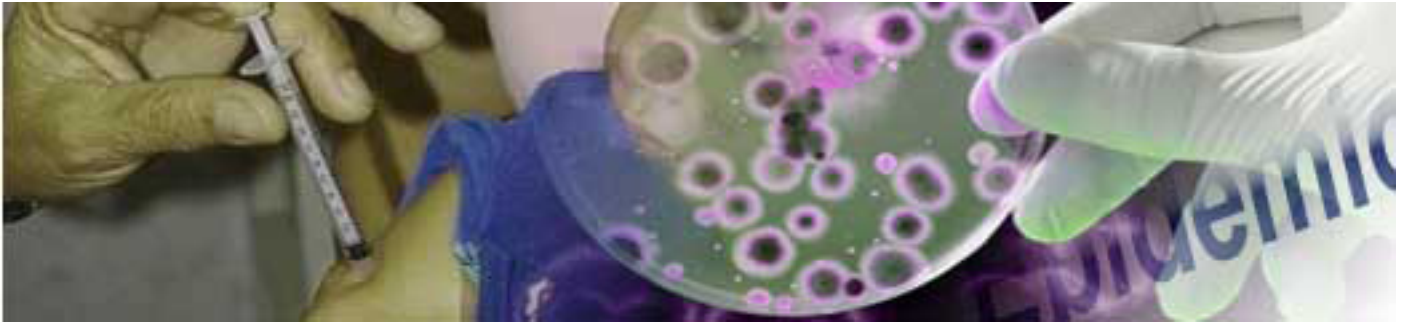


3.8 Epidemiología y economía de la prevención: Inmunizaciones, cribados y programas de salud.



De buenas intenciones está empedrado el camino del infierno. Desde los años 60 la prevención en la sanidad disfruta de un crédito aparentemente inagotable. Sin embargo, una revisión de la efectividad poblacional (epidemiología) y la eficiencia (economía) de muchas de estas intervenciones aconsejaría no sólo mayor prudencia ante nuevos programas, si no también posibles desinversiones, al menos en aquellas que produzcan más daño que beneficio, o supongan costes insensatos.

Autor: Ricard Meneu

Fundación IISS (Instituto de Investigación en Servicios de Salud)

Se recomienda imprimir 2 páginas por hoja

Citación recomendada:

Meneu R. Epidemiología y economía de la prevención: Inmunizaciones, cribados y programas de salud. [Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2012 [consultado día mes año]. Tema 3.8

Disponible en: [direccion url del pdf.](#)



TEXTOS DE ADMINISTRACIÓN SANITARIA Y GESTIÓN CLÍNICA
by UNED Y ESCUELA NACIONAL DE SANIDAD
is licensed under a Creative Commons
Reconocimiento- No comercial-Sin obra Derivada
3.0 Unported License.



Resumen:

Los programas preventivos gozan de un gran predicamento en la medicina y en la sanidad. El aforismo “más vale prevenir” expresa un sentido común que no siempre resulta empíricamente avalado. Las llamadas estrategias preventivas se han ido ampliando en la práctica clínica, especialmente incorporando exploraciones y medicamentos con el apoyo entusiasta de la medicina y la industria.

A pesar de ciertos excesos, la prevención primaria y secundaria

tienen razonablemente establecidas las condiciones técnicas por las cuales inmunizaciones, cribados o programas de salud deben ponerse en marcha de acuerdo con criterios epidemiológicos y económicos.

Introducción

1- Marco General de la epidemiología y economía de la prevención.

2- Inmunizaciones

3- Cribados-Detección Precoz

4- Programas preventivos y detección oportunista

Conclusiones

Referencias bibliográficas

En este tema, además de revisarse el marco teórico y metodológico de la prevención, se ilustra el debate actual con una serie de ejemplos recientes: vacunas del VPH y Gripe A, cribado de cánceres prostático y de mama, y programas preventivos y prevención oportunista.

Las conclusiones tentativas sugieren la necesidad de un mayor rigor en la evaluación de los nuevos programas, y la necesidad de revisar las

prácticas preventivas actuales. Conviene tener en cuenta que si algunas de ellas se hubieran evaluado con los mismos estándares con los que se autorizan los medicamentos, ya se habrían retirado. O se habrían revisado sus indicaciones al menos.

Introducción

El objetivo de conseguir que la gente no enferme resulta aun remoto, sin embargo la prevención sigue siendo nuestro ideal. Para no confundir deseos y posibilidades al diseñar estrategias sanitarias es imprescindible el recurso a la epidemiología y la economía. La primera resulta esencial para proporcionar medidas cuantitativas de riesgos relativo y absoluto que orientan la acción preventiva directa, al tiempo que desempeña un papel importante para evaluar la medida en que las actuaciones de prevención funcionan en la práctica. También las consideraciones económicas resultan de extrema relevancia, ya que nos permiten aproximar en cada caso la veracidad del aserto "más vale prevenir que curar", contribuyendo a establecer ese valor sopesando beneficios, esfuerzos y daños.

En este tema haremos en primer lugar una revisión de la prevención considerando la epidemiología y la economía, buscando identificar la evolución de la fe en toda prevención, los agentes que la impulsan, los tipos de intervenciones preventivas y su perfil de impacto.

Sobre este marco general, se analizarán varios casos de distintos tipos de intervención; las inmunizaciones, con el ejemplo de la vacunación del Virus del Papiloma Humano y la Gripe A; los cribados, de los cánceres de próstata y mama; y de forma más general una panorámica de programas de propósito preventivo y estrategias de detección oportunista.

Finalmente, se formulan algunas conclusiones tentativas que sirvan para propiciar nuevos enfoques sobre este importante debate de la prevención.

1- Marco General de la epidemiología y economía de la prevención

EL ACTUAL ENTUSIASMO PREVENTIVO

En los últimos tiempos la prevención ha pasado de ser la gran olvidada de la sanidad a ser la actividad más reclamada. Cosa distinta es si esa continuada apelación actual se traduce en actuaciones deseables para el sistema sanitario y para la población a la que sirve. Este descubrimiento tardío de la prevención tiene genealogías dispares según los diferentes actores considerados, no teniendo demasiado que ver la concepción de la prevención desde el ámbito de la Salud Pública con la promovida por la industria tecno-farmacéutica o la avalada por la gestión política de la sanidad.

La última de estas concepciones comparte con buena parte de la población una desafortunada confianza en las actuaciones preventivas basadas en sendos principios de supuesto "sentido común", cuya deseabilidad universal está ampliamente desacreditada desde perspectivas con una mayor reflexión al respecto. Dichos principios se pueden resumir en las expresiones "Más vale prevenir que curar" y "Cuanto más, mejor". Sólo

Aunque a todos los niveles se dice promover la prevención, raramente se habla de lo mismo.

así se puede intentar comprender la extensión del recurso a medicamentos destinados, antes que a curar, a reducir "factores de riesgo", lo que se traduce en que cerca de la mitad de la prescripción del SNS se oriente más a la llamada "prevención" que al tratamiento.

