

---

## La efectividad de la detección precoz de las enfermedades

### *Effectiveness of early detection of diseases*

---

J.J. Viñes

---

#### RESUMEN

La prevención secundaria de las enfermedades a través de la detección precoz de las enfermedades y su consecuente tratamiento precoz, dentro de una estrategia individual para la prevención de las enfermedades es una práctica ampliamente extendida en la última década en el ejercicio clínico tanto en atención primaria como atención especializada. Del mismo modo existen demandas por parte de los profesionales y de los ciudadanos para que desde los sistemas sanitarios se oferten programas y actividades de prevención. En la aplicación de pruebas diagnósticas en personas asintomáticas conocido como *screening* o cribado de enfermedades se derivan diferentes consecuencias tanto de carácter técnico como asistencial, de sobrecarga de trabajo y económicas en los servicios sanitarios, tanto si la práctica de detección precoz es por indicación individual sistemática o por decisión de salud pública.

Es necesario reflexionar sobre la necesidad y oportunidad de tales prácticas preventivas, discerniendo aquellas actividades que reúnen condiciones de acuerdo a los principios técnicos y de evidencia científica o si por el contrario se realizan por rutina, simple complacencia o por puro empirismo. Es por ello que se analiza las diferentes fases y comprobaciones previas que el profesional sanitario debe de considerar ante la aplicación del amplio arsenal diagnóstico y terapéutico con fines preventivos.

#### ABSTRACT

Secondary prevention through the early detection of diseases and their resulting early intervention and management, within an individual strategy for the prevention of diseases, has become a widespread practice in the last decade in both primary and specialist care. Similarly, there are demands by professionals and citizens for the health systems to offer prevention programmes and activities. In the application of diagnostic tests in asymptomatic persons, known as disease screening, different consequences are implied that involve both technical and care issues, and work and economic overload on the health services, both if the practice of early detection is due to selective individual indication or due to a public health decision.

It is necessary to reflect on the need and opportuneness of such preventive practices, discerning which activities combine conditions in accordance with technical principles and scientific evidence, or if, on the contrary, they are carried out due to routine, simple complacency or pure empiricism. That is why the different prior phases and verifications that the health professional must consider before the broad diagnostic and therapeutic arsenal is applied with preventive aims are discussed.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (1): 11-27.*

---

Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de Navarra. Pamplona.

#### Correspondencia:

José Javier Viñes  
Departamento Ciencias de la Salud  
Universidad Pública de Navarra  
Avda. Barañain s/n  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 16 61 02  
E-mail: josejavier@vines.e.telefonica.net  
javier.vines@unavarra.es

## LA EFECTIVIDAD DE LA DETECCIÓN PRECOZ DE LAS ENFERMEDADES

Si en el siglo XX se ha desarrollado la medicina científica y se han implantado los sistemas sanitarios de responsabilidad pública para ocuparse de la asistencia de las enfermedades de los individuos, son las décadas entre 1.990 a 2.010 donde se viene produciendo un cambio sustancial de las actuaciones médicas, concurriendo en ellas la evidencia científica y la prevención individual de las enfermedades en el ámbito del ejercicio profesional. Se ha incorporado a la asistencia clínica la prevención de las enfermedades crónicas a través de la detección precoz en personas asintomáticas, con el deseo de predecir las enfermedades, y en consecuencia, intervenir médicamente en estadios en los que anteriormente no eran reconocidas las enfermedades, las deficiencias o los estados de riesgo de enfermar. Es la prevención secundaria de las enfermedades, por medio de la realización de pruebas diagnósticas en personas sin enfermedad, pensando que tales pruebas van a rendir en el diagnóstico del mismo modo que en las personas enfermas.

Se produce de esta manera el encuentro de la medicina clínica asistencial con la medicina preventiva; o en otros términos más exactos, la incorporación de la prevención individual de la enfermedad al ejercicio clínico habitual. Dos concepciones de la salud y de la enfermedad se encuentran; dos conocimientos complementarios; dos especialidades, dos metodologías: la de la especialidad asistencial clínica y la de la ciencia de la salud, servida por la epidemiología y la salud pública. Objetivo común de ambas es la salud y el bienestar del ciudadano, cuyo coste en unas áreas del mundo se soporta por fondos privados, otras por regímenes de aseguramiento obligatorio y otro por financiación pública; y dado que las intervenciones clínicas preventivas van en aumento desde cualquier ámbito y especialidad, es necesario la búsqueda de la mayor efectividad del resultado en salud al menor coste, que es un proceso complejo sobre el que los profesionales debemos reflexionar.

## LA BASES DE LA DETECCIÓN PRECOZ

La detección precoz de las enfermedades por medio de un *screening* o cribado diagnóstico, persigue la identificación presuntiva de una enfermedad, deficiencia o riesgo no conocidos por aplicación de pruebas<sup>1</sup> en una persona durante el periodo asintomático o subclínico de la enfermedad. Pero ¿diagnosticar precozmente o en término vulgar “a tiempo”, por qué y para qué? Esta pregunta elemental no siempre encuentra una respuesta científica por cuanto que no siempre el diagnóstico en el periodo de latencia requiere un tratamiento efectivo que obtenga mayor beneficio que si la enfermedad se diagnosticara en su curso natural. y en tal caso, la detección precoz no se justifica en sí misma si no mejora la condición de la salud. En caso contrario resulta una paradoja el crear mas enfermos sin solución, generando más perjuicios que beneficios.

Es evidente que la detección precoz ampliamente desarrollada en la práctica clínica actual se lleva a cabo en las enfermedades de carácter crónico, esto es desarrolladas en el “*cronos*” supuestamente prolongado de la enfermedad. Es una actividad por tanto de sociedades occidentales con larga expectativa de vida con calidad; y ade-

más es de aplicación en enfermedades cuya prevención primaria es difícil de abordar o es inexistente, pues en caso contrario es obligada la exigencia del cumplimiento tanto individual como público de conductas e intervenciones que eviten la incidencia de la enfermedad en las personas o en las poblaciones, anteponiendo la aplicación de estrategias preventivas poblacionales a las individuales<sup>2</sup>.

