

Cribado de enfermedades y factores de riesgo en personas sanas

El lado oscuro de la fuerza

Andreu Segura Benedicto

Responsable del Área de Salud Pública del Institut d'Estudis de la Salut. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas sanitarios modernos tienen como propósitos principales la promoción, la protección y la restauración de la salud tanto de las personas consideradas individualmente, como de las poblaciones de las que forman parte. Estos propósitos resultan de una concepción de la salud que no es sólo, ni principalmente, la mera ausencia de enfermedad. Así pues, la salud puede mejorarse no sólo porque se evite o se retrase la aparición de enfermedades, lo que se consigue aumentando la capacidad de funcionamiento, la resistencia o simplemente la vitalidad. Y desde luego también como consecuencia del éxito de la prevención cuando ésta es posible. La restauración de la salud se refiere no sólo a la curación, uno de los fines tradicionales de la medicina¹ que, en las sociedades demográficamente envejecidas de los países desarrollados, se consigue muchas menos veces de lo que parece, debido en parte a la elevada prevalencia de las enfermedades crónicas, muchas de ellas incurables. Así pues, la restauración de la salud incluye también el alivio de las enfermedades que no podemos curar y, desde luego, los cuidados paliativos y contribuir a procurar una muerte digna, puesto que sólo -lo que no es poco- hemos conseguido vencer algunas batallas aunque siempre acabamos perdiendo la guerra contra la muerte.

La promoción y la protección de la salud son propósitos compartidos con otros sectores de la sociedad cuyas actividades influyen decisivamente en el grado de salud y de enfermedad de las poblaciones. Los determinantes ambientales y culturales de la salud siguen siendo muy importantes, de modo que si no se afrontan globalmente las actividades sanitarias ven mermado su impacto. Pero cada vez más los sistemas sanitarios ofrecen, de forma unilateral, prestaciones colectivas o individuales que pretenden mejorar la salud o prevenir la aparición y, en su caso, retardar la evolución de las enfermedades.

De las intervenciones sanitarias de promoción y protección de la salud en el ámbito global de la población se encargan los servicios de salud pública, cuya orientación es básicamente colectiva. La prevención de las enfermedades y de los riesgos para la salud que tienen su origen en el medio ambiente constituye el denominado saneamiento que, desarrollado desde el neolítico, tuvo su esplendor en el imperio romano de Augusto, a quien debemos la institucionalización de los servicios de salud pública mediante la creación de un cuerpo de funcionarios imperiales que se ocupaba de supervisar la calidad del agua de los acueductos y también de inspeccionar los alimentos a la venta en los mercados públicos². Pero no sólo la garantía de la calidad del agua, la evacuación sanitaria de

los residuos o la seguridad alimentaria conforman las actuales responsabilidades de la protección de la salud colectiva; éstas se amplían a la salubridad de las viviendas, los edificios y las ciudades, sin olvidar la seguridad viaria, por ejemplo, que constituye una de las funciones más trascendentales de los servicios sanitarios colectivos.

En el sentido más amplio del término, la protección de la salud engloba cualquier actividad que la preserve, de forma que todas las intervenciones preventivas deberían incluirse bajo este epígrafe. Sin embargo, en el lenguaje de la Medicina Preventiva, el significado de la protección se limita a las medidas colectivas como el saneamiento y, en cambio, se considera que las actividades preventivas dirigidas individualmente a las personas forman parte de la promoción de la salud. Así, resulta habitual la identificación entre la promoción de la salud y la prevención clínica³, lo que revela el carácter eminentemente médico del planteamiento.

Claro que si se consigue evitar la aparición de una enfermedad es lógico esperar un mayor grado de salud. Pero también es lógico que se pueda incrementar la salud en sentido positivo, sin que para ello resulte imprescindible haber de evitar la aparición de una enfermedad⁴.

El sentido positivo de la salud remite a la mayor capacidad funcional, a la vitalidad como pulsión existencial, sin necesidad, no obstante, de confundirla con el completo bienestar o con la felicidad absoluta, situaciones o estados que no parece realista pretender disfrutar de modo permanente. Como proponía Dubos, "La salud es un estado físico y mental razonablemente libre de dolores e incomodidad que permite funcionar el mayor tiempo posible en el entorno elegido"⁵.

Naturalmente, la perspectiva de la medicina preventiva es primordialmente clínica, lo que comporta un análisis sesgado de la salud, a pesar de que los determinantes principales de aquélla queden fuera del ámbito de la medicina, como experiencia y como conocimiento. Al identificar la prevención de las enfermedades con la promoción de la salud se depositan en la medicina, y por extensión en el sistema sanitario, expectativas excesivas y en muchos casos irracionales.

No hay duda de que anticiparse a los problemas es sensato, pero no todos los problemas pueden prevenirse y, más aún, algunos de ellos no tienen solución. Por ejemplo, la muerte o el mantenimiento indefinido de las capacidades físicas y mentales. Al pretender la eterna juventud o la inmortalidad, nos enfrentamos a espejismos y quimeras. Pero algunas de las expectativas que genera el progreso, la industria, los políticos o los mismos profesionales no son sino versiones, por cierto no muy sofisticadas, de esas fantasías.

Sólo hay que contemplar buena parte de la publicidad, sin limitarnos a la que específicamente merecen los bienes y servicios sanitarios, con sus promesas de felicidad y bienestar, o analizar las razones de muchas de las demandas de atención médica, entre las que sobresalen las ansiedades y las tristezas que son respuesta lógica a conflictos e infortunios y que probablemente resultan necesarias para poder superarlos adecuadamente, pero también el deseo de cambiar nuestra apariencia porque no nos aceptamos como somos, o el anhelo de incrementar desproporcionadamente nuestras capacidades de rendimiento físico o sexual. Demandas que la oferta de servicios sanitarios se apresta a satisfacer, si no es que las induce previamente, alentando insanas esperanzas, en el senti-

do de fraude que daba el filósofo Spinoza a la cristiana virtud. Claro que, frente a los resultados espectaculares de algunas intervenciones médicas literalmente increíbles hace apenas unos años, discernir entre vanas quimeras y buenas promesas es una ardua tarea, como ocurre últimamente con las expectativas que fomenta la aplicación médica de la genética.