El "sentido común" expresado en la máxima "más vale prevenir que curar" -o su forma inglesa "mejor una onza de prevención que una libra de curación" - se quiebra esencialmente en su misma pretensión de universalidad. No es difícil imaginar situaciones en las que resulta preferible esforzarse en evitar la ocurrencia de algo indeseable antes que en su posterior resolución. Pero tampoco lo contrario. Así, la preventiva puede no ser la mejor opción cuando la probabilidad del acontecimiento indeseado es muy remota, o los instrumentos para la prevención demasiado imperfectos, o los esfuerzos de evitación muy superiores a los necesarios para una satisfactoria resolución, o los efectos indeseados asociados a tal estrategia excesivamente nocivos. Con esta enumeración estamos atisbando ya las consideraciones epidemiológicas, instrumentales, económicas y sanitarias de la prevención. Y son sólo unas cuantas de las múltiples exigibles antes de embarcarse en empresas más bienintencionadas - en el mejor de los casos - que eficaces, pero omitidas demasiado a menudo bajo los grandilocuentes lemas del "más vale...", "salva vidas..." y otros ardides retóricos de frecuentes consecuencias funestas.

LOS AGENTES DE LA PREVENCIÓN

Los médicos y sus instituciones - sociedades científicas, revistas médicas, etc. -, ya sea por obtener beneficios económicos o, en palabras de David Sackett, «para satisfacer una narcisista necesidad de reconocimiento público o en un descaminado intento de hacer el bien», están contribuyendo gozosamente a una desmedida ampliación de la población diagnosticada de algo susceptible de ser prevenido, básicamente con medicamentos ¹.

En la actualidad la realización de intervenciones dirigidas a personas que aparentemente están sanas forma parte de la actividad de los servicios sanitarios, sobre todo en el ámbito de la atención primaria. La difusión de este tipo de intervenciones

Resulta llamativo el crédito del que goza una afirmación tan genérica como "más vale prevenir que curar"

Las actuaciones preventivas consumen un volumen de recursos próximo al de las curativas, con muy variada eficacia

se inició en los años cincuenta, cuando se empezaron a usar pruebas de cribado y se incluyó el consejo como parte de la práctica clínica habitual. Al hablar de prevención casi siempre se destacan sus beneficios, aunque desde finales de los años setenta se identifica una cierta preocupación por la falta de evidencia científica sobre dichos beneficios para una gran parte de los cribados y otras intervenciones preventivas que se estaban extendiendo en la práctica clínica ².

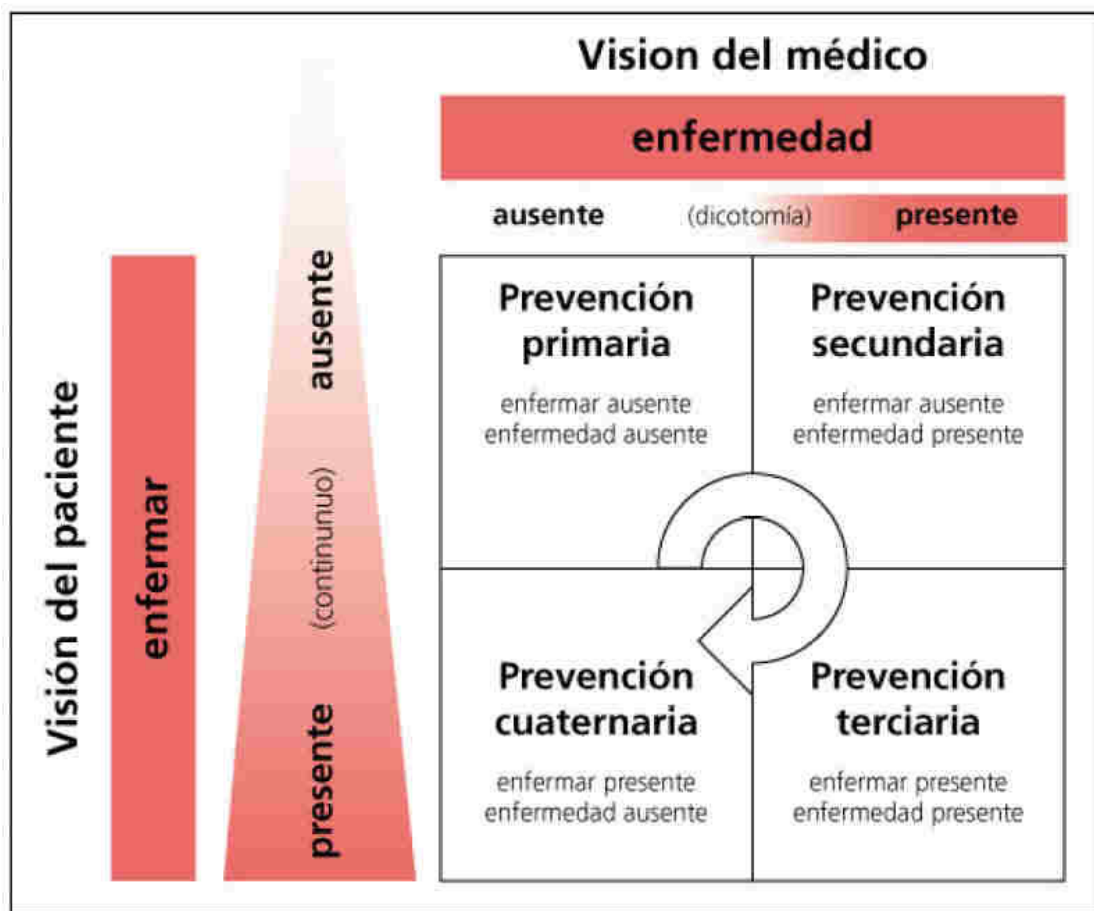
Con todo, llama la atención la escasa inquietud por la posibilidad de que la prevención también pudiera tener efectos adversos. Como se suele suponer que las intervenciones preventivas tienen pocos riesgos, la investigación sobre sus efectos negativos es escasa. La prevención gana popularidad y vemos continuamente nuevas propuestas de intervenciones acogidas a la divisa de la prevención de enfermedades

Sorprende la escasa preocupación por los posibles efectos adversos de las intervenciones preventivas, por lo que la investigación sobre esos efectos es muy limitada

LA PREVENCIÓN Y SUS ÓRDENES

Cuando hablamos de prevención, por lo general nos referimos a la prevención primaria, cuyo objetivo es evitar que la enfermedad se produzca. La vacunación contra las enfermedades infecciosas de la infancia es un buen ejemplo de esta prevención primaria ya que la inmunidad que confiere evita el contagio indeseado. Lamentablemente no siempre resulta tan sencillo y se necesita de otras estrategias para mejorar el control de la enfermedad, algunas de las cuales, de manera bastante paradójica, también han sido etiquetadas como prevención. Así, la llamada prevención secundaria está dirigida a reducir la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad, idealmente a través de su detección precoz, generalmente mediante cribado. Por su parte, lo que a veces se llama la prevención terciaria está aún más alejada del concepto de evitar la enfermedad, consistiendo en general en limitar su progresión o en realizar una rehabilitación más eficaz para mejorar la calidad de vida a largo plazo. Pese a su interés, omitimos la emergente "prevención cuaternaria" ³, que se funda en una "omisión activa": no hacer lo que no se debe hacer por que puede causar más daños que beneficios.