## REQUISITOS PARA ABORDAR LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

Entrando en la detección precoz de enfermedades, es necesario formularse aquellos requisitos que justifican y hacen viable la intervención preventiva que ya fueron formulados antes de la década de los 70 del pasado siglo<sup>3</sup>, aunque estas formulaciones han tardado más de 20 años en ser tenidas en cuenta en España, como requisitos previos para abordar una acción de prevención secundaria, de los cuales, los de mayor interés en la práctica clínica son: que la enfermedad tenga un largo periodo de latencia, desde el inicio de la lesión anatómica o bioquímica hasta su manifestación clínica; que sea fácilmente detectable por pruebas diagnósticas para poder actuar en el proceso diagnóstico y terapéutico precozmente; que esté claramente definida la frontera de lo que se clasifica como enfermo de lo que no lo es, con un criterio diagnóstico dicotómico que evite dudas diagnósticas o intervenciones inadecuadas; el tratamiento precoz ha de ser más efectivo realizado en fase precoz de latencia que en el periodo de manifestación clínica; debe garantizarse por quien haga el diagnóstico el consecuente proceso terapéutico precoz. Además se ha de considerar la proporción entre los beneficios y los perjuicios personales que se derivan de la detección precoz, ya que por su propia naturaleza crean enfermos que antes de la detección no lo eran. Este diagnóstico de presunción llevado a cabo por el *screening* o cribado, tiene un fin: tratar la enfermedad, por lo que el tratamiento forma parte de la prevención. Sin tratamiento no hay prevención secundaria.

## LAS PRUEBAS DE *SCREENING* O DE CRIBADO

Es requisito previo el disponer de una prueba de diagnóstico en fase asintomática para llevar a cabo el *screening* que reúna las características de validez interna (eficaz y efectiva) y validez externa (fiable o reproducible).

Resulta obligado en detección precoz aceptar el anglicismo ya que no se ha alcanzado a definir mejor lo que con la palabra *screening* se pretende, que es la aplicación de cualquier técnica diagnóstica exploratoria bioquímica o de imagen realizada en una persona asintomática, con el fin de hacer un diagnóstico de presunción de la enfermedad, de una deficiencia o de un factor de riesgo, investigados, que estén presentes en un individuo con un nivel de probabilidad elevada de producir una manifestación clínica de la enfermedad a corto plazo. El término castellano de cribado no ha sido generalizado o aceptado en su aplicación en medicina. Las pruebas de *screening* se realizan en consecuencia para diagnosticar enfermedades en una persona que tiene una probabilidad de tener dicha enfermedad y no para diagnosticar la salud. Este principio no siempre se respeta pues se entiende en medios asistenciales sin responsabilidad de cos-

tes, que cuanto más pruebas y a más personas sanas se apliquen, más prevención, cuando en realidad se aumentan el número de pruebas positivas<sup>4</sup> con acumulación de falsos positivos. Ciertamente también que se genera más gasto que aumenta el consumo sanitario, y que se satisface una demanda de prevención a veces neurótica de pruebas médicas<sup>2</sup>, pero de ello no se deriva que obtengamos siempre más beneficio en la salud individual y colectiva.

Las pruebas que se realizan en una detección precoz son las mismas que se aplican para diagnosticar en personas enfermas con síntomas ya expresados; sin embargo en el primer caso el diagnóstico es de presunción, de probabilidad, y en el segundo caso es de confirmación diagnóstica. Esto que parece una contradicción se explica porque la misma prueba tiene diferente valor e interpretación en una persona enferma que en personas asintomáticas. Está bien aceptado y comprendido que las pruebas diagnósticas se han descubierto y diseñado para enfermos. Cualquier prueba bioquímica, de imagen o exploratoria está diseñada en ensayos para los enfermos con un grado elevado de enfermedad. De su validez diagnóstica en enfermos no se deriva la misma validez diagnóstica en las personas asintomáticas. En otras palabras, una prueba diagnóstica eficaz tiene diferente efectividad diagnóstica en personas enfermas con síntomas, que en personas asintomáticas. Me parece obligado para mejor comprensión hacer referencia a una prueba como el PSA (*prostate specific antigen*) fundamental para conocer la evolución del tratamiento de los enfermos con cáncer de próstata, pero inefectiva para la detección precoz del mismo tumor, prueba incomprensiblemente extendida, siendo además fuente de riesgos potenciales en las sucesivas pruebas diagnósticas de confirmación en personas asintomáticas. Del mismo modo el ECG, prueba efectiva para el diagnóstico del angor y del infarto en personas que acuden a urgencias con dolores caracterizados, resulta absolutamente inefectiva en personas asintomáticas a pesar de que se considera la panacea del buen hacer preventivo en un examen de salud, incluso obligado antes de hacer ejercicio físico. Estas paradojas se explican porque la eficacia de la prueba (sensibilidad y especificidad) y la efectividad de la prueba (valores de predicción diagnóstica) se comporten de forma distinta en enfermos que en sanos.

### **EL VALOR DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD EN LAS PRUEBAS DE SCREENING**

Las pruebas diagnósticas presentan su propia probabilidad de diagnosticar la enfermedad en caso de que esté presente en el enfermo o en la persona asintomática (sensibilidad) y su propia probabilidad de diagnosticar la no enfermedad en las personas no enfermas (especificidad). Dado que no se utilizan pruebas perfectas, en la práctica clínica salvo los diagnósticos quirúrgicos, histológicos o la autopsia, la probabilidad de obtener el diagnóstico es proporcional e inferior al 100%, más alejado de la certeza cuanto menor sea el porcentaje. Cuanto menor sea la sensibilidad el número de diagnósticos será menor y en consecuencia mayor el número de personas enfermas escapadas del diagnóstico (falso negativo). Del mismo modo a menor especificidad mayor será el número de diagnósticos falsos de enfermedad (falsos positivos).

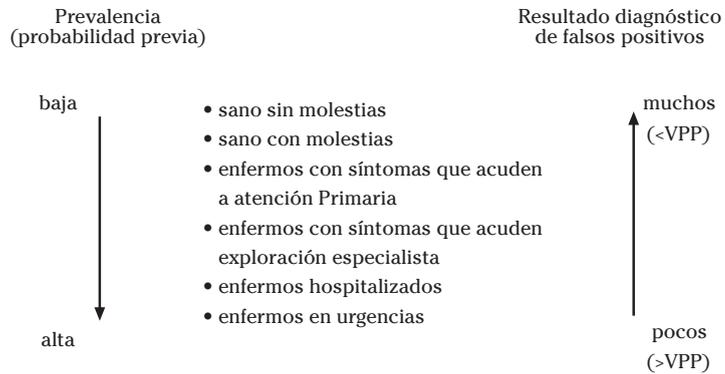
Esta probabilidad de hacer un diagnóstico cierto de enfermedad (resultado positivo), o de salud (resultado negativo) es inherente a la prueba; sin embargo puede variar según el cuanto de enfermedad deseamos diagnosticar: o en otras palabras el nivel o "corte" diagnóstico en el que se sitúe la enfermedad o el factor de riesgo, sobre el que deseamos actuar. Esto se comprende si tenemos en cuenta que el proceso de enfermar es un continuo, pero sin embargo, el diagnóstico de enfermedad es obligadamente nominal o dicotómico (sí o no) por necesidades de intervención. Para decidir si un caso hay que tratar o no tratar, tenemos que estar seguros de acuerdo a un consenso científico previo de a qué nivel situamos el diagnóstico de la enfermedad o del riesgo que sea objeto de intervención. Un cambio del consenso establecido por organismos internacionales en enfermedades como la diabetes, la hipertensión o la hipercolesterolemia, modifica la probabilidad del diagnóstico de la prueba y en consecuencia su sensibilidad y especificidad de acuerdo a las curvas de rendimiento diagnóstico o de características operador-receptor (COR)<sup>5</sup>. En un cribado preventivo se puede aceptar la modificación del corte diagnóstico siendo consciente de los costes que se asumen por los falsos positivos y falsos negativos que traen consigo, y su efecto sobre la salud<sup>6</sup>.

