

## Iatrogenia atribuible a las pruebas diagnósticas

**Blanca Lumbreras e Ildefonso Hernández-Aguado**

*CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante. España.*

Correspondencia: Dra. B. Lumbreras.

Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández.

Elche. Alicante. España.

Correo electrónico: blumbreras@umh.es

### Resumen

**Introducción:** El desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas ha transformado la práctica médica, sin acompañarse siempre de una mejora en la salud de los pacientes. El problema puede estribar en que su incorporación no se haya precedido de estrictas evaluaciones, tal y como se hace en el campo de la terapéutica. El objetivo de este trabajo es describir los problemas asociados a la realización de pruebas diagnósticas.

**Material y métodos:** Búsqueda bibliográfica, mediante el sistema informático MEDLINE, de todos los artículos cuyo objetivo sea analizar los efectos adversos surgidos con la realización de pruebas diagnósticas de laboratorio o del área de la radiología.

**Resultados:** Entre las consecuencias perjudiciales de la introducción de pruebas insuficientemente evaluadas o de las aplicaciones inapropiadas de éstas, están la obtención de resultados falsos positivos o falsos negativos y la instauración de actuaciones clinicoterapéuticas innecesarias, derivadas del efecto de la cascada clínica y del sobrediagnóstico.

**Discusión:** Las carencias metodológicas en la investigación evaluativa de pruebas diagnósticas explican en parte la inadecuación del uso de pruebas diagnósticas. Por otra parte, no se ha considerado la potencial iatrogenia atribuible al uso de pruebas diagnósticas, y se hace necesaria una monitorización de los posibles efectos adversos derivados de cualquier tecnología diagnóstica, así como la información detallada a los pacientes de sus beneficios y riesgos, tanto en el campo del cribado como en el del diagnóstico clínico.

**Palabras clave:** Pruebas diagnósticas. Efectos adversos. Cascada clínica. Resultados falsos positivos. Sobrediagnóstico.

### Introducción

El desarrollo tecnológico ha dotado a la práctica médica de novedosos y sofisticados medios diagnósticos que sin duda, han contribuido al perfeccionamiento del trabajo médico. Actualmente, las habilidades tradicionales del médico, basadas en el trato personal, la recogida de la historia clínica e incluso el examen físico para detectar signos y síntomas, parecen ver reducida su importancia a causa de la confianza que generan las nuevas tecnologías no sólo en el médico, sino también en los pacientes. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones estas nuevas tecnologías no surgen como sustitutivas de otros procedimientos ya existentes, sino que se suman a la cada vez mayor batería de medios diagnósticos<sup>1</sup>. Parece posible que podamos hablar de hipertrofia en el uso de pruebas diagnósticas, pudiendo llegar a definir la aparición de la "diagnostigemia", es decir, la capacidad de causar perjuicio a los pacientes por el uso de dichas pruebas.

### Abstract

**Introduction:** The development of new diagnostic tests has revolutionized medical practice, but has not always been accompanied by improvements in patient health. The problem may be due to the lack of strict methodological validations, such as those required in the field of therapeutics. The objective of this paper is to describe the problems associated with performing diagnostic tests.

**Material and methods:** A literature search was made, using the MEDLINE information system, of all articles where the objective was to analyze the adverse effects arising from performing laboratory or radiological diagnostic tests.

**Results:** Some of the negative effects of introducing inadequately evaluated tests or their inappropriate application are the obtaining of false-positive or false-negative results and unnecessary clinical and therapeutic interventions, due to the effect of the clinical cascade, and over-diagnosis.

**Discussion:** The inappropriate use of these tests can partly be explained by the poor methodological quality of research on diagnostic tests. In addition, the potential iatrogenic effects attributable to diagnostic tests have been neglected. Thus, the possible adverse effects arising from any diagnostic technology require monitoring, and patients should be given detailed information on their benefits and risks involved in screening and clinical diagnosis.