FIGURA 1.- Tipos de prevención ⁴



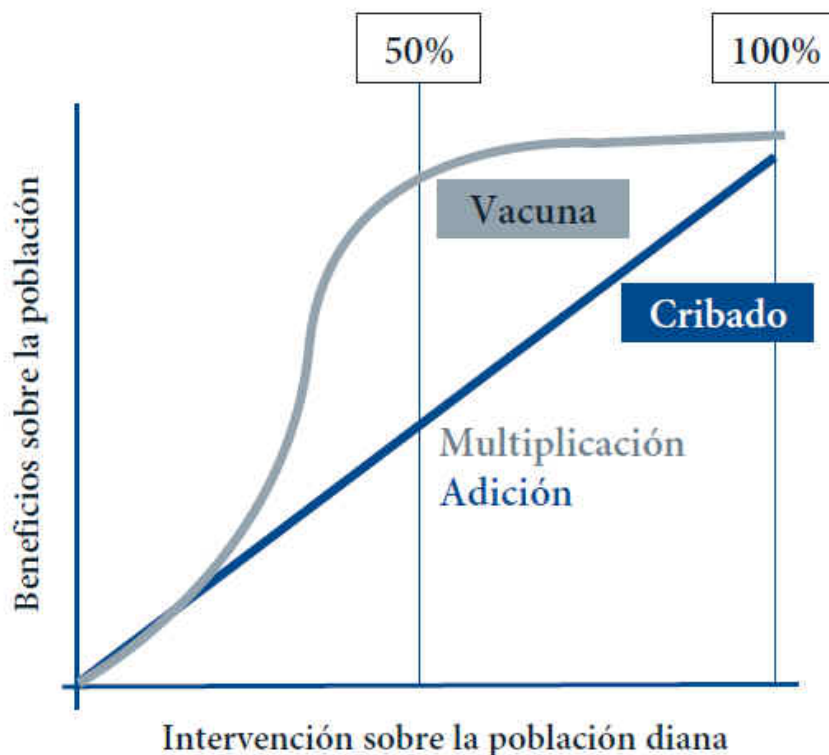
Kuehle T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamoule M. Prevención cuaternaria, actividad del médico general. PrimaryCare. 2010; 10(18):350-4.
 (<http://www.equipocesca.org/wp-content/uploads/2010/11/quaternart-prev-espanol-2010-final.pdf>)

¿A QUIEN BENEFICIA LA PREVENCIÓN?

Considerando las muy variadas formas que adopta la prevención, convendrá cartografiar algunas diferencias relevantes entre distintas estrategias preventivas, según su alcance y consecuencias. Así, a grandes rasgos, mientras la prevención primaria, ejemplificada por las inmunizaciones, produce "externalidades positivas" – los no vacunados se benefician de la reducción del riesgo de contagio-, la prevención secundaria, como los programas de cribado, sólo beneficia a sus participantes. Ilustremos esquemáticamente la cuestión mediante la figura adjunta, tomada del mismo texto que la amplia cita que sigue.

FIGURA 2. Extensión de los beneficios de la prevención⁵

Extensión de beneficios a la población general en función de la cobertura acumulativa de acciones sobre la población diana.



Repullo JR, Segura A. El contexto de la salud pública y la ética. En: Andreu Segura (Editor). Maleficencia en los programas de prevención. Cuadernos de la Fundación Victor Grifols i Lucas N° 24. Barcelona 2010. Disponible en: http://www.fundaciongrifols.org/collage/images/potter/tempFiles/potterTmpFile_uuid_247811/cuaderno24.pdf

Si ponemos en marcha un programa de cribado de cáncer de colon, el beneficio que obtenemos según se aplique a la población diana será —en el mejor de los casos— el del riesgo prevenido para dicha población; el efecto será aditivo, y en la figura se representa como una línea recta. Imaginemos, en segundo lugar, un programa de vacunación infantil; en este caso, según crece la población inmunizada, los efectos empiezan a multiplicarse porque se corta la transmisión entre niños, hasta llegar a conseguir el efecto rebaño ("herd immunity"), es decir, que al superar un umbral todo el grupo queda protegido. Por tanto, se aprecia en esta curva un tramo de rápido ascenso, debido a efectos multiplicativos (o externalidades positivas de la acción) que rápidamente saturan el beneficio esperado: en otros

términos, con solo el 50% del esfuerzo a la hora de aplicar la intervención, obtendríamos casi la totalidad del impacto.

Cuando existe este efecto multiplicador, o estas externalidades positivas, es lógico que el sujeto social esté más interesado en «imponer» a los individuos la intervención (o al menos sugerirla de forma insistente y ofrecerla gratuitamente). Sin embargo, cuando solo el individuo al que se aplica la medida se beneficia de la misma (y adiciona su microefectividad para calcular la efectividad poblacional agregada), no debería haber mayor tensión persuasiva del sujeto social que la que existiría en los modelos de práctica clínica y, por lo tanto, el principio de autonomía debería tener mayor dominio, a la vez que serían mucho más inaceptables las imposiciones o la limitación de la libertad individual.⁵

La muy distinta relación entre efectos individuales y sociales de diferentes intervenciones preventivas aconseja no considerarlas en conjunto a la hora de establecer su deseabilidad, eficiencia o legitimidad.

A la vista de los comportamientos tan diferentes que muestran unas u otras actuaciones, mejor que plantear unas inestables bases generales de deseabilidad epidemiológica, económica, sanitaria y social de las distintas estrategias preventivas, en este módulo se revisan unos cuantos ejemplos de actuaciones preventivas – inmunizaciones, cribados e incluso programas de salud – que han venido suscitado importantes cuestionamientos profesionales, para así poder valorar algunas de las limitaciones de este sobreenfrentado fervor preventivista. Para ello se han reelaborado textos procedentes de las opiniones más críticas, asumiendo que las favorables ya gozan de suficiente difusión.

2- Inmunizaciones

Las inmunizaciones poblacionales, los programas de vacunación, son el buque insignia de las actuaciones preventivas. Esta centralidad no impide que sus bases epidemiológicas y económicas sean frecuente objeto de debate. No, por supuesto, en cuanto a sus principios generales, pero sí sobre sus aplicaciones concretas. Al respecto consideraremos sendos casos recientes, uno referido a la inclusión en los calendarios de inmunización de una vacuna cuestionada, y el otro a las decisiones sobre vacunación adoptadas frente a una pandemia

de discutido etiquetado y contestada gestión.