Es frecuente el rebajar los puntos de corte diagnóstico en personas expuestas a los lípidos, a la glucemia, o a la presión arterial. El cambio lleva implícito de manera automática el aumentar el número de personas expuestas o diagnosticadas de la enfermedad, aumentando los diagnósticos con disminución de los falsos negativos (aumentando la sensibilidad) pero a su vez aumentarán las personas que sin tener la enfermedad son etiquetados individual y socialmente de enfermos o expuestas, con descenso de la especificidad, aumentando los falsos positivos. En consecuencia, las continuas modificaciones de los puntos de corte "a la baja", hace entrar en la categoría de enfermos o expuestos, cada vez un mayor número de personas que "requieren" o demandan intervención terapéutica sin la necesaria evaluación del beneficio o del perjuicio de tal decisión y con un alarmante aumento de resultados falsos positivos. Del mismo modo se modifica la sensibilidad y especificidad de la prueba cuando se aplica a personas enfermas con distinto nivel de evolución o gravedad<sup>7</sup>.

## **LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE UN *SCREENING*. LA EFECTIVIDAD DE LA PRUEBA**

Una característica fundamental en la detección precoz con una prueba elegida para el cribado (*screening*) de una enfermedad es su distinto comportamiento dependiendo de la población y del grupo de personas del grado de enfermedad, dado que según la gravedad de la enfermedad se acude a diferente nivel asistencial, la misma prueba se comporta de manera diferente si se aplica a un examen de salud en atención primaria, en atención hospitalaria o en urgencias (Fig. 1). Ello es debido a que la probabilidad de "predecir" la enfermedad o la no enfermedad, depende de un nuevo elemento que es la probabilidad previa a la prueba de tener la enfermedad: esto es la prevalencia de la enfermedad en el grupo al que se pertenece. Esta capacidad diagnóstica de una prueba que es el fin de la misma, depende por tanto de un elemento externo, la prevalencia o probabilidad previa, que es diferente de menor a mayor en una persona asintomática que

**Figura 1.** Variación de valor predictivo positivo (VPP) de la prueba (probabilidad de aciertos diagnóstico) por cambio de la prevalencia o probabilidad pre-prueba.



en una persona con síntomas, o si tiene una patología recidivante, variando de este modo la predicción diagnóstica (valores predictivos positivos y negativos) de la prueba del *screening*. Esto tiene especial relevancia en la detección precoz ya que la prevalencia de la enfermedad en personas asintomáticas es diferente en cada comunidad, y en general muy baja respecto a la enfermedad, (enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular), aunque mayor en aquellos con factores de riesgo. El rendimiento de una prueba como ELISA en la detección de seropositivos al VIH de alta sensibilidad (95%) y especificidad (99%) tiene un rendimiento muy bajo como cribado en áreas europeas occidentales con un prevalencia poblacional baja (1 por mil) y un altísimo rendimiento en algunos países de África debido a la alta prevalencia de infección por VIH (20 por 100). Del mismo modo la detección de cáncer de cérvix con la prueba de Papanicolaou, aun aceptando una sensibilidad máxima de una sensibilidad del 90% y un especificidad del 93%, su rendimiento diagnóstico o efectividad es muy bajo en poblaciones con incidencias anuales del 3,7 por 100.000 (Navarra-España) y es rentable su predicción con del 38,2 por 100.000 (Goiânia-Brasil) ajustadas por edad<sup>8</sup>.

El valor predictivo de diagnóstico positivo, como probabilidad de diagnóstico cierto, entre las pruebas que han resultado positivas depende especialmente por un lado de la especificidad, que si es baja dará muchos falsos positivos cuyo efecto será mayor en la medida que la prevalencia sea más baja superando con creces en tal caso los falsos positivos a los verdaderos positivos con graves consecuencias médicas y sociales.

Esto lleva a plantear antes de hacer una prueba diagnóstica el conocer cuál es la prevalencia de la enfermedad en caso de hacer una detección de grupo, o en otros términos, cuál es la probabilidad previa de tener la enfermedad la persona que se presenta en demanda de la prueba, lo que requiere incorporar la epidemiología a los conocimientos clínicos y personales. Es verdad que el *screening* no es una prueba diag-

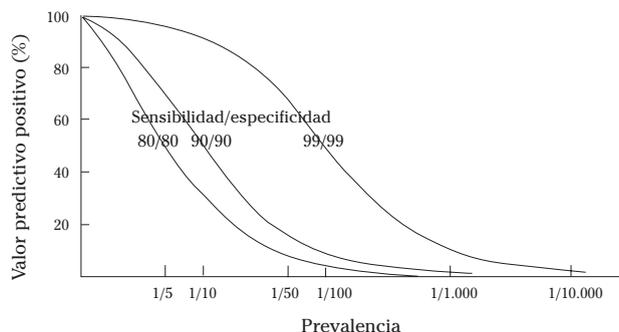
nóstica definitiva, pero habrá que plantearse ante un diagnóstico de presunción cuál es la probabilidad que tiene la persona sometida a screening de tener la enfermedad, con el fin de proseguir o no, hacia más pruebas diagnósticas. Parece prudente que el valor predictivo positivo lo sea al menos del 50%, es decir que de cada 2 resultados positivos para la enfermedad salidos del *screening* al menos 1 se confirme.

Este objetivo está condicionado no sólo por la sensibilidad y la especificidad sino simultáneamente por la prevalencia o probabilidad previa de padecer la enfermedad o tener un factor de riesgo. Así para una prueba con sensibilidad del 95% y especificidad del 95% se requiere una prevalencia al menos del 5%, para obtener una predicción al menos del 50%: un diagnóstico cierto entre dos sospechados<sup>4</sup> (Tabla 1). Si la sensibilidad y especificidad fueran ambas del 99% bastaría una prevalencia del 1% para alcanzar un valor predictivo positivo de uno cada dos<sup>9</sup> (Fig. 2). Estas pruebas de tan alta precisión son infrecuentes por lo que para sensibilidades del 60% y especificidad del 80% como es el caso de la glucemia en plasma en ayunas a nivel de 129 mg/dl, un rendimiento diagnóstico del 1 a 2 requerirían prevalencias superiores

**Tabla 1.** Probabilidad post test de tener una enfermedad después de un resultado positivo de un prueba con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95%\*.

