



Revista Española de Salud Pública

ISSN: 1135-5727

resp@msc.es

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e
Igualdad
España

Gérvas Camacho, Juan; Pérez Fernández, Mercedes; González de Dios, Javier
Problemas prácticos y éticos de la prevención secundaria. A propósito de dos ejemplos en pediatría
Revista Española de Salud Pública, vol. 81, núm. 4, julio-agosto, 2007, pp. 345-352

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17081402>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

COLABORACIÓN ESPECIAL

PROBLEMAS PRÁCTICOS Y ÉTICOS DE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA. A PROPÓSITO DE DOS EJEMPLOS EN PEDIATRÍA

Juan Gérvás Camacho (1), Mercedes Pérez Fernández (1) y Javier González de Dios (2)

(1) Equipo CESCA, Madrid.

(2) Hospital de Torrevieja. Alicante.

RESUMEN

La prevención tiene un aura positiva que a veces confunde, pues no se corresponde con los hechos. Decimos que "más vale prevenir que curar" y en muchos casos no es cierto. Además, las actividades preventivas deberían tener mucho mayor fundamento científico que las curativas, pues aquellas las solemos ofrecer y éstas nos son requeridas.

En este texto revisamos dos ejemplos pediátricos de cribado, el del neuroblastoma y el de la displasia de cadera, que sirven para valorar los problemas prácticos de la prevención secundaria. Con ellos se examinan algunas cuestiones generales e importantes en el cribado, como la necesidad de conocer la historia natural de la enfermedad, y el "punto crítico de irreversibilidad" (el tiempo en que es oportuno hacer el diagnóstico precoz de forma que permita un mejor curso de la enfermedad por la pronta intervención). En síntesis, sólo a veces "más vale curar que prevenir", y en todo caso las actividades preventivas deberían ser vistas por el clínico con la misma exigencia de fundamento científico que las actividades curativas.

Palabras clave: Cribado. Diagnóstico precoz. Prevención secundaria. Neuroblastoma. Luxación congénita de cadera.

ABSTRACT

**Ethical and practical problems
of secondary prevention.
Two paediatrics examples**

The concept of prevention is surrounded by a halo of optimism that can sometimes confuse, since it is not always borne out by the facts. The saying, "An ounce of prevention is worth a pound of cure", is not always true. Moreover, preventive activities should be based on a much more solid scientific basis than curative activities, since we offer the former as an option, whereas we are required to provide the latter. This article reviews two examples of paediatric screening instruments—one for neuroblastoma, and the other for hip dysplasia—which provide an opportunity to evaluate the practical problems of secondary prevention. These two instruments are used to examine a few general but important issues in screening, such as the need to know the natural history of the disease, and the "point of no return" (the moment past which early diagnosis and early intervention are no longer so effective in improving the course of the disease). In conclusion, only sometimes "an ounce of cure is worth a pound of prevention", and regardless of the value of a given screening instrument, clinicians should use the same level of scientific rigor to judge preventive activities as they use for curative activities.

Key words: Screening. Secondary prevention. Neuroblastoma. Development dysplasia of the hip.

Correspondencia:
Juan Gérvás Camacho
Travesía de la Playa, nº 3
28730-Buitrago del Lozoya (Madrid)
Correo electrónico: jgervasc@meditex.es

INTRODUCCIÓN

La prevención secundaria busca el diagnóstico precoz de la enfermedad mediante el cribado de la población sin síntomas. El cribado pretende el diagnóstico cuando existe la apariencia de salud, de forma que se pueda tratar al paciente asintomático. Con este objetivo se implantan y difunden programas que buscan el diagnóstico precoz bajo el supuesto de que ello mejora el pronóstico del paciente.

Suponemos que “más vale prevenir que curar”. Puede ser cierto en algunos casos, pero no en todos, según valoremos su impacto, y según el punto de vista considerado. Especialmente es falso cuando la prevención se ofrece casi sin límites, hasta convertirse en lo que se ha llamado “porno-prevención”¹, la búsqueda de la evitación del mal futuro, como si todo fuera preventible mediante el diagnóstico precoz, como si se pudiera evitar la Ley de Hierro de la Epidemiología (muere todo el que nace)². Por ejemplo, aceptamos como positivo el balance entre beneficios y riesgos del cribado de la hipertensión y de su tratamiento, pero puede ser falso en algunos casos habituales, como en el varón de 40 años con hipertensión leve, sin otros factores de riesgo, cuyo seguimiento puede ser de 30 años y más³.