2.1 La inmunización frente al VPH

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un virus de transmisión cutánea y sexual. La mayoría de las veces, el contagio no produce síntomas y la infección se resuelve pasando desapercibida. Algunos grupos de virus se asocian frecuentemente a verrugas genitales, que son de buen pronóstico y suelen desaparecer con el tiempo por sí solas o permanecer sin más complicaciones. En un porcentaje muy bajo de los casos y con unas cepas específicas (16 y 18 principalmente) se produce cáncer de cuello uterino un tiempo después de la infección. En España se estima una frecuencia de 7,6 casos por cada 100.000 mujeres, detectándose alrededor de 2.000 casos al año de cáncer de cuello uterino con una mortalidad de alrededor de 600 mujeres al año por dicha causa. Esto supone un 0,3 -0,4 de la mortalidad femenina por algún tipo de cáncer (36.000), lo que indica que la magnitud del problema es epidemiológicamente moderada.

Aun siendo un problema relativamente menor en comparación con otras prioridades sanitarias, nada más comercializarse una discutida vacuna, las CCAA comenzaron una carrera por incluirla en sus calendarios vacunales, disparando una competición que llevó a su generalización en el SNS. Esta adquisición masiva – en la mayoría de países su financiación es parcial o selectiva – apenas supuso mermas proporcionales en el precio unitario: de unos 450 euros cada vacuna en venta libre pasó a venderse alrededor de unos 300 para el sistema de salud. Además del discutible fundamento epidemiológico y de la cuestionable prioridad de una vacuna que dista de ser inocua, la mayor parte de las críticas se han referido a su dudosa eficiencia.

Establecer la eficiencia de una intervención sanitaria resulta más complejo de lo que puede pensarse. Jaume Puig y Beatriz González López-Valcárcel analizaron quince estudios de coste-utilidad para evaluar la incorporación de la vacuna contra el VPH a niñas de 12 años de edad como práctica frente al cáncer cervical. Concluyeron que las grandes diferencias en el coste por AVAC (años de vida ajustados por calidad, una medida común de resultados) en las estimaciones de los programas de vacunación

El debate sobre la vacunación del VPH cuestiona los fundamentos epidemiológicos de su prioridad, sus aspectos de seguridad y su dudosa eficiencia.

masiva en todo el mundo se puede atribuir a varios orígenes determinantes de incertidumbre, tanto evitables como inevitables 6. Las variaciones entre estudios se deben principalmente a tres causas: las diferencias metodológicas, los supuestos sobre los que se construyen los modelos epidemiológicos (y sobre estos los económicos) y las condiciones locales de aplicación. Así nos encontramos con grandes variaciones entre los estudios incluso para un determinado país.

TABLA 1- Coste por AVAC en diferentes estudios 6

Between-study variability (I): main study characteristics and base-case cost per QALY gained in I\$ (2007)

Authors (year of publication)	Country	Target of the vaccine	Perspective	Time horizon	Cost per QALY in I\$ (2007)
Sanders and Taira (2003)	United States	HPV 16/18	Not mentioned	Lifetime	I\$26,641
Goldie et al. (2004) ^a	United States	HPV 16/18	Societal	Lifetime	I\$28,007
Taira et al. (2004)	United States	HPV 16/18	Not mentioned	Lifetime	I\$17,073
Brisson et al. (2007) ^a	Canada	HPV 6/11/16/18	Ministry of Health	Lifetime	I\$17,906–I\$27,585
Elbasha et al. (2007) ^a	United States	HPV 6/11/16/18	Healthcare system	100 years	I\$3,147
Ginsberg et al. (2007)	Israel	HPV 6/11/16/18	Ministry of Health	100 years	I\$81,404
Insinga et al. (2007) ^a	Mexico	HPV 6/11/16/18	Healthcare system	100 years	I\$2,887
Kulasingam et al. (2007)	Australia	HPV 16/18	Government	12–85 years	I\$14,137
Bergeron et al. (2008) ^a	France	HPV 6/11/16/18	Healthcare system	14–85 years	I\$9,594
Chesson et al. (2008)	United States	HPV 6/11/16/18	Societal	12–99 years	I\$4,147/I\$15,631
Dasbach et al. (2008) ^a	United Kingdom	HPV 6/11/16/18	Healthcare system	100 years	I\$9,052
Jit et al. (2008)	United Kingdom	HPV 6/11/16/18	Health care provider	100 years	I\$33,745
Kim and Goldie (2008)	United States	HPV 6/11/16/18	Societal	Lifetime	I\$35,894/I\$44,842
Kulasingam et al. (2008) ^a	United Kingdom	HPV 6/11/16/18	National Health System	Lifetime	I\$33,106
Szucs et al. (2008) ^a	Switzerland	HPV 6/11/16/18	Health care system	Lifetime	I\$15,761

CI = 95% confidence interval.

Puig-Junoy J, López-Valcárcel BG. Economic evaluations of massive HPV vaccination: within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained. *Prev Med.* 2009 May;48(5):444-8.

Analizar el fervor mostrado por los profesionales de algunas de las disciplinas interesadas en estas prácticas y sus sociedades admite diferentes perspectivas. Generalmente se pretende atribuir a su conocimiento específico sobre el problema, incluso confundiéndose la valoración de tal especificidad, pues en políticas poblacionales suele ser más relevante el conocimiento epidemiológico y organizativo que la competencia en tipificación genómica. Una explicación alternativa plausible considera la distancia de estos profesionales de un "agente perfecto", que atiende sólo a las consideraciones de los pacientes, abstrayendo sus particulares beneficios e intereses profesionales. Lamentablemente, resulta difícil verificar esta hipótesis, pues como demuestra otro trabajo al respecto ⁷, en el caso de la vacunación contra el VPH, la

También en este caso se hacen patentes los problemas de falta de transparencia sobre los conflictos de interés.

revelación de los conflictos de interés es muy inusual en los documentos de recomendaciones de las sociedades científicas. Destaca que la falta de información es más frecuente (cerca de dos veces) cuando las recomendaciones resultan favorables a la vacunación.

Se trata pues de un caso en el "núcleo duro" de la prevención en el que la relevancia sanitaria y la conveniencia epidemiológica distan de ser inequívocas, mientras la eficiencia económica resulta aun más discutible. Aun así, no es ni el único ni el más controvertido.

2.2-Vacunación ante la "Gripe A"

La prevención de la llamada "Epidemia de Gripe A" de 2009 supuso un importante cuestionamiento de las asunciones epidemiológicas y económicas sobre las que se supone se adoptan estas decisiones, pareciendo más verosímilmente guiadas por intereses escasamente confesables, la presión irresponsable de los medios de formación de masas y las estrategias de mínimo riesgo (personal) inherentes a la gestión pública. Recordemos que a finales de marzo de 2009 se produjo en Méjico el brote inicial de una gripe considerada altamente mortífera. En junio la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó el estado máxima alerta, nivel 6, de pandemia por la gripe A (H1N1). Se previeron millones de muertos y cientos de miles de ingresos en unidades de cuidados intensivos. Se llegó a estimar hasta 100.000 muertos para un país de 50 millones de habitantes. Los medios de comunicación amplificaron la alarma con relatos apocalípticos.