Prevalencia de la enfermedad (probabilidad previa)	Probabilidad post test de tener la enfermedad con un resultado positivo (VPP)
%	%
0,0001	0
0,001	0
0,1	2
1	6
2	28
5	50
50	95

\* Fuente: Cebul RD, Beck JR. Applications in ambulatory screening and preadmission testing of adults. Ann of Int Med 1987; 106: 403-413.



**Figura 2.** Valor predictivo de un resultado positivo de acuerdo con la sensibilidad, especificidad y prevalencia de la enfermedad (Fuente: Fletcher RH, Fletcher SW y Wagner IH<sup>9</sup>).

al 30%, tasa inalcanzable en población general alguna. Por ello, sólo en personas o grupos de mayor prevalencia como son las personas obesas o familiares de diabéticos con alta probabilidad previa de intolerancia a la glucosa, o en personas diabéticas (probabilidad previa del 100%) como prueba de control, tiene rendimiento la glucemia en plasma en ayunas, pero en ningún caso en población general asintomática. De este modo las personas de alto riesgo se van a beneficiar mejor y el *screening* va a tener rendimiento.

Merece consideración aparte el rendimiento de la pruebas de *screening* cuando no existe enfermedad; esto es, el rendimiento de un resultado negativo medido a través del valor predictivo negativo (VPP). Lo habitual es que en el cribado donde la prevalencia es baja por muy deficiente que sea la sensibilidad de la prueba y genere muchas falsos negativos éstos serán muy inferiores ante la gran cantidad de verdaderos negativos aunque la prueba sea poco específica; y como consecuencia la probabilidad de que un resultado negativo lo sea de verdad, porque el individuo no tiene la enfermedad, es muy alto. El clínico que obtiene una prueba negativa en un *screening* se siente satisfecho y comunica gozoso que no tiene la enfermedad buscada y va a tener razón en la inmensa mayoría de los casos. Pero esto es una falacia, porque el cribado está previsto para diagnosticar enfermedades subclínicas en periodo de latencia. Dar satisfacción al cliente por los resultados negativos de pruebas injustificadas no deja de ser una práctica engañosa. ¡Cuántas miles y miles de resultados negativos del Papanicolaou no justificados, han satisfecho a otras tantas mujeres, que creen que la prueba en sí mismo previene la enfermedad, y cuántos sustos y desasosiegos en tantos y tantos falsos positivos del Papanicolaou en mujeres cuya probabilidad previa es mínima o inexistente!

### MEJORANDO LA PROBABILIDAD PREVIA

Resulta obligado realizar el *screening* en personas o grupos de personas seleccionadas con prevalencia alta, –mayor cuanto menos precisa sea la prueba– y en sentido opuesto no debe aplicarse a personas de baja probabilidad previa de tener la enfermedad. Ésta en la población general es la prevalencia poblacional que es necesario conocer, así como por grupos, para identificar riesgos específicos. Puede llegar el momento en que una población bien informada ante la propuesta de un “chequeo preventivo” para vivir más y mejor ante una prueba diagnóstica por imagen, una colonoscopia, unos análisis de glucemia o pruebas hepáticas, un ECG, un PSA, pregunten al clínico: ¿Doctor qué probabilidad tengo de tener la enfermedad que busca? Situación sin duda embarazosa la mayoría de las veces. No podremos contestar. “Ordeno la prueba, por si acaso”. La detección no debe formularse al azar metiendo la mano en una bolsa de 10.000 bolas a ver si saco la única bola negra, ni podemos buscar una aguja en un pajar<sup>2</sup>. Se necesita una probabilidad previa razonable buscando población, grupos o personas del mayor riesgo posible, esto es de mayor probabilidad. Sexo y edad son dos marcadores de enfermar adecuados para las enfermedades crónicas por lo que la prevención secundaria es básicamente de adultos.

Una forma de mejorar la prevalencia es repitiendo la prueba sobre los positivos de la primera vez. En tal caso el grupo seleccionado habrá incrementado ampliamente la prevalencia, si bien se ha

de ser consciente que en este proceder se van a acumular los falsos negativos de ambas exploraciones perdiendo diagnósticos lo que puede paliarse si la prueba elegida es muy sensible. Del mismo modo pueden emplearse dos pruebas diferentes seguidas en serie hasta alcanzar una probabilidad post-prueba de un 50% (1 de 2), y dirigir entonces a la persona seleccionada al diagnóstico definitivo de confirmación.

Es conocida la recomendación en cribajes colectivos o en masa del cáncer colorrectal con una prevalencia poblacional en mayores de 50 años, con la selección de dos o tres pruebas en serie. Una primera prueba de sangre oculta en heces (tiras impregnadas en guaya-col en tres deposiciones consecutivas y rehidratación previa a la determinación) alcanza una sensibilidad de 93% y especificidad del 90%, y va a seleccionar un grupo personas con resultados positivo postprueba que incluye verdaderos y falsos positivos, pero con una prevalencia muy superior a la inicial; en segunda fase puede aplicarse la sigmoidoscopia flexible con una sensibilidad del 95% y una especificidad difícil de determinar debido al alto grado de intervencionismo sobre pólipos y lesiones atípicas de lento crecimiento que generan muchos falsos positivos no tanto por la prueba, sino por la variabilidad intervencionista. Ambas pruebas en serie nos pueden al fin localizar a un grupo reducido de alta probabilidad previa, para aplicar la prueba definitiva de la colonoscopia, a la que se llega dejando una tasa no despreciable de verdaderos enfermos falsos negativos a costa de "chequear" con tres pruebas en serie a los positivos excluyendo los falsos negativos. Al final es posible diagnosticar de cáncer colorrectal tantos casos como los que hemos dejado perdidos a su suerte en una prueba negativa, y se habrán intervenido otros tantos pólipos inocuos que habrá que computar como falsos positivos.

La carga de sufrimiento y económica de los falsos positivos al hacer dos pruebas en serie se puede paliar realizando en primer lugar la prueba mas específica para aminorar los falsos positivos siempre que ambas pruebas tengan la misma factibilidad, que no es el caso de la prueba oculta en heces y la sigmoidoscopia. Cuando la detección del cáncer colorrectal se realiza por indicación individual se puede acceder por efectividad diagnóstica a la colonoscopia directamente, lo que resulta inviable desde el punto de vista estratégico operativo de factibilidad y económico, en un programa colectivo por llamamiento. En todo caso será la prueba de elección en personas de muy alto riesgo familiar y congénito.