Lo que guía la decisión médica es la buena intención, la esperanza de un mejor resultado. Pero ello no basta, pues se precisan hechos que demuestren el beneficio de la prevención secundaria, y hechos más sólidos de los que sustentan la atención curativa, ya que en ésta se nos requiere la intervención y en la atención preventiva solemos ofrecerla. Del requerimiento a la oferta el vacío sólo se puede salvar con conocimiento firme, con fundamento científico probado y cierto⁴.

En este texto analizaremos dos ejemplos de prevención secundaria tomados del ámbito de la Pediatría, con los que

esperamos ilustrar acerca de los problemas prácticos y éticos de la prevención en todas las ramas de la Medicina. Nuestro objetivo es ayudar al médico clínico de cualquier especialidad a valorar críticamente las actividades de prevención secundaria y a verlas como las actividades curativas, con sus beneficios y riesgos (y con sus costes).

EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL NEUROBLASTOMA

El neuroblastoma es el tumor maligno extracranial más frecuente en la infancia. El 80% de los casos se produce durante la primera década de la vida y su pronóstico es mejor cuanto menor sea la edad de inicio. Es un tumor suprarrenal relativamente frecuente, cuyo síntoma más importante es el opsoclonio (“ojos bailones”). En su evolución hay desde formas agresivas, con metástasis, a formas muy bien diferenciadas, de crecimiento lento, que en algunos casos desaparecen espontáneamente. En la práctica clínica, más de la mitad de los casos se diagnostica cuando ya hay metástasis, lo que no impide la curación en los menores de un año. En su tratamiento no se ha avanzado mucho, por lo que se han puesto esperanzas en el diagnóstico precoz mediante cribado, *screening*⁵⁻⁸.

La detección precoz del neuroblastoma se basa en programas de determinación en la orina de niños menores de un año de los catabolitos de las catecolaminas producidas en exceso por las células tumorales. Los resultados del cribado fueron alentadores en los trabajos pioneros japoneses⁵, pero ya en 1998 su difusión posterior demostró que no era un programa oportuno⁸.

Sin embargo, a los primeros estudios japoneses siguieron otros estudios, pues siempre queda la sombra de una duda, y era necesario dar respuesta a la incredulidad de los profesionales que “sienten” que

el cribado del neuroblastoma es posible y factible^{6,7}. Por ejemplo, el programa se implantó en Alemania de forma experimental de 1995 a 2001, y se aplicó a casi millón y medio de niños entre 9 y 18 meses de edad (sobre una población total de dos millones y medio)⁷. Mediante el cribado:

- se diagnosticaron 149 casos (verdaderos positivos); entre ellos se estimó que hubo 11 casos (7%) de diagnóstico precoz propiamente dicho;

- murieron tres niños entre los 149 casos diagnosticados por el cribado; los tres tuvieron neuroblastoma localizado, y su muerte se produjo por causas relacionadas con el tratamiento;

- entre los 149 verdaderos positivos se estimó que hubo 99 casos (66%) de sobre-diagnóstico; eran niños con neuroblastoma que hubiera evolucionado a su curación espontánea;

- hubo 1.605 falsos positivos (niños con resultado positivo en la prueba de la orina, pero en los que no hubo neuroblastoma, como se pudo demostrar al cabo del proceso diagnóstico, y con el paso del tiempo);

- entre los *casos probables* sanos hubo 55 falsos negativos (niños con prueba de la orina normal que tuvieron un neuroblastoma en los cinco años de seguimiento);

- murieron 14 niños entre los 55 casos falsos negativos (fueron casos más agresivos, o hubo retraso en su diagnóstico);

- la prueba tuvo una sensibilidad del 73%, una especificidad del 99,8% y un valor predictivo positivo del 8,5%;

- la incidencia de neuroblastomas diseminados (con metástasis) fue similar en el grupo control y el grupo experimental;

— también fue similar la mortalidad por neuroblastoma (1,2 por cada 100.000 niños en el grupo control y 1,3 en el grupo experimental).