Se ha señalado la presencia de una grave confusión entre contagiosidad y gravedad, tratándose de una gripe más suave que la gripe estacional, benignidad que ya se había demostrado por la experiencia del invierno austral. Sin embargo se prestó menos atención a esos hechos que a la retrasmisión "en directo" por los medios de comunicación de cada caso de gripe A en España, donde venían muriendo cada día más personas de gripe estacional que en ese primer medio año de gripe A. También a las continuas insinuaciones de contrafactuales – "a lo mejor..." –

La llamada "Epidemia de Gripe A" de 2009 puso en tela de juicio las asunciones epidemiológicas y económicas sobre las que se supone se adoptan estas decisiones, pareciendo más verosímilmente guiadas por intereses escasamente confesables, la presión irresponsable de los medios de formación de masas y las estrategias de mínimo riesgo (personal) inherentes a la gestión pública.

presagiando "olas" de contagio, "posibles mutaciones", "creciente agresividad", etc. Más aun la promoción, sin evaluación, de estrategias de diagnóstico rápido, tratamiento antiviral, prevención con mascarilla y, sobre todo, vacunación.

En la Unión Europea se vacunó contra la gripe A (H1N1) aproximadamente el 10% de la población. En España se vacunaron 2 millones de personas contra la gripe A (H1N1) y hubo 271 muertos (para 47 millones de habitantes). En junio de 2010, el Consejo de Europa publicó una evaluación de la respuesta a la pandemia de gripe A (H1N1) extraordinariamente crítica con la OMS, los gobiernos nacionales europeos y las industrias farmacéuticas, por su alarmismo y falta de transparencia y por las graves consecuencias en la credibilidad de las instituciones⁸.

Las vacunas contra la gripe estacional y contra la gripe A (H1N1) fueron poblacionalmente ineficaces y, como todas las vacunas, tuvieron efectos adversos, algunos graves. Los efectos adversos generales se siguieron por "declaración espontánea", que produjo muchas menos notificaciones de las reales (322 veces menos para efectos adversos leves y 37 veces menos para efectos adversos graves)⁹. Como siempre, hubo resultados parciales de éxito de la vacuna contra la gripe A (H1N1)¹⁰, así como de los antivirales, pero sin ensayos clínicos a largo plazo ni revisiones sistemáticas que los avalen. En septiembre de 2009, en el hemisferio boreal se empleó dicha vacuna contra la gripe estacional conociendo por la previa experiencia austral hasta que punto era ineficaz¹¹, por su composición, y con dudas acerca de que empeorase la respuesta a la propia gripe A (H1N1) pandémica.

Las conclusiones sobre ambos casos propuestos distan de ser inequívocas, y la consideración del desarrollo de los hechos admite múltiples relatos alternativos. Sin embargo la enseñanza que cabe desprender de ellos es evidente: No es seguro que siempre sea mejor prevenir que quizás tener que curar.

3- Cribados-Detección precoz

3.1 Definición y características.

El hecho de que los cribados deberían funcionar no significa que lo hagan

En la década de 1960 los profesionales de la salud pública fueron seducidos por el concepto de diagnóstico precoz, realizar controles periódicos de salud para identificar y tratar a tiempo las enfermedades. Parecía tan obvio que iba a funcionar que las iniciativas de este tipo comenzaron a surgir en los EE.UU. y el Reino Unido. El Ministerio de Salud británico realizó entre 1967 y 1976 un ensayo para evaluar los beneficios del cribado multifásico de adultos de mediana edad. Unos 7.000 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir o dos chequeos bienales o ninguno. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a su morbilidad, hospitalizaciones, bajas laborales o mortalidad. El único resultado identificado fue el aumento de los costes de atención de la salud - aproximadamente 142 millones de libras de 1976 para chequear al conjunto de la población de edad media.

The South-East London Screening Group.. A controlled trial of multiphasic screening in middle-age: results of the South-East London Screening Study. International Journal of Epidemiology, 1977, 6: 357-363; reimpresso en; International Journal of Epidemiology, 2001, 30: 935-940.. junto a Commentaries on the South-East London Screening Study. International Journal of Epidemiology, 2001, 30: 940-947.

Al pasar de la prevención primaria a la prevención secundaria o detección precoz se suele asumir que la identificación temprana de la enfermedad resulta inequívocamente deseable, pero, como se verá, en el mundo real este no siempre es el caso, por lo que tal asunción no se debe validar de antemano.

Según su definición más común las pruebas de cribado se realizan para identificar la presencia de una enfermedad o un factor de riesgo, generalmente entre personas asintomáticas, en la confianza de detectarlos a tiempo, permitiendo el tratamiento precoz. Estas formas de detección son ampliamente utilizadas como parte de los exámenes periódicos de salud, así como en el marco de programas específicos de de salud pública. Los

ejemplos de pruebas de detección precoz son tan variados que incluyen desde análisis de sangre para detectar envenenamiento por plomo en niños pequeños, hasta la medición de la presión arterial para detectar hipertensión, pasando por la mamografía periódica para detectar cáncer de mama o la colonoscopia para detectar cáncer de colon ¹².

Los principios básicos en que se sustentan las estrategias de cribado han cambiado poco desde la publicación por la OMS del texto de referencia

Tabla 2- Principios y práctica del cribado de enfermedades (1968) ¹³

Los criterios que guían la selección y aplicación de un cribado adecuado incluyen

- (a) La condición clínica debe ser lo suficientemente común como para justificar la búsqueda de sus factores de riesgo o fases latentes, pues la detección de enfermedades raras en exceso puede resultar en una relación costo-beneficio inaceptable*
- (b) las tasas de morbilidad o la mortalidad (la carga de sufrimiento) de la condición considerada en ausencia de tratamiento precoz debe ser considerable;*
- (c) deben existir estrategias eficaces de resolución que resulten más beneficiosas cuando se aplican en fase que en la sintomática,*
- (d) la prueba de detección debe ser aceptable para la población y adecuado para su aplicación general de manera rutinaria (simple, barata y segura).*

Entre los muchos otros criterios que se podría añadir destacan el mantenimiento de la exactitud de la prueba en el tiempo y la ausencia de relación entre la pretendida detección temprana y la producción de efectos adversos.

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Rep. 34, 1968

Para poder valorar en que medida estos principios son aplicados, recurriremos nuevamente a sendos ejemplos bastante conocidos por sus frecuentes apariciones en las publicaciones de información general

Idealmente los cribados se realizan para identificar la presencia de una enfermedad o un factor de riesgo, generalmente entre personas asintomáticas, en la confianza de detectarlos a tiempo para instaurar un tratamiento precoz

3.2 Cribado prostático

En los últimos lustros el cribado de cáncer de próstata se ha introducido entre las medidas de prevención consideradas "de sentido común", pese a la reiterada constatación de su escasa o nula incidencia sobre la mortalidad y los importantes e indeseables efectos adversos asociados a la cascada diagnóstica. Su relativa generalización contrasta con la que hasta hace escasas fechas era la última recomendación de la USPSTF 14. Dicha declaración concluía que el conocimiento disponible resulta insuficiente para sopesar el equilibrio entre beneficios y daños en varones menores de 75 años, emitiéndose una timorata recomendación (Grado D) de no cribar a mayores de esa edad.