Se acostumbra distinguir diversas modalidades preventivas. La denominada primaria, que pretende protegernos antes de entrar en contacto con los agentes causales que inician el proceso de enfermar. Una prevención primaria que no se limita al ámbito colectivo, sino que puede también ser el propósito de actividades proporcionadas individualmente a las personas, como la vacunación. O incluso las que se proponen disminuir el riesgo de adquirir una enfermedad mediante la detección precoz de situaciones de riesgo y su neutralización o eliminación tratándolas profilácticamente: lo que hacemos por ejemplo frente a la hipertensión arterial, las dislipemias o la osteoporosis. No obstante, la prevención de los factores de riesgo puede llevarse a cabo también en un ámbito comunitario, mediante intervenciones colectivas que faciliten los comportamientos saludables, como por ejemplo aquellos que promueven una alimentación equilibrada o una actividad física suficiente. Las intervenciones colectivas de carácter comunitario son, en general, más adecuadas para conseguir una mejor efectividad, eficiencia y equidad. Una combinación equilibrada de intervenciones colectivas e individuales parece la mejor opción para conseguir el éxito preventivo.

La prevención secundaria pretende, en cambio, mejorar el pronóstico de los afectados en las fases iniciales de la enfermedad mediante un tratamiento precoz, de modo que se hace imprescindible descubrir a los enfermos que, de ordinario, son asintomáticos, de manera que se necesita aplicar procedimientos de diagnóstico precoz. Por su parte, la prevención terciaria trata de evitar las complicaciones y las secuelas que a veces provocan las enfermedades o sus tratamientos, como ocurre cuando se administra heparina a un enfermo inmovilizado.

La importancia de la yatrogenia justifica que últimamente se haya acuñado una denominación específica, la de la prevención cuaternaria⁶, término popularizado en España por médicos de familia-atención primaria⁷ y que fue originalmente ideado por otro médico de familia, el francés Marc Jamouille, quien, mientras cursaba un máster de salud pública hace unos quince años, tuvo la ocurrencia de proponerlo para referirse a las actividades que pretenden prevenir, evitar o al menos reducir la yatrogenia, el conjunto de efectos indeseables de las actividades médicas y sanitarias que se ha convertido en uno de los principales problemas de salud de la humanidad^{8, 9}.

Cuando se toman en consideración los costes y beneficios de la prevención, es conveniente especificar de qué prevención estamos hablando. En efecto, las consecuencias de la prevención pueden ser benéficas o perjudiciales, puesto que ninguna intervención sanitaria es absolutamente inocua y todas ellas pueden originar efectos adversos que deben valorarse, aunque probablemente la modalidad preventiva a considerar con mayor cautela sea la secundaria, porque, como destaca el profesor Muir Gray¹⁰, al dirigirse a poblaciones sanas a las que se invita a participar, es inevitable que aparezcan efectos indeseables, ni que sea por la preocupación y la dependencia que provoca la práctica del diagnóstico precoz.

Otra reflexión que merece la prevención es el cambio de significado que está experimentando el concepto de enfermedad en los últimos tiempos. O, para decirlo con más propiedad, la ampliación del espectro de las situaciones susceptibles de intervención sanitaria, porque paradójicamente el progreso médico comporta un cambio de paradigma acerca de lo que entendemos y sancionamos como enfermedad o, al menos, como proceso susceptible de atención sanitaria. Efectivamente, cada vez es más cierta la frase de Aldous Huxley en el "Regreso a un mundo feliz", de 1958, seguramente escrita con ánimo provocador, según la cual la medicina ha avanzado tanto que cada vez es más raro encontrar a alguien totalmente sano. Por su parte, Archibald Cochrane apuntaba con su característica ironía de escocés instalado en el país de Gales que "es más agradecido tratar sanos que enfermos"¹¹. El cambio en el paradigma tiene el peligro de hacernos cada vez más vulnerables y dependientes.

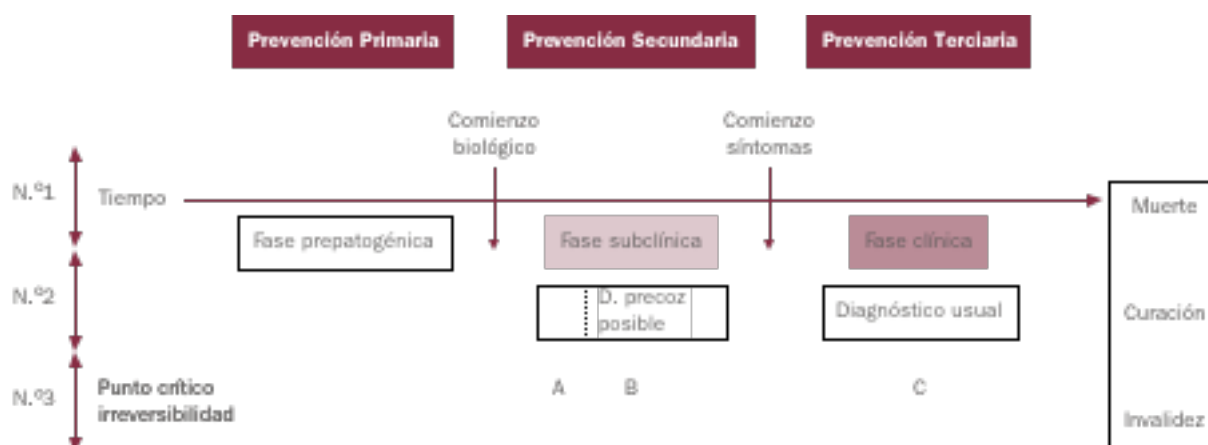
Los titulados en ciencias de la salud recibimos alguna preparación para tratar enfermos; poca, porque recibimos mucha más para abordar las enfermedades, pero prácticamente ninguna para tratar personas sanas. Por otra parte, el conocimiento que proporcionan los estudios epidemiológicos sobre los determinantes y los factores de riesgo se refiere a poblaciones y no a personas y la lógica de la población no es aplicable directamente a los pacientes individualmente considerados. Así, la estimación del riesgo de presentar una determinada enfermedad a condición de estar expuesto a un factor de riesgo determinado acostumbra calcularse a partir de la acepción frecuencial de la probabilidad, de forma que lo que hacemos es estimar las medias poblacionales y, como escribió Stephen Jay Gould en uno de sus más biográficos artículos de divulgación a propósito del primero de los cánceres que padeció, un mesotelioma abdominal, "la mediana no es el mensaje"¹².