El ejemplo del programa de cribado del neuroblastoma muestra claramente la violación de un criterio fundamental para la adopción del mismo: el conocimiento de la historia natural de la enfermedad⁹. La prueba tampoco cumple otras condiciones mínimas, pero el verdadero problema es que consideramos como única la enfermedad que llamamos “neuroblastoma”, y probablemente sean al menos dos, y una de ellas cura espontáneamente⁴⁻⁶.

En este caso la lección es dura y los problemas éticos incommensurables. Se diagnostica de más (falsos positivos) y de menos (falsos negativos), y la mortalidad fue de causa yatrogénica en niños con tumores localizados de probable evolución benigna. No cabe duda, en el neuroblastoma “es mejor curar que prevenir” (o, viceversa, “prevenir es peor que curar”). En todo caso, resulta oportuno etiquetar el cribado del neuroblastoma con el lema sugerido para todos los cribados: “los cribados pueden dañar gravemente su salud”¹⁰.

EL CRIBADO DE LA DISPLASIA DE DESARROLLO DE CADERAS EN EL RECIÉN NACIDO

La luxación congénita de cadera se da en el uno por mil de los recién nacidos vivos. Si no se diagnostica a tiempo y no se instaura un tratamiento precoz puede llevar a la minusvalía de por vida. Por ello se promociona el cribado de la displasia de desarrollo de caderas, universal o selectivo (a niños con factores de riesgo), ya que permite el diagnóstico precoz del problema y su resolución, al menos en teoría.

En la práctica, es difícil determinar los factores de riesgo para dicha displasia, pues

en la mayoría de los casos no se identifican los considerados como tales: sexo femenino, historia familiar previa y parto en posición podálica, primiparidad, macrosomía, oligohidramnios y deformidades posturales intra-útero¹¹.

Además de la dificultad de identificar un grupo de riesgo se ha demostrado reiteradamente la resolución espontánea de la mayoría de los casos diagnosticados precozmente mediante cribado, pues tienen evolución favorable que evita la intervención en el 60-80% de las caderas de los recién nacidos en los que se sospecha displasia por la exploración física, y más del 90% de los casos identificados por ecografía¹².

Antes de la implantación de un programa de cribado de la displasia de desarrollo de cadera habría que valorar tres cuestiones:

— La definición precisa de este problema de salud, que en la actualidad abarca todas las situaciones congénitas de relación anormal entre la cabeza de fémur y el acetáculo, desde la cadera luxable a la cadera luxada, pasando por la cadera displásica, subluxada, y otras. La inestabilidad es el síntoma clave de estas anomalías, pero se sabe que la gran mayoría de las caderas clínicamente inestables en la exploración inicial se resuelven espontáneamente en unas semanas. Dado que no existe un “patrón oro” para el diagnóstico de esta patología se establece una incidencia muy variable de cadera inestable (luxación más otras displasias) entre el 1,5 y el 20 por 1.000 recién nacidos¹³.

— La capacidad diagnóstica de la prueba de cribado, examen clínico y/o ecografía. La valoración clínica de la inestabilidad se basa en los signos de Barlow (chasquido de luxación, que diagnostica la cadera luxable) y Ortolani (chasquido de reducción, que diagnostica la cadera luxada). Es difícil determinar la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de estas pruebas de

cribado, pues carecemos de un “patrón oro” cierto (el más utilizado suele ser un conjunto de datos clínico-radiológico-evolutivos) y no es fácil determinar la tasa de falsos negativos y de falsos positivos. Además, la fiabilidad y concordancia (intra e interobservador) de las pruebas de cribado dependen de la experiencia de los profesionales. En el caso de la ecografía sabemos que el índice *kappa* es alto para las caderas normales, pero moderado-débil para las caderas anormales^{12,14}.