Diferentes estudios han demostrado que en el grupo en el que se realiza el cribado se detecta, lógicamente, una mayor proporción de casos etiquetados como cáncer de próstata, pero muchos de estos casos son pacientes "sobrediagnosticados" que verosímilmente hubieran seguido asintomáticos y cuyo cáncer o se diagnosticaría, sin mayor riesgo de mortalidad, al cabo de unos años, o nunca se hubiera llegado a diagnosticar por clínicamente irrelevante¹⁵.

El cáncer de próstata parece ser que presenta variedades biológicas que no podemos distinguir, siendo probable que muchos hombres en los cuales podría detectarse un cáncer por cribado (por ejemplo, con un antígeno prostático específico-PSA) nunca desarrollan síntomas o sufrirán la enfermedad, con lo que en ausencia de cribado no serían diagnosticadas sin sufrir por ello ningún perjuicio. De hecho, su detección y tratamiento puede ser netamente perjudicial, pues la cascada terapéutica que desencadena se traduce en importantes proporciones de efectos adversos (impotencia, incontinencia, ...) sin beneficios. A pesar de ello, la tendencia a ver por doquier clavos cuando se dispone de un martillo se traduce en la continua búsqueda de indicaciones para el empleo de pruebas con tan inadecuadas propiedades predictivas como la PSA, contribuyendo a aumentar la incertidumbre sobre la conveniencia de intervenir.

Mientras, la incorporación de nueva evidencia ¹⁶ lleva a concluir

Tras un seguimiento mínimo de 12 años, entre los varones con cáncer de próstata detectado con la prueba inicial de PSA la prostatectomía radical no redujo significativamente ni la mortalidad por éste cáncer ni por todas las causas en comparación con el grupo de observación expectante ¹⁵.

que ésta no apoya el uso rutinario del cribado para el cáncer de próstata mediante PSA, con o sin tacto rectal digital. En consecuencia, la actualización en 2011 de la USPTF ¹⁷ coincide en que los datos de recientes estudios de elevada calidad sólo permiten afirmar que después de unos 10 años la revisión basada en PSA se asocia con la identificación de casos adicionales de cáncer de próstata, pero con una escasa o nula reducción de la mortalidad específica.

Finalmente – por ahora –, el pasado mes de mayo de 2012, en espera de una reformulación completa, la US Preventive Services Task Force publicó, no sin escándalo, una recomendación en contra del cribado con PSA: **“Existen beneficios potenciales muy pequeños y significativos daños potenciales. Animamos a los clínicos a considerar la evidencia y no cribar a pacientes con la prueba PSA a menos que el individuo comprenda lo que se conoce sobre ella y decida personalmente que incluso una pequeña posibilidad de beneficio compensa el riesgo conocido de daño”**. (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening.htm>)

En España, afortunadamente, la mayoría de Comunidades Autónomas no han realizado ninguna recomendación relativa a favorecer o no el cribado de cáncer de próstata y en las tres únicas Comunidades con alguna recomendación, esta es en el sentido de no realizar cribado poblacional ¹⁸. Por su parte, la estrategia en cáncer del SNS ¹⁹ señala que “hay que resaltar el hecho de que cada vez con más frecuencia se está realizando esta prueba (PSA) sin indicación alguna, por lo que se recomienda informar a los profesionales sanitarios y a la población sobre el estado de la evidencia científica al respecto”, aunque no parece que esta parte de tan venerado documento haya sido suficientemente atendida.

3.3- La detección precoz del cáncer de mama

La práctica sistemática de mamografías para detectar el cáncer de mama ha sido evaluada en un buen número de países diferentes. Uno de los primeros ensayos aleatorios realizados

Existen beneficios potenciales muy pequeños y significativos daños potenciales. Animamos a los clínicos a considerar la evidencia y no cribar a pacientes con la prueba PSA a menos que el individuo comprenda lo que se conoce sobre ella y decida personalmente que incluso una pequeña posibilidad de beneficio compensa el riesgo conocido de daño (USPSTF 2012)

Recientemente hemos asistido a un esclarecedor debate sobre la extensión de este cribado. Una polémica desencadenada a partir de las recomendaciones de la US Preventive Services Task Force (USPSTF) contra el cribado mamográfico rutinario de mujeres entre sus 40 y 50 y la consecuente oposición militante de diferentes lobbies favorables a una práctica huérfana de apoyo científico.

para determinar su eficacia fue el Plan de Seguro de Salud (HIP) en Nueva York, un ensayo a gran escala en el que 62.000 mujeres de entre 50-64 años miembros de este plan fueron invitadas a participar en la década de 1960. A las cerca de 31.000 mujeres del grupo de intervención se les ofreció una mamografía inicial seguida de tres exámenes adicionales a intervalos anuales. Otras 31.000 mujeres fueron asignadas al azar al grupo control y no se les ofreció el programa. Después de 18 años de seguimiento, la mortalidad por cáncer de mama fue del 23% menor en el grupo de detección ²⁰. Estos prometedores primeros resultados fueron la base para considerar la mamografía como una valiosa herramienta, particularmente para mujeres entre 50 y 64 años.

Sin embargo, pese a ser el estandarte de los cribados poblacionales, todavía hay temas polémicos por resolver respecto al cribado del cáncer de mama. Básicamente que los resultados de la mayoría de los estudios no han mostrado un marcado beneficio de la detección en mujeres menores de 50 años y que ha habido importantes críticas tanto sobre la realización de los estudios como sobre la interpretación de los resultados. La más reciente evidencia descriptiva muestra que ha habido un descenso persistente en las muertes por cáncer de mama en una serie de países, aunque las razones de este descenso han sido objeto de un acalorado debate, ya el desarrollo de mejores tratamientos -sobre todo los avances en la quimioterapia - y la mejor selección del abordaje de casos han desempeñado un importante papel cuya magnitud es motivo de disputa.

Aun asumiendo esto, recientemente hemos asistido a un esclarecedor debate sobre la extensión del cribado a las mujeres entre los 40 y 50 años. Una polémica desencadenada a partir de las recomendaciones -nuevamente - de la US Preventive Services Task Force (USPSTF) en 2009 contra el cribado mamográfico rutinario de mujeres entre sus 40 y 50 ²¹, y la consecuente oposición militante de diferentes lobbies favorables a una práctica huérfana de apoyo científico. Consecuentemente se ha multiplicado el número de publicaciones que revisan las bases de esta estrategia, cuestionando muchos de los beneficios clásicamente atribuidos a este tipo de procedimientos preventivos.

Así, en una reciente re-evaluación del programa sueco de cribado, los autores presentan unos resultados muy positivos, aunque no lo son tanto si se habla de riesgo absoluto, que decrece 1,7 por mil (el riesgo de morir al cabo de los 29 años pasa de 6,1 al 4,7 por mil). Dicho de otra manera, el riesgo de no morir de cáncer de mama diagnosticado en los siete años del ensayo clínico pasa del 99,53% al 99,39%. Por otro lado, los 42 años "salvados" (en expresión literal de los autores, como "muertes evitadas") son apenas 12 días por mujer, al cabo de 29 años.²² No hay que olvidar que incluso los manuales académicos señalan que "la mayoría de estudios sobre cribado mamográfico han mostrado que alcanza un valor predictivo positivo en el rango de tan solo 10%-20% para mujeres entre los 50 y 69 años. Lo que no es óbice para afirmar a continuación que "sin embargo, la reducción de la mortalidad por cáncer de mama asociada a la detección en mujeres mayores de 50 se considera que compensa las consecuencias de la gran cantidad de falsos positivos que inevitablemente resultan"²³.

