 21*. Valencia: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut; 2003.



6. Salleras L, Domínguez A, Forés MD. Los métodos de la medicina preventiva (y III). Cribados. *Med Clin (Barc)*. 1994;102 (Supl):26-34.
7. Pita Fernández S, Pértigas Díaz S. Pruebas diagnósticas. *Cad Aten Primaria*. 2003;10:120-124.
8. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Mbank Mem Fund Q*. 1986;44:166-206.
9. Gervás J. La prevención cuaternaria. *OMC*. 2004;95:8.
10. Gervás J, Pérez Fernández M. Genética y prevención cuaternaria. El ejemplo de la hemocromatosis. *Aten Primaria*. 2003;32:158-162.
11. Monteagudo Montesinos E, Vidal Micó S. Prevención cuaternaria. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:286-268.
12. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer Eaton RB, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA*. 2003;290:2564-2572.
13. Anónimo. Ampliación de las pruebas de cribado en el recién nacido: ¿los beneficios superan a los riesgos? *AAP Grand Rounds (Ed. esp.)*. 2004;2:35-36.
14. Pérez Fernández M, Gervás J. El efecto cascada: implicaciones clínicas, epidemiológicas y éticas. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:65-67.
15. Modl JW, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med*. 1986;314:512-514.
16. Newman TB. If it's not worth doing, it's not worth doing well. *Pediatrics*. 2005;115:196.
17. González de Dios J, Ochoa C. Ectasia piélica perinatal, el efecto cascada y la prevención cuaternaria. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:83-85.
18. González de Dios J, Mollar Maseres J, Rebagliato Russo M. Evaluación del programa de detección precoz universal de la hipoacusia en el recién nacido. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:230-237.
19. Lorenzo S, Mira JJ, Sánchez E. Gestión de calidad total y medicina basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:460-463.
20. González de Dios J. Toma de decisiones en la práctica clínica: del modelo tradicional al nuevo modelo basado en pruebas. *Pediatr Integral*. 2003; n.º especial 6:19-26.
21. Marión J, Peiró S, Márquez S, Meneu R. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas e implicaciones. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:382-390.
22. Gómez de la Cámara A. La medicina basada en evidencias científicas: mito o realidad de la variabilidad de la práctica clínica y su repercusión en los resultados en salud. *Anales Sis San Navarra*. 2003;26:11-26.
23. Del Llano Señarís JE, Meneu de Guillerna R. Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 (Supl 1):90-96.