Otra cuestión de interés es el supuesto ahorro que esperamos de la prevención, comparada con la curación o con la medicina paliativa. Aunque es cierto que en algunos casos sale más a cuenta prevenir una enfermedad que curar a los afectados, si tenemos en cuenta el impacto final en el conjunto de la población a todo lo largo de la duración de la vida humana, difícilmente la prevención puede suponer un ahorro neto, aunque sólo fuera porque al evitar que se produzca una enfermedad incrementamos la probabilidad de que aparezcan otras, lo que es casi indefectible. Una característica que aparentemente resulta paradójica y que podría denominarse la paradoja de la prevención, si no fuera porque Geoffrey Rose utilizó el término para referirse a otra situación de interés en este contexto: que las intervenciones preventivas que generan grandes beneficios a las poblaciones en su conjunto puede que sólo proporcionen pequeños beneficios, si alguno, a las personas consideradas individualmente¹³. Claro que, como él mismo también decía, todo ello no tiene por qué disuadirnos de llevar a cabo intervenciones preventivas, porque la justificación genuina de la prevención no es reducir costes sino incrementar la salud y la calidad de vida.

LA LÓGICA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

La introducción del diagnóstico precoz entre las actividades médicas se basa en el concepto de historia natural de la enfermedad, una idealización del proceso evolutivo que experimentan los enfermos y que empieza en el individuo sano, una vez entra en contacto con la causa o causas de la patología, y que se prolonga hasta la resolución de la en-

FIGURA 1. ESQUEMA DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD



fermedad, bien sea mediante la curación completa, la supervivencia con secuelas o la defunción del enfermo.

La figura 1 muestra el esquema de la historia natural y señala los distintos momentos en los que pueden aplicarse intervenciones preventivas, sean éstas de prevención primaria, secundaria o terciaria.

Mientras que las intervenciones preventivas que se llevan a cabo antes de que se inicien los cambios orgánicos que van a desencadenar la enfermedad constituyen la modalidad de la prevención primaria -que, entre paréntesis, es la que la mayoría de la gente identifica como verdadera prevención-, una vez han comenzado las alteraciones va a pasar un tiempo hasta que aparezcan los síntomas que habitualmente alertan al enfermo y le llevan a demandar atención médica. Ese intervalo es el momento en el que es posible llevar a cabo un diagnóstico precoz, siempre que existan signos detectables, bien sean lesiones incipientes, como ocurre en el caso del carcinoma de cuello uterino o en el del cáncer de mama, bien cambios en los parámetros bioquímicos en cualquiera de los líquidos orgánicos -sangre, plasma, orina, saliva, lágrimas, etc.-, como ocurre en el caso de la idiocia fenilpirúvica, o alteraciones en la exploración física, como sería el caso de disminuciones sensoriales, luxación congénita de la cadera u otras.

Naturalmente, cuanto mayor sea el intervalo entre la aparición de signos detectables y la fase de estado de la enfermedad, más oportunidades para llevar a cabo una detección precoz que permita iniciar el tratamiento temprano, que es la auténtica intervención preventiva. Aunque a menudo se identifica la prevención secundaria con el diagnóstico precoz, éste es únicamente el instrumento imprescindible que permite distinguir a aquellas personas que van a ser objeto del tratamiento precoz, sin la aplicación del cual no se lleva a cabo prevención alguna.

Sin embargo, y dado que el propósito de la prevención secundaria no es la reducción de la incidencia de las enfermedades sino la mejora del pronóstico, sea mediante la curación o bien limitando la gravedad y las complicaciones -reduciendo o postergando la mortalidad-, el adelanto del tratamiento tiene que comportar una mejora neta respecto del que se proporciona en la fase clínica de la enfermedad. Y no es suficiente con la mera

prolongación de la supervivencia, puesto que una parte del alargamiento es ficticio, un artefacto denominado en la jerga epidemiológica "tiempo anticipado", en inglés *lead time*, el período durante el cual sabemos gracias a la detección precoz que existe una enfermedad porque la hemos hecho aflorar antes de tiempo. Es decir, si hubiéramos dejado evolucionar espontáneamente la situación, los signos y síntomas que la ponen de manifiesto hubieran aparecido después.

La anticipación de la presentación de la enfermedad o, si se prefiere, su reconocimiento precoz, provoca indefectiblemente dos tipos de consecuencias. Unas son negativas, puesto que una persona que hasta ese momento se consideraba sana y vivía y actuaba como tal se convierte en enferma. Y se trata de una experiencia real. Las segundas son potencialmente positivas, porque al reconocer con antelación la existencia de la enfermedad podemos instaurar un tratamiento precoz que resulte más eficaz. Es importante notar que estamos confrontando una situación real -el reconocimiento de que padecemos una enfermedad- con una posibilidad de afrontarla en mejores condiciones. Es decir, que para obtener un saldo neto positivo para el paciente, la administración del tratamiento ha de ser, en la práctica, realmente benéfica.

Otro aspecto a tener en cuenta es el de la variabilidad de la historia natural de una enfermedad entre las personas afectadas, lo que Lillienfeld llamaba el espectro de la enfermedad. La evolución de una misma enfermedad puede ser naturalmente muy distinta, desde los casos más leves a los más graves. Un argumento más para distinguir el impacto individual del colectivo.

El diagnóstico y el tratamiento precoz son ideas genuinamente médicas, es decir, parten de una concepción de la salud y la enfermedad esencialmente patogénica. No en vano el desarrollo de la medicina se ha producido más como respuesta a la enfermedad que como un programa de mejora de la salud, en el sentido positivo del término, incluso más que para mantenerla y prevenir la enfermedad, iniciativas que históricamente han correspondido a otros sectores de la sociedad. De hecho, los determinantes principales de la salud de la población siguen siendo ajenos a la actividad sanitaria entendida en sentido estricto. Así, por ejemplo, la nutrición de la comunidad, el grado de instrucción educativa o el saneamiento en sus múltiples dimensiones, aspectos directamente relacionados con la riqueza de las comunidades y, sobre todo, con su justa distribución.

Pero ocurre que tanto la detección como la intervención precoz pueden aplicarse en otras circunstancias que no son únicamente la fase preclínica de la enfermedad, una vez se ha iniciado el proceso que evolucionará hasta el desarrollo pleno de la patología, sino antes, aunque nunca llegue a iniciarse el proceso patológico. Así, son susceptibles de detección precoz situaciones y circunstancias que en rigor no son enfermedades, sino simplemente factores de riesgo. La distinción entre una y otra situación es crucial debido a la trascendencia que tiene afrontarlos de una manera o de otra tanto para los sistemas sanitarios como para los pacientes y la población.

Mientras que una enfermedad implica limitaciones reales y presentes, un factor de riesgo supone la eventualidad de la presentación de la enfermedad en el futuro. El concepto mismo de factor de riesgo resulta algo elusivo. Se entiende como una variable asociada a una mayor probabilidad de presentar una enfermedad. Parece que fue Avicena en

su célebre “Canon de la Medicina” quien lo empleó por primera vez¹⁴, si bien ha hecho fortuna bajo esta denominación debido a su utilización por parte de Thomas Dawber^{15, 16} en relación con el estudio de Framingham.