— Cuestiones relativas al programa de cribado y a la evaluación de sus actividades, desde la triple perspectiva de beneficios, perjuicios y costes. Los beneficios dependen de la disminución de las intervenciones quirúrgicas, de la mejoría funcional, y/o del menor número de casos de displasias de diagnóstico tardío (se considera tardío el diagnóstico de displasias entre las 6 semanas y los 20 meses de edad, en un intervalo muy variable aceptado en la literatura al respecto). Lamentablemente, los estudios acerca de la efectividad del tratamiento son de baja calidad y se estima que el principal efecto adverso de la displasia, la necrosis avascular de la cadera, tiene una incidencia muy variable, entre el 0 y el 60%¹². Aunque hay trabajos sugerentes de mejores resultados conseguidos mediante el diagnóstico precoz, no se puede excluir el sesgo de adelanto diagnóstico que conlleva la identificación de casos de displasia de resolución espontánea, por lo que el mejor resultado se atribuiría equivocadamente al tratamiento precoz. Los perjuicios tampoco están claramente evaluados y van desde los efectos secundarios de las pruebas de cribado y confirmación del diagnóstico (riesgo potencial del exceso de exposición a radiación, por ejemplo) a los daños que conlleva la intervención precoz, como seguimiento y/o tratamiento innecesarios, y necrosis avascular de cadera asociada a las técnicas médicas e intervenciones quirúrgicas (cuya incidencia es también muy variable, entre el 13,5 y el 109 por 1.000 niños sometidos a

tratamiento)¹¹, pasando por el etiquetado de los casos (lo que conlleva cargas psicosociales y familiares). Los costes han sido valorados en diferentes estudios económicos, y ofrecen un beneficio marginal a la ecografía sobre la exploración clínica, pero en cualquier caso ninguno se ha realizado con el oportuno análisis de los años de vida ajustados por calidad¹².

La información más importante respecto a este cribado procede de dos guías de práctica clínica, publicadas en el año 2000 por la *American Academy of Pediatrics*¹¹ y en el año 2001 por la *Canadian Task Force on Preventive Health Care*¹³, así como de la revisión sistemática publicada en el año 2006 por la *US Preventive Service Task Force*¹². Los tres informes coinciden en no recomendar el cribado universal por ecografía de las displasias de desarrollo de cadera, cuya implantación podría favorecer el sobre-diagnóstico y el sobre-tratamiento, pero difieren en cuestiones importantes. Así:

— La asociación pediátrica estadounidense¹¹ concluye que sólo conviene realizar ecografía de caderas a las 6 semanas de edad a las niñas con historia familiar de displasia y en todos los niños nacidos en presentación podálica. También determina que no se precisa la ecografía en recién nacidos con signos evidentes de cadera luxada. Insiste en que la presencia de "signos blandos" (asimetría de pliegues, asimetría de piernas, limitación de la abducción, chasquido de cadera persistente) obliga a confirmar con ecografía cuando el resultado es dudoso.

— Los salubristas canadienses¹³ recomiendan la inclusión de la exploración de las caderas en las revisiones de salud durante el primer año de vida. No recomiendan el cribado ecográfico en recién nacidos con factores de riesgo. Determinan un periodo de observación para los recién nacidos con signos clínicos de displasia de cadera.

— Los salubristas estadounidenses¹² concluyen que dada la baja calidad de los trabajos publicados no se puede llegar a conclusiones definitivas respecto al balance entre beneficios, perjuicios y costes en el cribado ecográfico, aunque algún estudio permite hacer hincapié en sus potenciales efectos adversos¹⁵.

En conclusión, se insiste en la importancia del diagnóstico clínico y en tratar el menor número posible de caderas para facilitar su evolución espontánea hacia la curación, hacia la normalidad, siempre con un seguimiento adecuado y con el empleo apropiado de la ecografía¹⁶.

Aunque es difícil ajustar con precisión el fiel de la balanza entre riesgos y beneficios del cribado de la displasia de desarrollo de la cadera, cada vez existe mayor conciencia de los potenciales efectos adversos del tratamiento en los niños identificados por el cribado de rutina: el diagnóstico y el tratamiento en exceso, innecesarios, que pueden llegar a causar más daño del que se trata de evitar.