**Key words:** Diagnostic tests. Adverse effects. Clinical cascade. False-positive results. Over-diagnosis.

El uso excesivo de pruebas, además de la búsqueda de la certeza diagnóstica, tiene otras muchas causas como, entre otras: el aumento de la demanda de cuidado médico (debido al envejecimiento de la población y al incremento del número de personas con enfermedades crónicas); la disponibilidad de esta nueva tecnología, la cual conduce a un mayor número de peticiones; las demandas de pacientes o/y familiares; el deseo de evitar ser demandado por mal ejercicio de la profesión; la ignorancia de las características de las pruebas, o los motivos financieros<sup>2</sup>.

No obstante, este crecimiento extraordinario de las tecnologías diagnósticas, al cual no son ajenos los avances de las pruebas diagnósticas basadas en el genoma con expectativas frecuentemente frustradas<sup>3</sup>, muchas veces no se ha visto acompañado por una mejora en el estado de salud. Al contrario, en muchas ocasiones ha derivado en un innecesario malestar del paciente, que se ve sometido a un procedimiento caro y de resultados poco convincentes o conocidos.

Los problemas derivados de la utilización de pruebas diagnósticas, al igual que sucede con el cuidado médico en general, podrían clasificarse en tres grupos según el uso que se hace de dichas pruebas: infrautilización (no se realiza una determinación diagnóstica concreta que habría producido un resultado favorable para el paciente), sobreutilización (ocurre cuando la determinación se realiza en determinadas circunstancias en las que el daño potencial excede al posible beneficio) y mala utilización (se ha seleccionado una determinación diagnóstica adecuada, pero ocurre una complicación que conduce a que el paciente no reciba todo el beneficio que debería)<sup>4</sup>. Así, entre las consecuencias incluidas en esta clasificación se encuentran la obtención de resultados falsos positivos o falsos negativos y sus graves consecuencias, la sobrecarga de los servicios de diagnóstico y el despilfarro de los recursos sanitarios, con lo que disminuye la calidad de los servicios de salud<sup>5</sup>. Además, el desarrollo de la nueva tecnología diagnóstica con mayor sensibilidad clínica puede conducir a la detección de anomalías clínicamente irrelevantes, pero que desencadenan los efectos de una cascada clínica con el aumento de intervenciones clínicas, diagnósticas o terapéuticas, e implican un riesgo significativo para los pacientes<sup>6</sup>. Esta mayor capacidad de detección también puede llegar a distorsionar o confundir la historia natural de la enfermedad y la evaluación de la efectividad de las intervenciones. No existe, pues, ninguna prueba completamente inocua, como tampoco fármaco sin efectos secundarios, no sólo por las consecuencias directas derivadas del medio físico que puedan utilizar (p. ej., un exceso de radiación), sino por la interpretación que se hace de sus resultados y las acciones ulteriores.

En este artículo, describiremos algunas de las consecuencias que pueden derivarse de la aplicación de los procedimientos diagnósticos al cribado y al diagnóstico clínico. Ambos tipos de pruebas, diagnóstico y cribado, tienen distinto cometido, por lo que los efectos negativos en salud derivados de su uso, aunque similares, pueden diferir en magnitud y tener algunas connotaciones diferentes. En cribado, y debido a que la proporción de población afectada por la enfermedad va a ser pequeña, puede haber una mayor proporción de resultados falsos positivos. En el diagnóstico clínico, donde características como la precisión o la exactitud diagnóstica adquieren más peso, puede producirse con más facilidad el efecto de la cascada clínica.