Dado que el problema básico de las pruebas de cribado en personas asintomáticas son los enfermos que se han escapado del diagnóstico (falsos negativos) y las personas que en un primer momento resultaron positivos sin tener la enfermedad (falsos positivos) y que ambas situaciones son el resultado directo de la sensibilidad y la especificidad de la prueba, será necesario no utilizar en los *screening* pruebas de baja sensibilidad y especificidad. Pero como en todo caso van a producirse, resulta necesario preverlo y valorar qué es más grave y genera mayor sufrimiento y tiene exigencias éticas, si los falsos positivos o los falsos negativos. En procesos como el cáncer que el error diagnóstico negativo tiene consecuencias de supervivencia claros deberá garantizarse mejor la sensibilidad de la prueba. Las pruebas en serie que nos mejoran el valor predictivo positivo por

mejorar la especificidad pueden hacer rentable el programa pero desde el punto de vista individual la pérdida de casos trae consecuencias no deseables. No importan tanto los falsos positivos que tras pruebas sucesivas van a ser descartados. La posibilidad de incrementar la sensibilidad de la prueba reduciendo los falsos negativos pueden lograrse con la realización de pruebas simultaneas en paralelo dando por positivo en el *screening* la suma de los positivos de ambas pruebas. Habrá otras situaciones en que lo poco admisible sean los falsos positivos por la gravedad de las consecuencias como puede ser la amniocentesis o la biopsia de vellosidades corionicas para el diagnóstico de enfermedad de Down, o la detección de personas infectados por el VIH; situaciones todas ellas que es necesario reflexionar antes de aplicar la detección precoz.

### LA EFECTIVIDAD DE LA PREVENCIÓN TRAS LA DETECCIÓN PRECOZ

El diagnóstico precoz no es el fin de una estrategia clínica individual de la prevención, sino el tratamiento precoz en fase asintomática para obtener un resultado final de la salud de la persona, mejor que si el diagnóstico se hubiera hecho después de la manifestación de la enfermedad o intervenir sobre el factor de riesgo antes de la aparición de los síntomas clínicos. Éste es el fin de la efectividad de la detección: obtenido un diagnóstico definitivo alcanzar con el tratamiento habitual de la patología detectada el mejor resultado de salud posible. Es obvio que si no hay tratamiento efectivo no debe de realizarse la detección precoz. El resultado debe de poder medirse, y dado que la detección se ha realizado en fase de latencia subclínica el sufrimiento, la calidad de vida, la recuperación de la actividad funcional y laboral, la supervivencia y la mortalidad, deberá tener mejores estándares que si no hubiera existido el proceso de la detección. Medir el resultado en salud es complejo tanto desde el punto de vista técnico como de la calidad social y situación de bienestar. De todas ellas la medida del pronóstico clínico es el más factible y objetivo de medir en términos de supervivencia y mortalidad.

De ellos el indicador válido de la prevención secundaria a través de la detección precoz es el descenso de la mortalidad, tanto de los grupos sometidos al cribado como de la población general en su conjunto, que incluye a las personas cribadas y a las no cribadas para medir el efecto del *screening* cuando se realiza en grupos seleccionados de riesgo de la población, con el fin de evitar sesgos en la evaluación entusiasta de los resultados de supervivencia ya que éstos pueden verse alterados por sesgos favorables hacia el *screening* por causas ajenas al propio cribado. Estos sesgos se deben: al adelanto del diagnóstico que da lugar a que la supervivencia medida en tiempo (años) desde el momento de la detección precoz hasta su desenlace, será mayor debido a que se han generado enfermos antes de tiempo con un periodo más largo de enfermedad, pero que en tiempo real el resultado final puede ser el mismo que si no se hubiera realizado el cribado; el sesgo de lento crecimiento se produce en patologías en las que el periodo de latencia es más largo y en consecuencia es mejor la evolución; se produce cuando en un primer cribado el número de casos que se detectan corresponde mayoritariamente a tumores de evolución lenta o de menor malignidad. Por el contrario, entre dos fases de cribado, podrán

surgir casos de enfermedad de rápida evolución diagnosticadas fuera de programa no considerados en el resultado del cribado; el sesgo de sobrediagnóstico puede añadir un resultado engañoso ya que se da por casos detectados, aquellos casos de estadio incipiente muchos de ellos de lento crecimiento o se contabilizan falsos positivos que nunca llegarían a evolucionar como casos clínicos. El cáncer de próstata y el colorrectal son ejemplos característicos ya que un gran número de cánceres sometidos a diagnóstico precoz no son susceptibles de evolución clínica; y finalmente el sesgo de cumplimiento del programa de screening con resultado más favorable en quienes se someten a las normas terapéuticas, estilos de vida y conductas que en sí mismo son favorables para la prevención. La consecuencia obligada es que sólo la mortalidad, no sólo de las personas que acuden a la detección precoz, sino el descenso de la mortalidad específica por edades y la general ajustada por edad es la medida fiable del resultado de un programa de cribado. La supervivencia en sí misma puede estar cargada de sesgos en la evaluación de la prevención secundaria. No obstante, la mejora de la supervivencia relativa es indicador individual que clínicamente es satisfactorio.

## LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resulta altamente complejo evaluar los resultados del beneficio de una actividad o programa de *screening*: manejo operativo de grandes grupos de población; elevados costes; largo periodo de seguimiento –como mínimo diez años–; estricta normalización terapéutica de todos los casos; seguimiento a largo plazo con medidas de indicadores complejos; estructuras de apoyo a los diagnosticados tanto falsos positivos como negativos sobre todo en patología sensible como la detección precoz del síndrome de Down y otras incurables como el cáncer o de largo seguimiento como el sida. Ello obliga a ser muy estricto en la calidad de la evaluación del resultado, con un diseño de los estudios de valoración de alto nivel de calidad, siendo obligado para valorar un resultado cierto, los estudios aleatorizados y controlados tal como se evalúa por el U.S. Preventive Services Task Force<sup>10</sup>.