Como resultado del distinto enfoque científico, político y social del problema, y dada la ausencia de estudios concluyentes, el cribado universal de la displasia de cadera por ecografía se ha implantado en algunos países, como Alemania y Suiza, y se ha rechazado en otros como Reino Unido, Estados Unidos y los países escandinavos.

El cribado universal tiene perjuicios que no parecen compensar ni los beneficios ni los costes. Así, se demuestra reiteradamente que dicho cribado ecográfico universal en los tres primeros meses de vida incrementa los casos diagnosticados y tratados sin que mejore el resultado global, lo que sugiere sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento^{17,18}.

En un ejemplo reciente se seleccionó para el cribado mediante ecografía de caderas a niños con factores de riesgo (historia

familiar, presentación podálica y/o chasquido persistente) y cadera normal en el examen clínico a los dos días del nacimiento^{17,18}. Con estos dos criterios se seleccionó al 10% del total de los recién nacidos. En los 5.485 recién nacidos seleccionados se identificaron mediante la ecografía 18 caderas luxadas (0,3%) y 153 caderas displásicas (2,8%). El seguimiento de los casos reveló de nuevo que el debate se debería centrar en la relevancia clínica del diagnóstico precoz, más que en el propio hecho diagnóstico en sí, pues todas las caderas displásicas evolucionaron a la normalidad sin intervención. Por ello, su pronta identificación no mejoró el pronóstico.

Además, dada la baja prevalencia de la displasia de cadera, aunque la prueba diagnóstica tuvo una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100%, su valor predictivo positivo fue muy bajo, del 10%. Es decir, los casos negativos fueron ciertamente negativos, pero los casos positivos fueron mayoritariamente falsos¹⁸.

Dada la baja prevalencia de la enfermedad, cabe plantear si el pediatra de atención primaria y/o el médico general/de familia, que está en una posición ideal para realizar el seguimiento, hubiera podido encontrar algún signo cierto de sospecha durante los 6 primeros meses de vida, y evitar el vía crucis del diagnóstico precoz innecesario tras el cribado ecográfico en el recién nacido.

En todo caso, como el cribado del neuroblastoma, el ejemplo del cribado de la displasia de cadera también incumple el principio fundamental del conocimiento de la historia natural del proceso.

Con su implantación se hace daño a un grupo amplísimo de recién nacidos y a sus familiares, pues las medidas terapéuticas son útiles aproximadamente en un caso de cada nueve diagnosticados. Este cribado, con sus problemas prácticos y éticos, hace buena la frase clásica de “todos los cribados

producen daños; algunos compensan por sus beneficios”⁹.

REFLEXIÓN

Las medidas preventivas tienen un aura positiva que en muchos casos anula o disminuye la capacidad crítica de los médicos que las aplicamos y difundimos. Sin cesar se proponen nuevas medidas preventivas ligadas a métodos aparentemente simples. Sin embargo, no es suficiente con disponer de recursos para implantar nuevas actividades preventivas. Dichas actividades deberían pasar un estricto control de calidad, mayor que el debido para las actividades curativas, ya que se suelen ofrecer a pacientes que no las demandan y que en muchos casos están sanos⁴.

Como hemos señalado, es fundamental conocer la historia natural del problema de salud a evitar^{4,9}. ¿Qué evolución tienen los casos sin tratamiento?, ¿en qué y a quiénes beneficia el diagnóstico precoz?, ¿qué aporta en calidad de vida?, ¿cuál es el coste-beneficio?. Son preguntas cuya respuesta se ignora a veces cuando se promueven actividades de prevención secundaria, tal y como hemos demostrado con los dos ejemplos pediátricos.

Mediante el cribado se pretende mejorar el pronóstico a través del diagnóstico y del tratamiento precoz de la patología en su etapa pre-sintomática. Se supone que ello conlleva una mejoría respecto al tratamiento efectuado tras el diagnóstico habitual. Pero para que se cumpla este principio básico se precisa que el “punto crítico de irreversibilidad” se sitúe en la fase de diagnóstico precoz posible, no antes (cuando conocer el diagnóstico sólo añadirá sufrimiento al paciente al hacerle consciente mucho antes de un problema irreversible) ni después (en la fase de diagnóstico clínico usual, pues entonces el diagnóstico por cribado no afectará al pronóstico del paciente)¹⁹. Lamentablemente, en muchos casos

no es así y se diagnostica a destiempo, con los daños consiguientes.