Más recientemente, las estimaciones de Welch y Frankel²⁴ apuntan que si se consideran las cifras menos optimistas y globales, las que parecen más verosímiles, la probabilidad de evitar la muerte por cáncer de mama tras su diagnóstico por cribado es siempre menor del 10%, generalmente en el entorno del 5%. Es decir, que el 95% de los cánceres diagnosticados por cribado nunca hubieran provocado la muerte. La publicación de este trabajo también ha recibido una furibunda descalificación por el American College of Radiologists (<http://www.acr.org/HomePageCategories/News/ACRNewsCenter/ACR-Statement-on-Welch-and-Frankel.aspx>), en la que la reiteración del mantra "salva vidas" sustituye a cualquier reflexión sobre equilibrios, eficiencia o daños.

Tales estrategias retóricas apelando a la guerra y la supervivencia sustituyen, cada día más, los necesarios debates científicos. Pero por pueriles que puedan parecer, resultan terriblemente eficaces. Como ha señalado Juan Gérvas, son legión los pacientes "sobrevivientes a un cáncer". En EEUU llegan al 4% de la población (12 millones de personas)²⁵. Este ejército es una formidable potencia propagandista, con la narración de su "lucha contra el cáncer". Los médicos, además, justifican casi cualquier daño (mastectomía, impotencia sexual, incontinencia urinaria,

Si se consideran las cifras que parecen más verosímiles, las menos optimistas y globales, la probabilidad de evitar la muerte por cáncer de mama tras su diagnóstico por cribado es siempre menor del 10%, generalmente en el entorno del 5%. Es decir, que el 95% de los cánceres diagnosticados por cribado nunca hubieran provocado la muerte.

infecciones y demás) en la misma "batalla contra el cáncer". Pero muchos de los cánceres diagnosticados y eliminados por el cribado nunca hubieran matado a los pacientes, e incluso muchos regresan y desaparecen espontáneamente, como en el caso del cáncer de mama ²⁶.

En definitiva, parece razonable la afirmación de que si el cribado del cáncer de mama fuera un medicamento ya se habría retirado del mercado ²⁷. O al menos se habrían revisado sus indicaciones.

4-Programas preventivos y detección oportunista

Los programas de salud, en sus múltiples y diversas encarnaciones para enfrentar problemas idénticos, disfrutan de menor respaldo científico, aunque distribuido de manera heterogénea.

Es común hacer críticas a estrategias como los variados "programa del niño sano", que en su época sirvieron para ocupar una población de profesionales de la pediatría con crecientes mermas de demanda espontánea. También hacerse lenguas de la inasumible carga que supondría intentar cumplir con todas las recomendaciones preventivas de los PAPPs (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud auspiciado por la SEMFYC).

No es este el lugar adecuado para focalizarnos en ninguna de estas fáciles dianas, por lo que a estos efectos bastará repasar los fundamentos que sustentan las prácticas preventivas más prevalentes y el conocimiento generado sobre la medicalización de factores de riesgo o condiciones discutiblemente nosológicas. Para ello se recomienda una lectura del artículo que se cita ²⁸. La revisión realizada permitirá comprobar que una buena parte de las intervenciones farmacológicas preventivas recomendadas en la práctica clínica habitual carece de una justificación sólida desde el punto de vista de las pruebas. Esta circunstancia cobra mayor importancia cuando se asume que cualquier intervención preventiva en personas sanas ha de cumplir tres condiciones básicas: que haya demostrado claramente su eficacia, que el tamaño del efecto la haga rentable clínica y socialmente, y haber

mostrado un claro balance beneficio/riesgo. Una mirada a la tabla propuesta en el artículo respecto a la prevención cardiovascular debería estimular el interés por ampliar ésta materia

TABLA 3 -Clasificación de intervenciones preventivas en función de los tres procedimientos operativos de medicalización de la prevención.

Definición de enfermedad o de factor de riesgo. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...

- ...tratar con fármacos la pre-diabetes?
- ...tratar con fármacos la presión arterial normal alta?
- ...decidir intervenciones en función de la estimación del riesgo cardiovascular con tablas?
- ...utilizar las tablas de SCORE en lugar de las tablas REGICOR?
- ...considerar la diabetes como un equivalente de riesgo coronario?

Criterios de intervención. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...

- ...utilizar estatinas en: población general, mujeres, ancianos, hipertensos y diabéticos sin ECV?
- ...antiagregar en personas sanas de alto riesgo cardiovascular o en diabéticos?

Objetivos terapéuticos. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...

- ...situar la PA debajo de 140/90 mm Hg en población general?
- ...situar la PA debajo de 130/80 mm Hg en diabéticos?
- ...situar el c-LDL debajo de 130 mg/dl en prevención primaria?
- ...situar el c-LDL debajo de 100 mg/dl e incluso 70-80 mg/dl en prevención secundaria?
- ...situar la HbA1c debajo del 7%?

Conclusiones tentativas

Existe un conjunto básico de servicios de prevención que ha demostrado ser eficaz. Pocos discuten que una población experimenta un mejor estado de salud si la gente deja de fumar, pierde peso, hace ejercicio y consume una dieta saludable. Sin embargo, para los servicios clínicos preventivos (por ejemplo, vacunas, pruebas de detección, o programas oportunistas) son menos los servicios esenciales que se pueden considerar eficaces aplicando estándares científicos rigurosos.

Generalmente las declaraciones sobre el potencial ahorro de costes de la prevención son una extralimitación. Los estudios han concluido que la prevención de enfermedades en algunos casos puede ahorrar dinero, pero en otros casos puede añadir costes al cuidado de la salud (incluso sin mejorar el bienestar de los afectados). Por ejemplo, cuando los costes de cribados superan el ahorro del tratamiento a evitar en casos en que sólo una fracción muy pequeña de la población experimentaría la enfermedad en ausencia de medidas preventivas.

La revisión de los métodos y resultados de las evaluaciones económicas de cribados no aporta conclusiones generalizables sobre la deseabilidad de tales programas. Cada cribado debe valorarse en función de sus particulares méritos y condiciones de aplicación, no existiendo ninguna tendencia sistemática que apunte que estos programas son más o menos coste efectivos que otras alternativas de prevención o tratamiento ²⁹.

El que una determinada medida preventiva presente una buena o mala relación coste-beneficio depende de factores tales como la adecuada selección de la población objetivo. En el caso del cribado, la eficacia también depende de su frecuencia (los cribados más frecuentes pueden otorgar mayores beneficios, pero resultar menos eficientes). En tercer lugar, como es el caso de las medidas de prevención, los tratamientos pueden ser relativamente eficientes o ineficientes, lo que no es baladí a la hora de implantar o mantener una estrategia de diagnóstico precoz de patologías sin un tratamiento aceptable.