Según el diccionario de Epidemiología, un factor de riesgo es “un aspecto del comportamiento personal o estilo de vida, una exposición ambiental o una característica congénita o heredada que, en base al conocimiento científico, se sabe asociada a condiciones relevantes de la salud; un atributo o exposición asociada a una probabilidad más elevada de presentar un efecto específico como la incidencia de una enfermedad. No necesariamente un factor causal: puede ser un marcador de riesgo(...). Las ambigüedades conceptuales, la incertidumbre inherente y los distintos aunque legítimos significados que se le dan según las diferentes culturas, incluso en una misma sociedad, deben tenerse muy en cuenta al objeto de evitar la medicalización de la vida y la yatrogenia”¹⁷, un peligro advertido ya hace algunos años en España¹⁸.

La mayoría de las personas que presentan unas cifras de tensión arterial por encima de las que se establecen como normales no sufren ninguna limitación, molestia o sufrimiento como consecuencia de ello. Simplemente tienen una probabilidad más elevada de padecer una enfermedad atribuible a la influencia de la hipertensión arterial, como por ejemplo un accidente cerebral vascular o un infarto de miocardio, lo que no supone forzosamente que lo lleguen a padecer en el futuro. Y lo que es más notable, bastantes de las personas afectadas por un accidente vascular cerebral o por un infarto de miocardio no son hipertensas.

Así pues, si nos enfrentamos de igual modo a las enfermedades y a los factores de riesgo, como si la diferencia fuera sólo de grado, cometemos un grave error. Potencia y acto son situaciones diferentes, como nos enseñaron los escolásticos. Pero no se trata sólo de un asunto terminológico, porque si frente a una limitación real está justificada una intervención más radical y potencialmente peligrosa, cuando lo que estamos tratando es una mera probabilidad de presentación, por muy elevada que sea, mucha precaución es poca.

Algo similar ocurre con la hipercolesterolemia, porque una concentración de colesterol sérico por encima de la que convencionalmente se ha establecido como normal no implica ningún padecimiento ni limitación presente, más allá de que la persona afectada se sienta considerada como enferma, lo que es fácil que ocurra si el sistema sanitario la trata como tal.

Esto es algo que acontece con frecuencia, como podemos comprobar al repasar las publicaciones estadísticas de las administraciones sanitarias que a menudo califican como enfermedades crónicas la hipertensión o la hipercolesterolemia. Incluso las encuestas de salud que, al preguntar al entrevistado si padece alguna enfermedad, a menudo le leen una lista en la que se incluye el colesterol (*sic*) y la hipertensión. O al contemplar la publicidad de algunos alimentos de los que se denominan ahora funcionales que, sin recato alguno, tachan de irresponsables a aquellas personas que descuidan el control del colesterol sérico, con lo fácil que es rebajarlo consumiendo sus productos.

Otro tanto ocurre con la osteoporosis, un factor de riesgo de fracturas óseas. Tanto en uno como en otro caso conviene destacar la carencia de menoscabo en las funciones fi-

siológicas de los individuos expuestos, una característica que a efectos publicitarios es aviesa, de forma que frente a tal malignidad está justificada la indicación de consumir alimentos a los que se han añadido fitosteroles, o cuando califica a la osteoporosis como enfermedad silenciosa y traidora que debe diagnosticarse y tratarse o prevenirse sin dilación.

Naturalmente, conseguir la reducción a la exposición de los factores de riesgo mencionados es una oportunidad para conseguir la disminución de la incidencia de las enfermedades atribuibles en la población, siempre que se trate de factores que contribuyen realmente al aumento de la ocurrencia, como supo ver correctamente Geoffrey Rose. De esta manera, una población con menor proporción de hipertensos, de dislipémicos o de osteoporóticos presentará unas incidencias más bajas de enfermedades vasculares o de fracturas óseas respectivamente. Sin embargo, el beneficio individual que obtendrá una persona afectada de cualquiera de ellos puede ser mucho menor. De hecho, en muchos casos no obtendrá ningún beneficio. De ahí que se deba descontar, en el debe de los efectos adversos, la preocupación exagerada o incluso el miedo que suscitan anuncios como los citados.

LOS INSTRUMENTOS

Hemos visto que la prevención secundaria consiste en el tratamiento temprano de una enfermedad, lo que fue inicialmente el propósito de los cribados, que también se emplean con la finalidad de disminuir los factores de riesgo a los que está expuesta una persona antes incluso que comience a desarrollar patología alguna. En este caso estamos hablando de prevención primaria y no secundaria. Sin embargo, en ambas situaciones utilizamos el procedimiento de la detección precoz para identificar a las personas sobre las que intervenir preventivamente. La detección precoz no es, pues, patrimonio de la prevención secundaria.

La detección precoz puede llevarse a cabo de distintas maneras, según que nuestro objetivo sea la población en su conjunto, algún grupo seleccionado de ella o simplemente los pacientes que son atendidos en las consultas por cualquier motivo.

Reconocer alguna característica de interés en un conjunto en el que se presentan muchas otras características es lo que en español denominamos cribado, tamizado o escrutinio, palabras que se corresponden con el concepto inglés de *screening* que se ha hecho familiar entre nosotros. La palabra inglesa *screen* es polisémica. La primera acepción que consta en el Webster's es separación y se aplica a los biombos o a los tabiques que, sin llegar al techo, delimitan espacios dentro de los edificios. También significa pantalla y, además, cedazo o tamiz y, en una acepción menos corriente, escrutinio. Así pues, los términos correspondientes en castellano de *screening* serían cribado, tamizado o escrutinio. Cribado, del latín *cribrum*, significa pasar por la criba o el cedazo; lo mismo que tamizar. Escrutinio es la acción de escrutar, indagar a fondo u observar minuciosamente para detectar aquello que nos interesa. Tal vez la amplia difusión de la palabra tenga que ver con la práctica, afortunadamente abandonada, de las exploraciones radioscópicas en busca de lesiones tuberculosas en los tiempos en los que la prevalencia de tuberculosis

pulmonar era muy elevada y cuando, además, no se conocían o no se valoraban suficientemente los efectos indeseables de la irradiación.

Cuando el objetivo es la población o algún grupo determinado de ella, con independencia de que se trate de usuarios de los servicios sanitarios, estamos hablando de cribado poblacional, mientras que si nos limitamos a los pacientes que se visitan en la consulta por cualquier motivo y aprovechamos la circunstancia para ofrecerles una exploración que nos revele si padece una enfermedad subclínica o está expuesto a un factor de riesgo, hablamos de cribado oportunista o más precisamente de búsqueda de casos.