El nuevo paradigma de la evidencia científica<sup>11</sup>, que surge en los 90 es simultáneo y coincidente con el desarrollo de la detección precoz y en tal sentido el nacimiento de grupos operativos para el análisis de las actividades preventivas como la *U.S. Preventive Services Task Force* en 1989, la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*, y otras específicas academias y sociedades científicas y organismos de salud pública, que no dejan lugar a la improvisación ni a propuestas empíricas de actividades preventivas, ni a tópicos de que todo es prevenible, sino a recomendaciones basadas en la evidencia que deciden la propuesta de prevención basada en el análisis de paneles de investigadores que cuentan con diseños exigentes y resultados constatados. La *Guide to clinical preventive services. Report of U.S. Preventive services Task Force* ofrece en su tercera edición (2006)<sup>10</sup> y en sus actualizaciones en su página Web <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf> las recomendaciones en el ejercicio de la detección precoz, valorando no sólo la evidencia de la reducción real de la morbilidad o de la mortalidad de las patologías prevenibles, sino también otros elementos imponderables o intangibles de evaluación cualitativa, como lo es el beneficio neto, incorpo-

rando en el análisis no sólo los costes sino los efectos adversos como el riesgo clínico de la intervención o la carga de sufrimiento innecesario que supone la aplicación de la detección precoz, tanto en falsos positivos como en falsos negativos, consiguiendo unos nuevos criterios para formular la síntesis de las recomendaciones de actividades preventivas que reproducimos en la tabla 1.

## **DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA A LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA COLECTIVO DE PREVENCIÓN SECUNDARIA**

El impulso dado a la prevención de enfermedades, acompasado en el tiempo con las bases de la evidencia científica, permite ofertar los elementos necesarios para la toma de decisiones en las actuaciones clínicas y en las de salud pública. La aplicación estricta de las recomendaciones basadas en la evidencia, no son de aplicación directa, pues si bien tienen en cuenta factores no sólo técnicos sino económicos y de evaluación de la carga de sufrimiento, el impacto global en la salud pública y la aplicación de las propuestas requieren una adaptación a las condiciones y circunstancias de los sistemas sanitarios, que en ningún caso pueden omitir las bases técnicas que se exponen en esta colaboración.

En el sistema sanitario español las actividades preventivas quedan supeditadas a los requisitos y programas que cada servicio regional de salud establezca en el ámbito de su competencia y con financiación específica distinta a la de la asistencia a la enfermedad<sup>12</sup>. Es por ello que debe considerarse en los sistemas sanitarios públicos el paso a dar desde los conocimientos científicos a la práctica clínica, ya que es en la asistencia de las personas y por lo médicos clínicos donde debe realizarse la incorporación de las prácticas preventivas (*case finding* o búsqueda de casos) reflexionando los profesionales lo que se viene haciendo, cuánto debe dejar de hacerse y cuánto otro se puede hacer en base a la evidencia de la efectividad preventiva; y también el paso desde la práctica clínica a la implantación de un programa colectivo.

En efecto, la práctica clínica preventiva considera de forma diferente las medidas a aplicar a sus "clientes", por los médicos que para quienes han de ejecutar políticas colectivas de salud. Por su parte, el médico asistencial debe valorar el riesgo potencial individual de su paciente en relación a la inocuidad o no, de manera bilateral, pactada y consentida puede actuar con medidas con riesgo de efectividad no contrastada, dentro de un marco ético, si de ello se deriva una razonable probabilidad de ayudar al paciente en recomendaciones de nivel "C" o "I" (Tabla 2). Las mismas consideraciones pueden aplicarse a los costes si son a cargo del paciente que las acepta. Sólo el médico puede valorar la carga de sufrimiento del paciente y el potencial impacto por la no realización de prácticas que además de inocuas, su recomendación a favor o en contra no están concluidas. Pero estas decisiones de dudoso beneficio no deben cargarse sobre Sistema Público.

No es el caso de la aplicación de programas de cribado colectivo en masa implantados desde la salud pública, que ha de valorar los aspectos que suponen la lejanía entre quien decide la política sanitaria y quien se beneficia, donde hay que extremar las medidas máximas de seguridad, no arriesgando si no hay beneficio neto individual, y

**Tabla 2.** Fuerza de la Recomendación de actividades preventivas (USPSTF)\*.**Los niveles de recomendación indican la evidencia de su efectividad y la magnitud del beneficio neto (beneficio menos perjuicio)**

- a. La USPSTF recomienda firmemente que los clínicos provean la actividad preventiva a los pacientes diana. La USPSTF encuentra buena evidencia de que la actividad preventiva consigue importantes resultados de salud y concluye que los beneficios superan con creces los perjuicios
- b. La USPSTF recomienda que los clínicos provean la actividad preventiva a los pacientes diana. La USPSTF encuentra suficiente evidencia de que la actividad preventiva consigue importantes resultados de salud y concluye que los beneficios superan a los perjuicios
- c. La USPSTF no hace recomendación ni a favor ni en contra de la provisión de rutina de la actividad preventiva. La USPSTF encuentra suficiente evidencia de que la actividad preventiva puede conseguir resultados en salud, pero concluye que el balance de los beneficios y perjuicios es demasiado estrecho para justificar una recomendación general.
- d. La USPSTF recomienda que no se efectúen actividades preventivas de rutina a pacientes asintomáticos. La USPSTF encuentra escasa evidencia de que la actividad preventiva es inefectiva o que los perjuicios superan los beneficios
- e. La USPSTF concluye que la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra actividades preventivas de rutina. Evidencia que la actividad, es carente de efectividad, de pobre calidad o crea conflictos, y el balance entre beneficio y perjuicio no puede ser determinado

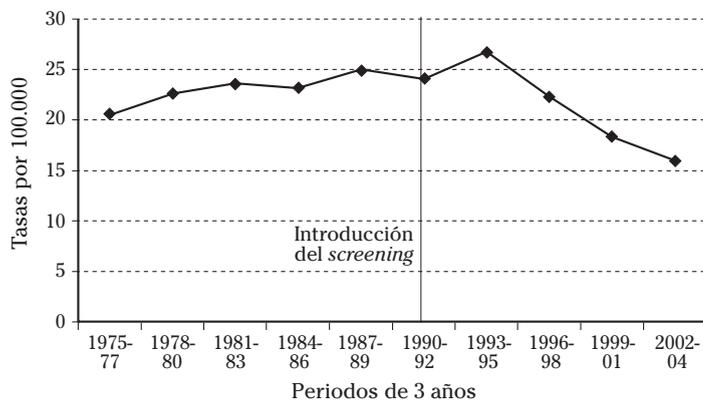
\*U.S. Preventive Services Task Force Rating: Strength of recommendations and Quality evidence.  
[www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ratings.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ratings.htm) (12/03/2007)

con una eficiente aplicación de recursos tanto de coste-efectividad, coste-utilidad y coste-oportunidad. Por otro lado el fin de un programa colectivo es el descenso de la morbilidad si se actúa sobre factores de riesgo y de la mortalidad del conjunto de la población por lo que si no se garantiza una participación mínima del 75% de la población diana, si la propuesta no tiene aceptación o viabilidad técnica de garantizar la detección y el tratamiento precoz inmediato (no más de 4 semanas entre la detección precoz y el tratamiento en el caso de tumores)<sup>13</sup> en el propio sistema asistencial no debería realizarse el programa salvo que se pretenda solamente un efecto político o de complacencia. Es por ello que prácticas preventivas ofertadas de manera individual pueden no ser aplicables colectivamente debido a la escasa efectividad de la prueba en caso de ser baja la prevalencia de la enfermedad, por la baja validez y fiabilidad de la prueba, por los riesgos que puede ocasionar o por la no aceptabilidad o cumplimiento del programa por parte de los ciudadanos. A tal efecto no deben soslayarse los costes brutos y su forma de financiación (pública o privada), debido al aumento del gasto del *screening* y el mayor de número de enfermos a tratar por aumento de la prevalencia que genera sobre todo la primera fase del *screening*.