### El efecto de la cascada clínica

Muchas nuevas tecnologías médicas son introducidas en la práctica clínica sin evaluación de su eficacia, sus indicaciones óptimas o su impacto en el paciente, implicando un riesgo para la salud. Uno de los efectos adversos y consecuencias de cualquier nueva tecnología es la cascada clínica. El término "cascada clínica" para referirse a la tecnología médica, fue inicialmente descrito por Mold et al<sup>6</sup> en 1986. Ellos argumentaron que en la práctica médica puede darse un fenómeno parecido al que se produce en las cascadas biológicas, como por ejemplo en la cascada de coagulación: un factor inicial, como la ansiedad del médico o del paciente

ante una prueba diagnóstica, puede conducir a la realización de más pruebas innecesarias o procedimientos que suponen un mayor riesgo para el paciente. El primer paso suele ser una acción benigna como la solicitud de una prueba diagnóstica. Sin embargo, un hallazgo no relacionado con el episodio asistencial por el que se ha demandado la prueba diagnóstica conduce a progresivamente mayores riesgos y costosas intervenciones que en muchos casos son innecesarias y evitables. Mayor número o frecuencia de pruebas diagnósticas tenderá a mostrar más anomalías y éstas comportarán más diagnósticos que sólo originan más esfuerzos por tratar la enfermedad. Esta consecuente cascada de intervenciones (diagnósticas o terapéuticas) puede pasar a convertirse en una espiral fuera de todo control y representa un riesgo significativo para los enfermos. Que se inicie o no el efecto cascada dependerá de la interpretación de los hallazgos, la práctica de medicina defensiva, la propia demanda del paciente, la sobrestimación de los beneficios de la intervención, la subestimación de los riesgos, etc.<sup>6</sup>. También debe considerarse la publicidad científica del supuesto valor diagnóstico de determinadas novedades tecnológicas<sup>7</sup>.

Por lo tanto, independientemente de los beneficios que las nuevas tecnologías ofrecen, también se producen consecuencias no deseadas sobre las que no se ha estudiado lo suficiente: el aumento de la precisión diagnóstica puede derivar en hallazgos que no precisen tratamiento, pero que eventualmente puedan motivar intervenciones diagnóstico-terapéuticas. Es decir, la detección de manera accidental de estos hallazgos clínicamente irrelevantes puede tener como resultado que muchos pacientes puedan ser diagnosticados de enfermedades que no tienen o recibir tratamientos que no necesitan, con las posibles complicaciones que conllevan. Incluso aunque los hallazgos diagnósticos inesperados sean clínicamente relevantes, puede no suponer un beneficio para el paciente, pues el desenlace clínico final puede no variar al detectarse la enfermedad en un período de irreversibilidad.

A pesar de que el fenómeno del efecto cascada tras la demanda de pruebas diagnósticas es bien conocido tanto por los médicos clínicos como por los servicios de diagnóstico (radiodiagnóstico, análisis clínicos, etc.), su importancia cuantitativa es desconocida, así como sus causas y efectos en la salud de los pacientes, tal y como apuntaba Feinstein<sup>8</sup>, que calificaba este aspecto de la investigación como prioritario. El efecto de la cascada clínica se ha documentado en determinadas técnicas del campo del radiodiagnóstico. Por ejemplo, el aumento reciente de la tasa de cirugía de columna vertebral<sup>9</sup>, donde se han detectado imágenes patológicas mediante resonancia magnética en pacientes asintomáticos<sup>10-12</sup>, muestra cómo en ocasiones la mejora en el detalle diagnóstico no implica beneficios para el paciente. Otro ejemplo son los denominados incidentalomas, diagnósticos basados en la imagen sin hallazgos clínicos objetivos que pueden no ser la causa de la afección del paciente, pero pueden conducir a diversos tratamientos agresivos<sup>13,14</sup>. Sin embargo, a excepción de estos trabajos en patologías concretas, no se ha cuantificado la frecuencia y determinantes del efecto cascada.

El interés por el estudio de la seguridad del paciente para describir y cuantificar los efectos adversos que se produ-

cen en el ámbito sanitario ha sido creciente desde los años cincuenta<sup>15</sup>. No obstante, esos estudios se han centrado en los efectos perjudiciales derivados del uso de fármacos o de diversos procedimientos quirúrgicos. Es necesario, por tanto, que en estos estudios se incluya los efectos adversos derivados de la utilización de pruebas diagnósticas y, en concreto, la repercusión que tiene la cascada clínica derivada de hallazgos inesperados.