Destinar los cuantiosos recursos que consumen algunos programas preventivos para abordar mínimas proporciones de potenciales patologías que quizás pueden resultar graves implica ineludiblemente su sustracción para su empleo en alternativas más eficaces. Y ello sustentándose en un fervor insuficientemente justificado tanto desde la perspectiva del beneficio social como desde la fundada en la probabilidad de ganancia individual. Este elevado coste de oportunidad, siendo siempre importante, adquiere mayor relevancia en tiempos de crisis en los que la sempiterna limitación de los recursos disponibles se hace más visible.

Al menos en el pasado, los programas de cribado se han llevado a cabo sobre la base de pruebas de evaluación inadecuada. Una puesta en práctica demasiado entusiasta ha dado lugar a la institucionalización de programas ineficientes. Esta tendencia a ponerlos en práctica con demasiada rapidez puede ser explicada por un modelo económico simple de incentivos. Desafortunadamente, una vez que los programas se han establecido resulta aún más difícil evaluar su justificación económica³⁰.

Referencias bibliográficas

- 1 Márquez-Calderón S. Los efectos negativos de las intervenciones preventivas basadas en el individuo. *Gac Sanit.* 2008;22(Supl 1):205-15 http://www.actasanitaria.com/fileset/doc_43931_FICHERO_NOTICIA_1176.pdf
- 2 Berg AO, Allan JD. Introducing the Third U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med.* 2001;20:3-4
- 3 Gérvas, J, Pérez Fernández, M. Cómo ejercer una Medicina Armónica: claves para una práctica clínica clemente, segura y sensata. *Docu-ENS 2012. Módulo de Salud Pública y Administración Sanitaria*
- 4 Kuehle T, Sghedoni D, Visentin G, Gérvas J, Jamoule M. Prevención cuaternaria, actividad del médico general. *PrimaryCare.* 2010; 10(18):350-4 <http://www.equipocesca.org/wp-content/uploads/2010/11/quaternart-prev-espanol-2010-final.pdf>
- 5 Repullo JR, Segura A. El contexto de la salud pública y la ética. En: Andreu Segura (Editor). *Maleficencia en los programas de prevención. Cuadernos de la Fundación Víctor Grifols i Lucas N° 24.* Barcelona 2010. Disponible en: http://www.fundaciongrifols.org/collage/images/potter/tempFiles/potterTmpFile_uuid_247811/cuaderno24.pdf
- 6 Puig-Junoy J, Lopez-Valcarcel BG. Economic evaluations of massive HPV vaccination: within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained. *Prev Med.* 2009 May;48(5):444-8. Epub 2009 Feb 14. Accesible en: <http://www.econ.upf.edu/~puig/publicacions/Any2009/YPMED2561.pdf>
- 7 Marquez-Calderon S, Lopez-Valcarcel BG, Segura A. Medical societies' recommendations for immunization with Human Papillomavirus vaccine and disclosure of conflicts of interests. *Prev Med.* 2009 May;48(5):449-53
- 8 Flyn P. European Council. The handling of the H1N1 pandemic: more transparency needed. Resolution 1749 (2010).
- 9 Carvajal A et al. Adverse events associated with pandemic influenza vaccines: comparison of the results of a followup study with those coming from spontaneous reporting. *Vaccines.* 2011;29:519-22.

10 Castilla J et al. Effectiveness of trivalent seasonal and monovalent influenza A(H1N1)2009 vaccines in population with major chronic conditions of Navarre, Spain: 2010/11 mid-season analysis. *Euro Surveill.* 2011;16(7):pii=19799. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19799>

11 Larrauri A et al. Influenza pandemic (H1N1) 2009 activity during summer 2009. Effectiveness of the 2008-2009 trivalent vaccine against pandemic influenza in Spain. *Gac Sanit.* 2011;25:238. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv25n1/original4.pdf>

12 Wallace RB. Screening. En: Lester Breslow Ed.. *Encyclopedia of Public Health.* Macmillan Reference, New York 2002.

13 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Rep.* 34, 1968. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf

14 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008 Aug 5;149(3):185-91.

15 Wilt T, Brawer M, Jones K, Barry M for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367;3: 203-13

16 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuburger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010 Sep 14;341:c4543. doi: 10.1136/bmj.c4543.

17 Lin K, Croswell JM, Koenig H, Lam C, Maltz A. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 90. AHRQ Publication No. 12-05160-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82303/pdf/TOC.pdf>

18 Castells X, Sala M, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

de Cataluña; 2007. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*, AATRM núm. 2006/01. Madrid 2007 <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/AATRM200601.pdf>

19 MSC. *Estrategia en cáncer del SNS*. MSC, Madrid 2006. Disponible <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/estratcancersns.pdf>

20 Shapiro, S., Venet, W., Strax, P., Venet, L. Roeser, R. *Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening*. National Cancer Institute Monograph, 1985 67: 65-74

21 US Preventive Services Task Force. *Screening for breast cancer: recommendation statement*. *Ann Intern Med*. 2009;151(10):716-726. Disponible en. <http://www.annals.org/content/151/10/716.full.pdf>

22 Gérvas J. *De la investigación a la toma de decisiones. Interpretaciones sobre el ensayo del cribado del cáncer de mama "Swedish Two-County" Comentario sobre Tabár L, Vitak B, Chen TH et al. Swedish Two-County Trial. Impact of mammography screening in breast cancer mortality during 3 decades. Radiology. 2011;260:658-63.)* GESTIÓN CLÍNICA Y SANITARIA • 2011; 13: 31

23 Webb P, Bain C, Pirozzo S. *Essential epidemiology : an introduction for students and health professionals*. Oxford University Press , 2005

24 Welch HG, Brittney A, Frankel. *Likelihood that a women with screen-detected breast cancer has had her "life saved" by that screening*. *Arch Intern Med*. 2011;171(22):2043-6

25 Wilt JJ, Partin MR. *Screening. Simple messages...sometimes*. *Arch Intern Med*. 2011;doi:10.1001/archinternmed.2011.509

26 Zahl PH, Gotzsche PC, Maehlen J. *Natural history of breast cancer detected in the Swedish mammography screening programme: a cohort study*. *Lancet Oncol*. 2011;12:1118-24

27 Gotzsche PC. Time to stop mammography screening? CMAJ 2011. DOI:10.1503/cmaj.111721

28 García FM, Montero MJ, Merino A, Sanz R, Maderuelo JA. Las cifras mágicas en la prevención farmacológica de la enfermedad cardiovascular y de fracturas. Una valoración crítica. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2009, 17, 4. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+17/BIT+17+4.htm

29 Butler JR. Economic evaluations of screening programs: a review of methods and results. Clin Chim Acta. 2002 Jan;315(1-2):31-40

30 Whynes DK. Economics of cancer screening programs. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2004 Feb;4(1):61-9. Disponible en : <http://www.expert-reviews.com/doi/pdfplus/10.1586/14737167.4.1.61>