Los programas que utilizan cribados dirigidos al ámbito de la población requieren de un desarrollo organizativo complejo. El sistema sanitario debe disponer de información que le permita convocar a las personas de la población diana y con el censo evaluar su cobertura. De esta forma se puede constatar si se producen desigualdades de acceso a las pruebas, ya sean de carácter social, económico o cultural. Y lo que es más importante, ver de reducir las mediante intervenciones específicamente dirigidas a ese propósito.

En cambio, las actividades de búsqueda de casos o de cribado oportunista no se pueden beneficiar de esta posibilidad porque sólo se prescriben a los usuarios de los servicios, que, en muchos casos, no son los que más beneficios pueden obtener. Es ésta una situación bien conocida en el caso de la prevención secundaria del cáncer de cuello de útero que ha provocado que, durante muchos años, la frecuencia del cáncer de cuello de útero se mantuviera constante, a pesar de conseguir disminuir la mortalidad por esa causa. Así, por ejemplo, el impacto de la detección precoz del cáncer de cuello uterino en Inglaterra y Gales no fue particularmente positivo hasta que el programa se modificó, pasando al ámbito poblacional y siendo objeto de una rigurosa supervisión¹⁹. La orientación poblacional puede reducir las desigualdades en el acceso, lo que se ha conseguido en Canadá disminuyendo las diferencias de clase social²⁰. En cambio, en España, la mayoría de programas de prevención secundaria son oportunistas, lo que comporta la persistencia de inequidades e ineficiencias²¹ y, debido a la falta de evaluación de la calidad, probablemente incrementa la yatrogenia.

Hay que notar finalmente que en muchos casos tal oferta no es explícita y el médico decide, sin consultar con el paciente, tomarle la tensión, prescribirle unos análisis, una densitometría o una mamografía.

Ya en 1968, Wilson y Junger publicaron los requisitos que debían respetar las pruebas de detección precoz²² que, en términos generales, siguen siendo vigentes, aun cuando se haya propuesto alguna adaptación, pensando sobre todo en la previsible generalización de los cribados como consecuencia del auge de la genética médica²³, como muestra la tabla 1.

En cualquier caso conviene destacar que en cuanto al problema susceptible, éste debe ser importante para la población, debe conocerse suficientemente la historia natural y deben ser fácilmente detectables las etapas latentes; en cuanto a la prueba de detección, debe ser válida y reproducible, aceptable para la población y aplicable de forma continuada; en cuanto al tratamiento, además de ser efectivo, debe resultar aceptable para los pacientes y hay que disponer de recursos que garanticen la aplicación oportuna del diagnóstico y la terapéutica y, en cuanto al coste (incluidos los de la detección, los de la confirmación en los sospechosos y el tratamiento pertinente), debe ser proporcionado y equilibrado.

TABLA 1. **REQUISITOS EXIGIBLES A LOS PROGRAMAS DE CRIBADO**

Wilson y Jungner, 1968	Crossroads, 1999
<p><i>Conocimiento de la enfermedad</i> Debe ser un problema importante Las etapas latentes o la sintomatología inicial deben ser detectables La historia natural de la condición, incluyendo el desarrollo desde la fase de latencia a la de las manifestaciones debe comprenderse suficientemente</p>	<p><i>Conocimiento de la población y la enfermedad</i> La carga de la enfermedad diana debe ser importante La población diana o en riesgo deber ser identificable La población en riesgo en fase latente o preclínica debe ser considerable La historia natural (desde la susceptibilidad a los precursores a las fases iniciales y avanzadas de la enfermedad) debe comprenderse suficientemente</p>
<p><i>Conocimiento de la prueba</i> La prueba o examen debe ser válida y reproducible La prueba es aceptable para la población El proceso de búsqueda de casos debe ser continuo y no único</p>	<p><i>Factibilidad de los procedimientos del cribado</i> La prueba o examen debe ser válida y reproducible El conjunto de procedimientos es aceptable para la población El cribado debe ser un proceso continuo y todos los procedimientos coordinados</p>
<p><i>Tratamiento de la enfermedad</i> Aceptable para los pacientes diagnosticados Disponibilidad de recursos para el diagnóstico y tratamiento Acuerdo sobre el tratamiento de los pacientes</p>	<p><i>Intervenciones y seguimiento</i> Beneficio neto comprobado (físico, psíquico y social) Disponibilidad de recursos para una adecuada supervisión, prevención, tratamiento, educación, asesoramiento y apoyo social Consenso sobre la gestión de las intervenciones de las personas con resultados positivos</p>
<p><i>Consideraciones económicas</i> El coste de la detección (incluido el del diagnóstico y tratamiento de los positivos) debe ser equilibrado en relación con el conjunto del gasto sanitario</p>	<p><i>Aspectos sociales y sanitarios</i> Los costes deben ser equilibrados en términos económicos, psicológicos, sociales y médicos y del gasto sanitario total Los servicios de cribado adecuados deben ser accesibles para toda la población sin que haya efectos adversos para los que no participan Los procedimientos deben respetar adecuadamente la confidencialidad y deben tomarse precauciones para participantes y no participantes</p>

*Los aspectos éticos, legales y psicosociales deben considerarse en todas las dimensiones. El contexto en el que se incluye el cribado es el del reconocimiento de los derechos humanos fundamentales.

LAS APLICACIONES

Una de las aplicaciones más positivas de los cribados es la dedicada a la prevención de los contagios de infecciones en los programas de donación de sangre y órganos. Aunque la detección de sangre contaminada por cualquier microorganismo patógeno no implica directamente mejora alguna para el donante portador, reduce extraordinariamente el riesgo de infección en el receptor, lo que, entre paréntesis, no debería alentar las transfusiones innecesarias, puesto que hasta que no se conoció la existencia del virus de la inmunodeficiencia

ciencia humana (VIH) y sobre todo hasta que no se dispuso de marcadores inmunológicos que lo detectaran, era materialmente imposible prevenir el contagio mediante el cribado, una situación que podría repetirse en el caso de que emergieran nuevos patógenos.