Por todo ello, cuando la prevención se sustenta básicamente en los expertos que difunden y promueven actividades preventivas de dudoso fundamento científico cabe hablar de arrogancia preventiva²⁰. Convienen que los médicos clínicos conservemos el buen criterio que aplicamos a las medidas curativas, para recordar siempre que las actividades preventivas tienen tanto beneficios como riesgos, y que es preciso establecer un balance apropiado y valorar también el coste (monetario y de oportunidad, al restar recursos –tiempo, personal, medios– a las actividades curativas).

En general, la aspiración a transformar el sistema sanitario de curativo en preventivo tiene dudoso fundamento científico, y conlleva graves problemas éticos y prácticos²¹, algunos de los cuales hemos tratado a propósito de los dos ejemplos pediátricos considerados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verdú V. Pornoprevención. *El País*. 2003 mayo 3; (9350):29.
2. Fugelli P. The Zero-vision: potential side effects of communicating health perfection and zero risk. *Patient Edu Counseling*. 2006; 60:267-71.
3. Canadian Health Services Research Foundation. An ounce of prevention buys a pound of cure. *J Health Serv Res Policy*. 2004; 9:191-2.
4. Segura A. Inducción sanitaria de los cribados: impacto y consecuencias. Aspectos éticos. *Gac Sanit*. 2006; 20 (Supl 1): 88-95.
5. Sawada T, Hirayama M, Nakata T. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan: interim report of a mass screening study group. *Lancet*. 1984; 2:271-3.
6. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2002; 346:1041-6.
7. Shilling FH, Spix C, Berthold F, Eritmann R, Fehse N, Hero B et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*. 2002; 346:1047-53.
8. Report of the 1998 Consensus Conference on Neuroblastoma Screening. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 33:357-9.
9. Gray M. New concepts in screening. *Br J Gen Pract*. 2004; 54:292-8.
10. Stewart-Brown S, Farmer A. Screening could seriously damage your health. *BMJ*. 1997; 314:533-4.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittie on Developmental Dysplasia of the Hip. Clinical practice guidelines: Early detection of developmental dysplasia of the hip. *Pediatrics*. 2000; 105: 896-905.
12. Shipman SA, Helfand M, Moyer VA, Yawn BP. Screening for developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review for the US Preventive Service Task Force. *Pediatrics*. 2006; 117: e557-76.
13. Patel H. Preventive health care, 2001 update: screening and management of developmental dysplasia of the hip in newborns. *CMAJ*. 2001; 164:1669-77.
14. Woolacott NF , Puhan MA, Steurer J , Kleijnen J. Ultrasonography in screening for developmental dysplasia of the hip in newborns: systematic review. *BMJ*. 2005; 330:1413-8.
15. Dezateux C, Brown J, Arthur R, Karnon J, Parfrey A. Performance, treatment pathways, and effects of alternative policy options for screening for developmental dysplasia of the hip in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2003; 88:753-9.
16. González de Dios J, Miranda L. La cadera inestable del recién nacido: una propuesta de gestión por procesos basada en las mejores pruebas científicas. *Rev Esp Pediatr*. 2004; 60:141-51.
17. Roovers EA, Boere-Boonekamp MM, Castelein RM, Zielhuis GA, Kerkhoff TH. Effectiveness of ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F25-30.
18. Perdikidis L, González de Dios J. El cribado ecográfico de displasía de desarrollo de caderas sólo se justifica en recién nacidos con determinados factores de riesgo. *Evid Pediatr*. 2005; 1(1): 4.

19. González de Dios J, Mollar Maseres J, Rebagliato Russo M. Evaluación de las pruebas y programas de detección precoz (cribado o screening) de enfermedades. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2.005; 7: 593-617.
20. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ*. 2002; 167:363-4.
21. Heath I. In defence of a National Sickness Service. *BMJ* 2007; 334:19.