Dadas las dificultades de aplicación de programas de detección precoz en el ámbito colectivo, no siempre los resultados son efectivos debido a los defectos en la aplicabilidad de los programas. En la prevención del cáncer de mama a través de la mamografía a partir de la edad de los 50 años de clara recomendación ("B") como programa

colectivo, se encuentra con las variabilidad de unos lugares a otros en relación al organismo que lo implanta; a veces es el mismo que lo establece el que garantiza el tratamiento de los tumores; pero a veces es distinto. Así ocurre cuando el programa lo organiza el organismo encargado de la salud pública pero debe confirmar y tratar el organismo que asume la asistencia: la seguridad social u otro régimen de aseguramiento público o privado. Otras veces son los médicos generalistas, previo pago, quienes se ocupan de la detección sin suficiente capacidad técnica y de escasa fiabilidad en el diagnóstica; otras veces son diferentes especialistas aun de la misma disciplina, radiólogos o ginecólogos sin criterios clínicos ni epidemiológicos, normalizados sin competencia ni relación con los equipos quirúrgicos y sin evaluación integrada. Salvar estas complejidades es salvar el programa y aproximarlos a aquellos estudios e intervenciones que le concedieron evidencia. Las diferencias de la efectividad de programas de prevención de contrastada evidencia científica sobre su recomendación, se deben a estas variables que corren el riesgo de desprestigiar la actividad preventiva.

La efectividad de un programa de detección poblacional se basa en el diseño con criterios epidemiológicos y de salud pública, con organización desde un único centro operativo y la disponibilidad coordinada e integrada de un equipo multidisciplinar de epidemiólogos, técnicos especializados en radiología, médicos radiólogos para el diagnóstico del cribado y para la confirmación con técnicas invasivas, cirujanos especializados, psicólogos y trabajadores sociales, interviniendo al unísono en el proceso asistencial. El programa de cáncer de mama de Navarra implantado en 1990 ha tenido en cuenta los principios que se han señalado para hacer efectiva la prevención<sup>14</sup>. El análisis efectuado por Ascunce y col.<sup>15</sup> de la mortalidad desde la implantación del Registro de Tumores en Navarra en 1970 evidencia la efectividad del Programa de Prevención que ha conseguido invertir la tendencia de la mortalidad (Fig. 3). De este modo la tasa de mortalidad por cáncer de mama ajustada a la población de Navarra ha descendido un 17,7% entre los periodos de 1995-1999 y 2000-2004. y los años



**Figura 3.** Mortalidad por cáncer de mama en Navarra. Tasas por 100.000 ajustadas por la población mundial. Población estándar europea por periodos de tres años. Todas las edades. (Fuente: Ascunce y col.<sup>15</sup>).

potenciales de vida perdidos (APVP) en los mismos periodos se han reducido en un 45,4%<sup>16</sup>.

### ¿ES EFECTIVO EL *SCREENING* DE CÁNCER DE PULMÓN?

La USPSTF en sus sucesivas ediciones revisadas de 1989,1996 y 2002<sup>10</sup> no ha recomendado el *screening* de cáncer de pulmón (“D”) concluyendo que la prueba del *screening* debe de ser excluida en exámenes periódicos de salud. Una nueva revisión del problema se realiza en el año 2004<sup>17</sup> y teniendo en cuenta los nuevos criterio de clasificación de la evidencia en la edición de la *Guía para los servicios preventivos clínicos* de la USPSTF de 2006 establece para el *screening* del cáncer de pulmón la recomendación “I”, “que utiliza un explícito proceso en el que el balance de los beneficios y perjuicios se determina exclusivamente por la calidad y magnitud de la evidencia”. La USPSTF concluye que la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra el *screening* a las personas asintomáticas para el cáncer de pulmón; tanto por tomografía computarizada de baja dosis, como por Rayos X, citología de esputo o combinación dichos test<sup>17</sup>. Tal recomendación se justifica por cuanto que aunque existe suficiente evidencia de que es posible la detección de cánceres de pulmón en estadios tempranos; sin embargo, la evidencia es pobre de que una estrategia de *screening* de cáncer de pulmón reduzca la mortalidad, y que dada la naturaleza de las técnicas invasivas de diagnóstico y el alto número de falsos positivos, existen perjuicios significativos de realizar el *screening*.

En octubre de 2006 se da conocer los resultados del estudio realizado por *The Internacional Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP)*<sup>19</sup>, estudio referido a la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de estadio I detectado por tomografía computarizada de baja dosis (LDCT) concluyendo que el *screening* anual con LDCT puede detectar cánceres curables. Dicho estudio ha tenido una inusual repercusión en los medios de comunicación de masas, como una oferta esperanzada a la opinión pública. A su vez de inmediato las reacciones del mundo científico han sido contundentes descalificando el estudio por falta de rigor metodológico, no aportando nuevas evidencias. En el mismo número de la revista científica que acoge la publicación de los resultados, el Editorial de la revista<sup>20</sup> pone en evidencia “que cada institución participante tiene sus propios criterios de reclutamiento”; que “es posible que sin considerar la biología del tumor, sesgos como tiempo de adelanto, y de sobrediagnóstico se han podido introducir en el análisis final de la mortalidad”. Al mismo tiempo los propios editores de la revista realizan una revisión de la publicación<sup>21</sup>, donde alertan que se trata de un estudio no controlado sobre *screening* anual de pacientes de alto riesgo, en el que eran detectados más cánceres en estadio temprano, resultados no sorprendentes, de los cuales muchos pueden ser curables. “Sin embargo la ausencia de grupo control es un ilimitación del estudio”; “potenciales trampas de los estudios no controlados de *screening* incluyen, el sesgo de adelanto del diagnóstico y el de sobrediagnóstico”; “también será importante si la estimada supervivencia a los 10 años de la cohorte equivaldrá a la actual supervivencia a los 10 años”.