Los programas de prevención secundaria que concitan una valoración mayoritariamente positiva son, sobre todo, los de algunos cánceres, entre los que destacan los de cuello de útero y de mama. En cuanto al cáncer de colon y recto, a pesar de que disponemos de pruebas de detección válidas y reproducibles, como la determinación de sangre oculta en heces o la colonoscopia -directa y virtual- la cobertura alcanzada acostumbra ser baja. El problema, si nos limitamos a la sangre oculta, tal vez se deba a los reparos que puede suscitar la manipulación de las heces o, más probablemente, al temor de que un resultado positivo conduzca a la práctica de la colonoscopia con las molestias que comporta y las complicaciones a las que se expone. Reparos que, en ausencia de señales que nos adviertan de un peligro, pueden resultar disuasorios.

Algunos cribados particularmente simples siguen siendo de gran utilidad, como ocurre con las exploraciones de la agudeza visual en niños o en ancianos, aunque a menudo son los problemas de rendimiento escolar los que ponen de manifiesto las deficiencias sensoriales.

Otros programas de amplia utilización son los de la prevención secundaria de trastornos metabólicos congénitos, entre los que destaca la tirosinuria y la fenilcetonuria²⁴. El tratamiento de la fenilcetonuria sigue planteando problemas, ya que una dieta absolutamente libre de fenilalanina no es fácil de proporcionar y, además, al tratarse de un aminoácido esencial requiere un riguroso control. Ello plantea de nuevo la conveniencia de la evaluación continuada de la efectividad.

El diagnóstico prenatal es también un ámbito de aplicación, desarrollado inicialmente para detectar fetos afectados de trisomía 21. En este caso, un requisito básico es que la madre esté decidida a abortar si el resultado es positivo. De otro modo los potenciales efectos adversos de la exploración pierden buena parte de su justificación.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que las intervenciones de diagnóstico y tratamiento precoz que cuentan con suficientes pruebas de su eficacia y que pueden consultarse en las distintas bases de datos que mantienen y actualizan instituciones como el mencionado US Task Force²⁵, en donde pueden obtenerse las relaciones de cribados que cuentan con pruebas convincentes de su eficacia, particularmente las que corresponden a la denominada "evidencia" de clase A, que es la que proporcionan los ensayos controlados aleatorios y los metanálisis de series de ensayos, a pesar de que los estudios experimentales, y sobre todo los análisis globales de series de ellos, pueden estar expuestos a importantes sesgos, algunos de los cuales tienen más que ver con la intención de conseguir una justificación de la intervención, más a modo de coartada que de explicación²⁶. Y esto sin olvidar que la comprobación experimental de la eficacia de una intervención no garantiza la efectividad de su aplicación en la práctica.

LAS LIMITACIONES

Precisamente una de las mayores limitaciones prácticas de las pruebas de cribado es que, a pesar de haber superado las pruebas experimentales de eficacia, su aplicación en

la práctica requiere de unas circunstancias favorables y, todavía más, de una supervisión y evaluación persistentes. Es lo que veíamos al considerar el caso del cáncer de mama. Está claro que no todos los programas de prevención secundaria de cáncer de mama funcionan igual de bien. Al respecto es muy ilustrativa la afirmación de sir J. Muir Gray cuando explica cómo se decidió llevar adelante el programa en Inglaterra, inspirado en la experiencia sueca¹⁰.

Tanto Muir Gray como otros especialistas de prestigio insisten en las potenciales consecuencias negativas de los cribados. Net Calonge, el actual director del célebre grupo de expertos "US Task Force on Preventive Medicine", señalaba en su aportación a la primera conferencia española sobre promoción de la salud y prevención de la enfermedad²⁷ que al aplicar una prueba de cribado pueden pasar cinco cosas y que cuatro de ellas no son buenas. Y esto sin contar los efectos adversos atribuibles a la prueba misma del cribado que, en general, acostumbra ser muy segura pero que, como ocurre con la mamografía, supone cierto grado de irradiación. En efecto, puede darse un resultado falso negativo, que genera una tranquilidad injustificada y favorece el retraso del diagnóstico, y un falso positivo, lo que comporta una confirmación innecesaria y potencialmente peligrosa y a menudo provoca el llamado efecto etiqueta²⁸. En este sentido cabe resaltar las posibles consecuencias de los resultados falsos positivos en términos de consumo de recursos y de iatrogenia a la que se exponen las participantes en los programas de prevención secundaria a lo largo de su vida^{29, 30}. También puede ocurrir que la detección no conlleve ningún beneficio relevante y sólo se distraigan recursos necesarios para otras intervenciones más pertinentes. Pero la consecuencia más temible es el sobrediagnóstico: cuando el resultado es un verdadero positivo pero irrelevante clínicamente, de manera que el tratamiento precoz es innecesario. Es decir, se trata de alteraciones que no hubieran provocado problemas al paciente si hubieran seguido su curso natural, pero que al ser reveladas por el cribado exigen una intervención. Una situación que no se debe a un error diagnóstico sino al comportamiento fisiopatológico y que es particularmente frecuente en el caso del cáncer de próstata que, siendo la causa de la muerte de un 4% de los varones norteamericanos, se encuentra en el 50 al 80% de las autopsias. Y también ocurre en el cáncer de mama, en el que se estima que el sobrediagnóstico supera el 10% de los casos objeto de tratamiento³¹.

Si bien el saldo neto de la prevención secundaria del cáncer de mama es positivo en el conjunto de la población³², todas las personas tratadas se exponen a los efectos adversos, en ningún caso despreciables, y algunas de ellas sólo padecen cánceres latentes, de forma que no obtendrán ningún beneficio. Llama pues la atención el poco interés que suscitan los efectos negativos de la prevención como denuncia Soledad Márquez³³ en el Informe SESPAS 2008.

La utilización del cribado de factores de riesgo es cada vez más frecuente, en general de forma oportunista. En este sentido puede distinguirse entre la determinación de la tensión arterial, una medición muy común en la consulta diaria, y la búsqueda de casos de hipercolesterolemia. Aunque ambas situaciones se enfrentan a problemas de validez en la determinación de la medida, los beneficios del control clínico de la hipertensión arterial probablemente sean superiores a los del control del colesterol sérico, si bien en ambos casos y también en el del control de la osteoporosis el riesgo de medicalización es obvio³⁴.

Maccacaro³⁵ y McKeown³⁶ advertían hace ya unos años del incremento de la dependencia clínica que suponen los cribados en perjuicio de las intervenciones globales sobre los determinantes sociales de la enfermedad. La medicalización implica una disminución de la autonomía, que interfiere con algunas definiciones de salud y con la emancipación ("*empowerment*") de la población que estableció la carta de Ottawa. Estamos, pues, frente a un potencial conflicto entre principios éticos. De un lado el de beneficencia y de otro el de autonomía. Un conflicto que merece un debate especial³⁷.

CONSIDERACIONES ÉTICAS³⁸

Respetar el principio de beneficencia supone, más allá de seleccionar aquellos cribados que han demostrado su eficacia, una evaluación sistemática de la efectividad, que puede variar en el tiempo como consecuencia de los cambios en la cobertura, los recursos sanitarios y la validez de las pruebas utilizadas. Y, desde luego, garantizar que el diagnóstico definitivo y el tratamiento precoz se llevan a cabo sin dilaciones. Sin embargo, no sólo debe plantearse respecto de las personas a las que individualmente se ofrecen los cribados. El bien público justifica la práctica de cribados cuyo propósito fundamental sea proteger a terceros, como ocurre con las pruebas que se practican a las donaciones de sangre, plasma y órganos.

Una mención particular merecen los cribados que detectan marcadores genéticos de susceptibilidad, dado que la eventual beneficencia está lejos de haberse probado, como señala el análisis de la hemocromatosis³⁹, aunque las posibilidades que se abren son enormes⁴⁰. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la variabilidad misma de los componentes genéticos de muchas enfermedades limita la capacidad predictiva de muchas pruebas, incrementada gracias a la irregular expresividad y a la incompleta penetrancia. Entre las eventuales consecuencias negativas no son las menores la posible discriminación o la violación de la confidencialidad en beneficio de terceros, de forma que es exigible una garantía superior de seguridad y controles estrictos de su práctica, así como establecer claramente la validez y los beneficios de las pruebas antes de su generalización⁴¹.

Desde el punto de vista de la salud pública, la insistencia en diseñar actividades de cribado cuando es factible la prevención primaria pone de manifiesto una de las características más relevantes de las sociedades consumistas. En efecto, el cáncer de pulmón, por ejemplo, se puede prevenir dejando de fumar en muchos casos. Sin embargo, los investigadores insisten en encontrar una prueba de cribado que permita seleccionar los casos incipientes para obtener mejores resultados terapéuticos⁴². Por otro lado, se intenta averiguar si existe algún marcador genético de susceptibilidad que permita focalizar las intervenciones en las poblaciones de mayor riesgo. Son sofisticados planteamientos que bandean los efectos negativos del tabaco para la salud, sea provocando la aparición de otros cánceres o, sobre todo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La determinación de la susceptibilidad genética se ha propuesto también como elemento coadyuvante en planteamientos poblacionales dirigidos a problemas de salud de causa básicamente ambiental⁴³.

En cuanto al principio de justicia, destaca la importancia de la equidad, tanto en lo que se refiere al acceso como a la calidad de las intervenciones y los resultados obtenidos. En ocasiones la probabilidad de padecer una enfermedad subclínica o de estar expuesto a un determinado factor de riesgo va asociada a determinantes sociales, culturales y económicos, de manera que la adhesión a las ofertas de cribado resulta desproporcionada en favor de quienes tienen un riesgo menor, de forma parecida a lo que Tudor Hart⁴⁴ definiera como la ley de cuidados inversos. Ésta es una situación que ha sido descrita particularmente en el caso de los cribados de cáncer de cérvix⁴⁵ y de mama⁴⁶ y que en nuestro país se ha estudiado también en poblaciones de inmigrantes⁴⁷. Conseguir una participación adecuada de la población requiere desarrollar procedimientos intensivos de captación, como ocurre en el cribado de cáncer colorrectal⁴⁸.

La evaluación del impacto de los cribados y, en general, de las actividades preventivas, es una responsabilidad sanitaria de primera magnitud que raramente se lleva a cabo con la amplitud y continuidad necesarias, sobre todo en el caso de los cribados incluidos en la práctica clínica y, particularmente, en relación con las consecuencias que comporta para el funcionamiento del sistema sanitario. La determinación de la efectividad debiera ser, pues, rutinaria, del mismo modo que la determinación de los eventuales efectos adversos, para adaptar y corregir, si fuera el caso, las políticas vigentes. Así pues, las administraciones sanitarias deberían ampliar y desarrollar las actividades de evaluación.

Seguramente sería útil una regulación explícita, similar a la que afecta a los medicamentos, que requiriera una autorización formal de nuevos cribados y la actualización de las indicaciones de los actuales para su mantenimiento en el catálogo de prestaciones, de acuerdo con pruebas suficientes de su eficacia, efectividad, seguridad, aceptación, rendimiento y eficiencia. Una iniciativa que es más perentoria si cabe en el caso de los cribados genéticos.

Las implicaciones éticas afectan tanto a las personas como a las poblaciones. La incorporación efectiva del principio de precaución, junto a la garantía de beneficencia, probablemente se beneficiaría de la incorporación de comités o comisiones de bioética que valoraran la equidad y, en general, la eficiencia social para respetar el principio de justicia. Así pues, cualquier actividad de cribado debería contar con un análisis de los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia para ser incluida entre los servicios financiados públicamente.

La aplicación del principio ético de autonomía y la conveniencia de conseguir la emancipación de las personas, es decir, que la población sea soberana en el control de los determinantes de su propia salud, justifica la recomendación de explorar nuevas posibilidades de participación efectiva de la población en el establecimiento de prioridades preventivas y en la valoración del impacto de tales intervenciones.

Incluso se puede plantear el establecimiento de un nuevo contrato social entre el sistema sanitario y la sociedad. El convenio tácito que está vigente entre la medicina y la sociedad se construyó en circunstancias bien distintas de las actuales. De ahí que cuando las condiciones básicas se han modificado, de manera que la actuación médica no se limita a los padecimientos y las limitaciones reales y presentes, se hace necesario especificar las responsabilidades y compromisos respectivos de la nueva situación.

La implicación responsable de la población es muy conveniente y, aunque requerir un consentimiento informado -no de forma burocrática- y favorecer la toma compartida de decisiones son plausibles, en el sentido semántico del término, es decir, merecedoras de aplauso, tales iniciativas se enfrentan a serios obstáculos.

Entre ellos destaca la atracción que sanitarios y legos experimentan frente a expectativas irracionales, pero también debe tenerse en cuenta la complejidad de la lógica bayesiana en la que se basa la racionalidad de la detección precoz, particularmente cuando el valor predictivo positivo de una prueba de cribado depende, además de la sensibilidad y de la especificidad de la medida, de la probabilidad de que se dé en la población en la que se aplica el acontecimiento o el proceso que pretendemos descubrir. Es esta una característica que a menudo contradice la intuición, por lo que incluso en el ámbito profesional son comunes las confusiones y las interpretaciones erróneas. De ahí, también, la conveniencia de mejorar la formación de los profesionales sanitarios en estas cuestiones.