De manera coincidente se han producido múltiples reacciones críticas a los resultados del I-ELCAP recogidas en las seleccionadas

cartas al Editor de la revista *New England Journal of Medicine*<sup>22</sup>. Entre ellas merece señalarse la de Berg del Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda, que en nombre del Comité Ejecutivo del *National Lung Screening Trial* pone en evidencia las conclusiones engañosas del I-ECALP, debido a los sesgos de adelanto de diagnóstico, de sobrediagnóstico y de lento crecimiento; la falta de grupo control para comparar los resultados; la información inadecuada sobre el estadio patológico de los tumores; sobre la de incidencia o prevalencia en el momento del *screening*; la falta de información de los tumores avanzados; la ausencia de seguimiento de la cohorte entera; la falta de información del número total de tumores detectados; la ausencia de perjuicios de las intervenciones y muertes que pueden producir las intervenciones en lesiones benignas. Concluye Berg que la afirmación del I-ELCAP de que el *screening* puede prevenir el 80% de las muertes por cáncer de pulmón “es engañosa”. Da a conocer que los resultados del estudio controlado y aleatorizado “*The National Lung Screening Trial*” estarán disponibles en el año 2009 evaluando los beneficios y perjuicios del *screening* con LDCT y radiografía de tórax del *screening* de cáncer de pulmón.

En el mismo sentido crítico de falta de solidez en los resultados, falta de rigor en el diseño y carencias de nuevas evidencias respecto al *screening* de cáncer de pulmón como se han pronunciado las editoriales del *British Medical Journal*<sup>23</sup> y comentarios en *American Journal of Roentgenology*<sup>24</sup>. Se deduce de ellos la necesidad de disponer de resultados de ensayos aleatorizados antes de recomendar el *screening* de cáncer de pulmón.

Finalmente han sido publicados en marzo de 2007 los resultados de un estudio controlado y aleatorizado<sup>25</sup> iniciado en 1998, cuyo objetivo ha sido el evaluar si el *screening* puede incrementar la frecuencia de diagnósticos y de resecciones de cáncer de pulmón, o si puede reducir el riesgo de un diagnóstico de cáncer avanzado y de la mortalidad por cáncer de pulmón. Los resultados son concluyentes: el *screening* de cáncer de pulmón incrementa el número de diagnósticos y de tratamientos, pero no reduce el riesgo de tumores avanzados ni de muerte por cáncer de pulmón. Los autores concluyen, que hasta que no haya una razonable verosimilitud que clarifique los potenciales beneficios y riesgos, no debe realizarse el *screening* de cáncer de pulmón fuera de los ensayos de investigación.

La falta en consecuencia de efectividad del cribado del cáncer de pulmón hace inviable la recomendación del *screening* a personas asintomáticas incluso a grandes fumadores o exfumadores. La propuesta contraria además de no ser científica, es socialmente criticable y éticamente reprobable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LAST JM. A Dictionary of Epidemiology, (2ª ed). New York: Oxford University Press, 1988.
2. ROSE G. La estrategia de la Medicina Preventiva. Barcelona: Ed. científicas y técnicas S.A. Masson y Salvat Ediciones, 1994.
3. WILSON JMG, JUNGNER G. Principles and practice of screening for disease. Public Health. Papers nº 34. Ginebra: World Health Organisation, 1968.
4. CEBUL RD, BECK JR. Applications in ambulatory screening and preadmission testing of adults. *Ann Intern Med* 1987; 106: 403-413.

5. JENICECK M. Epidemiología. La lógica de la medicina moderna, Barcelona: Masson S.A., 1996.
6. BERMEO B. Epidemiología Clínica aplicada a toma de decisiones. Pamplona Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Ciencias básicas; Monografía nº 1 (2ª ed), 2005.
7. FLETCHER RH. Carcinoembrionyc antigen. Ann Inter Med 1986; 104: 66-73.
8. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII, nº 155, IARC Scientific Publications, 2002. [www.iacr.com.fr](http://www.iacr.com.fr).
9. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiología clínica. Barcelona: Ediciones Consulta 1989.
10. Guide to Clinical Preventive Services. Report of the U. S. Preventive Services Task Force. 2d and 3rd ed. Virginia: Internatiomnal Medical Publishing, Inc. 2002.
11. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993; 270: 2420-2425.
12. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 63/1995, de 20 de enero sobre ordenación de las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. Madrid: BOE 1995; 35: 4538-4554.
13. Orden Foral 77/2003 de 1 de julio del Consejero de salud (Gobierno de Navarra) por el que se reordena el Programa de Prevención de cáncer de mama. Pamplona: BON 2003; 90.
14. ASCUNCE N, BARCOS A, EDERRA M, ERDOZAIN N, MURILLO A, OSA A et al. Programa de detección precoz de cáncer de mama. Resultados de proceso e indicadores de impacto (1990-2002). An Sist Sanit Navar 2004; 27: 319-333.
15. ASCUNCE ELIZAGA N, MORENO-IRIBAS C, BARCOS A, ARDANAZ A, EDERRA M, CASTILLA J et al. Changes in breast cancer mortality in Navarra (Spain) after introduction of a screening programme. J Med Screen 2007; 14: 14-20.
16. MORENO-IRIBAS C, FLORISTÁN Y, EGÚÉS N. Tendencias recientes de las principales causas de muerte en Navarra. An Sist Sanit Navar 2006; 29: 399-414.
17. HUMPHREY LL, JOHNSON M, TEUTSCH S. Lung Cancer Screening with Sputum Cytologic Examination, Chest Radiography, and Computed Tomography: An Update of the US. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004; 140: 740-753.
18. U.S. Preventive Services Task Force. Lung Cancer Screening: recommendations Statement. May 2004. Agency for Healthcare Research and Quality, RCKVILLE, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/lungcancer/lungcans.htm>
19. The international early lung cancer action program. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006, 355; 17: 1763-1771.
20. UNGER M. A Pause, progress, and reassessment in lung cancer screening. Editorial. N Engl J Med 2006, 355; 17: 1763-1771.
21. BRETT AS. CT screening for lung cancer. Journal Watch, Medicine That Matters, October 25, 2006. <http://general-medicine.jwatch.org> (31/10/2006).
22. BERG CHD, ABERLE DR. CT screening for lung cancer. Letter to Editor. N Engl J Med 2007, 356; 7: 743-744.
23. MAC MAHON PM, CHRISTIANI DC. Computed tomography screening for lung cancer. Editorial. BMJ 2007, 334: 271.
24. LEE CHI, FORMAN HP. CT screening for lung cancer: implications on social responsibility. Cometary. AJR 2007 188: 297-298.
25. BACH PB, JETT JR, PASTORINO U, TOCKMAN MS, SWENSEN SJ, BEGG CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 2007, 297, 9: 953-961.