En este sentido puede ser ilustrativo el siguiente diálogo entre un epidemiólogo salubrista y un eminente urólogo. Dice el urólogo: "A tu edad, deberías hacerte una PSA de control". Responde el epidemiólogo: "Me parece preferible, aunque no me haga ninguna gracia, morir de un cáncer de próstata real a padecer toda la vida impotencia o incontinencia como consecuencia del tratamiento precoz de un cáncer de próstata silente".

La prevención, sobre todo la denominada secundaria, es un arma de doble filo. El sobrediagnóstico es una de las más torticeras consecuencias que puede ocasionar. Y, como si se tratara de la cruz de una moneda, no se puede separar de la cara. Algo así como lo que nos cuenta la saga de la Guerra de las Galaxias y que las viejas religiones advierten desde hace milenios: el lado oscuro de la fuerza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Callahan D (ed). *Los fines de la medicina (Hasting Report)*. Barcelona: Fundación Grifols, 2004.
2. Malissard A. *Los romanos y el agua*. 2ª edición revisada. Barcelona: Herder, 2001; 264-72.
3. Salleras L. Medicina clínica preventiva: el futuro de la prevención. *Med Clin (Barc)* 1994; 102(Supl 1): 5-12.
4. Antonovsky A. The salutogenic model as a theory to guide health promotion. *Health Promotion Int* 1996; 11: 11-8.
5. Dubos R. *Man, medicine and environment*. London: Penguin Books, 1970.
6. Gofrit ON, Shemer J, Leivovici D, et al. Quaternary prevention : a new look at an old challenge. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 498-500.
7. Gervas J. Moderación en la actividad médica preventiva y curativa. Cuatro ejemplos de necesidad de prevención cuaternaria en España. *Gac Sanit* 2006; 20 (Supl1): 127-34.
8. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To err is human. Building a safer health system*. Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press, 1999.
9. Starfield B. Is the US health system the best in the world? *JAMA* 2000; 284:483-5.
10. Muir Gray JA, Patnick J, Blanks R. Maximising benefit and minimising harm of screening. *BMJ* 2008; 336: 480-3.

11. Cochrane AL. The widening horizon of preventive medicine. *R Soc Health* 1955; 152-3.
12. Gould SJ. The median isn't the message. http://www.cancerguide.org/median_not_msg.html (accedido el 2 de mayo de 2008).
13. Rose G. *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992.
14. Goodman LE. *Islamic Humanism*. Oxford: Oxford University Press, 2003; 155.
15. Dawber TR, Kannel WB. Susceptibility to coronary heart disease. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1961; 30: 671-6.
16. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revostkie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease- six years follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
17. Porta M (ed). *A dictionary of epidemiology*. 5th edition. New York: Oxford University Press, 2008; 218-9.
18. Miguel F. Factores de riesgo: una nada inocente ambigüedad en el corazón de la medicina actual. *Aten Primaria* 1998; 22: 585-95.
19. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904-8.
20. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ* 2007; 177: 484-7.
21. Puig LM, Castellsagué X, Torné A, Sanjosé S, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the Afrodita Study: a population based survey in Spain. *J Lower Genital Tract Disease* 2008; 12: 82-9.
22. Wilson JMG, Junger G. The principles and practice of screening for disease. Public Health Papers:WHO n°34, 1968.
23. Goel V for Crossroad 99 Group. Appraising organised programs for testing for genetic susceptibility to cancer. *BMJ* 2001; 322: 1174-8.
24. Dulin E, Espada M, Eguileor I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin* 2006; 4: 61-5.
25. US Preventive Task Force. Guide to Clinical preventive Services, 2nd ed. <http://www.ahrq.gov/clinic/pocketgd.htm> (accedido en septiembre 2005).
26. García Miguel F. Intervención en el seminario sobre Prevención en la práctica clínica. Fundación Ciencias de la Salud. Madrid, junio de 2008 (en prensa).
27. 1ª Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.
28. Brian R, Sackett DL, Wayne D, Gibson E, Johnson AL. Increased absenteeism from work after detection and labeling of hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 299: 741-4.
29. Castells X, Molins E, Macià FJ. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening program. *Epidemiol Community Health* 2006; 60(4): 316-21.
30. Elmore J, Barton MB, Mocerri VM, Folck S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338(16): 1089-96.
31. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38764.572569.7C (published 3 March 2006).

32. Dixon JM. Screening for breast cancer. *BMJ* 2006; 332: 499-500.
33. Márquez S. Los efectos negativos de las intervenciones preventivas basadas en el individuo. *Gac Sanit* 2008; 22(Supl 1): 205-15.
34. Starfield B, Hyde J, Gervas J, Heath I. The concept of prevention: a good idea gone astray? *J Epidemiol Community Health* 2008; 62: 580-3.
35. Maccacaro G. Vera e falsa prevenzione. *Epidem Prev* 1977; 21: 30-3.
36. Mc Keown T, Lowe CR. *An introduction to social medicine*. Oxford: Blackwell, 1968; 94-101.
37. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I. Is opportunistic disease prevention in the consultation ethically justifiable? *BMJ* 2005; 327: 498-500.
38. Segura A. Inducción sanitaria de los cribados: impacto y consecuencias. Aspectos éticos. *Gac Sanit* 2006; 20 (Supl 1): 88-95.
39. Gervas J, Pérez M. Genética y prevención cuaternaria. El ejemplo de la hemocromatosis. *Aten Primaria* 2003; 32: 158-62.
40. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003; 348: 50-8.
41. Holtzman NA, Shapiro D. Genetic testing and public policy. *BMJ* 1998; 316: 852-6.
42. Bonfill X, Puig MT, Bolivar I, Quintana MJ. El control del cáncer de pulmón en España: un análisis de la situación actual. *Gac Sanit* 2008; (Supl 1): 169-78.
43. Khoury MJ, Davis R, Gwinn M, Lindegren ML, Ion P. Do we need genomic research for the prevention of common diseases with environmental causes? *Am J Epidemiol* 2005; 161: 799-805.
44. Hart JT. The inverse care law. *Lancet* 1971; 1(7696): 405-12.
45. Charny MC, Lewis PA. Who are using cervical cancer screening services? *Health Trends* 1987;19: 3-5.
46. Segnan S. Socioeconomic status and cancer screening. *IARC Sci Publ* 1997; (138): 369-76.
47. Sánchez V, Rohfls I, Borrás JM, Borell C. Migration within Spain, level of education, and cervical cancer screening. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 31-7.
48. Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ, Hidalgo JM, Sánchez-Ortega JM. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 209-13.