### Errores diagnósticos y sobrediagnóstico

Como se ha comentado al inicio, los errores diagnósticos son especialmente frecuentes en cribado, particularmente los falsos positivos, al igual que el sobrediagnóstico.

La historia del cribado médico empezó para las enfermedades infecciosas con el doble propósito de curar al paciente y reducir la incidencia de la enfermedad en la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó los criterios para el cribado en 1968, haciendo énfasis en las consecuencias que podía tener la presencia de falsos negativos, debido a que la población con enfermedad no detectada seguía siendo una fuente de infección<sup>16</sup>. Durante las tres décadas pasadas y debido al aumento de población con enfermedades crónicas como el cáncer, en los países industrializados el objetivo de los programas de cribado se ha centrado en estas enfermedades, sobre todo en la prevención del cáncer<sup>17</sup>. Sin embargo, la mayoría de los programas de cribado del cáncer sólo tienen el potencial de reducir la mortalidad; no pueden disminuir la incidencia de cáncer en una población.

Debido a que la población que se criba está asintomática y, por lo tanto, no ha demandado asistencia médica, los efectos perjudiciales de las pruebas de cribado pueden ser de mayor magnitud que en el caso del diagnóstico clínico. Queremos destacar dos aspectos que tener en cuenta en los estudios de cribado; uno más actual, como es el sobrediagnóstico, y otro más conocido y estudiado, el efecto que los resultados falsos positivos tienen en la salud de los pacientes.

El sobrediagnóstico, y con él el exceso de tratamiento, se ha descrito últimamente como uno de los problemas más importantes relacionados con los programas de cribado y derivados del avance de las tecnologías diagnósticas. Se define como el aumento de la detección de enfermedades clínicamente irrelevantes que nunca hubieran llegado a manifestarse durante el transcurso de la vida de un paciente si éste no se hubiera sometido a una prueba de cribado. Esto se ha traducido en un aumento aparente de la incidencia de enfermedad con la mayor detección, por ejemplo, de alteraciones características de estadios iniciales de cáncer, como la displasia o las células atípicas, que sin embargo en la mayoría de los casos nunca llegarían a ser cáncer invasivo<sup>18,19</sup>. Un reciente estudio acerca del cribado de cáncer de pulmón señalaba que el uso de la tomografía computarizada (TC) puede aumentar la tasa de diagnóstico y tratamiento de dicho cáncer sin reducir el riesgo de avance de la enfermedad o la mortalidad. Por lo tanto, concluían la inutilidad del cribado en la prevención del cáncer de pulmón<sup>20</sup>. En otro estudio, se ha estimado que la determinación anual del antígeno

específico de próstata en varones de edad comprendida entre 55 y 70 años conlleva cerca del 50% de exceso de detección; en otras palabras, la mitad de los cánceres detectados son clínicamente irrelevantes<sup>21</sup>. Desafortunadamente, con la tecnología disponible no somos capaces de distinguir qué cánceres detectados por cribado van a ser clínicamente relevantes de los que no. Como resultado, el tratamiento es ofrecido a todos los pacientes, por lo que, además de la carga psicológica que conlleva un diagnóstico de cáncer, los tratamientos que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia pueden ocasionar efectos adversos y ocasionalmente la muerte. A través del examen de autopsias de mujeres que habían muerto por otras causas, se vio que cerca del 40% de las mujeres de mediana edad tenían evidencia de carcinoma ductal de mama<sup>22</sup>. El carcinoma ductal de mama es tratado del mismo modo que el cáncer de mama, mediante cirugía, radioterapia y tratamiento endocrino; sin embargo, tiene una muy baja mortalidad aun en ausencia de tratamiento<sup>23</sup>. Además, el tratamiento de este carcinoma (considerado una fase previa al cáncer invasivo de mama) no ha llevado consigo una menor incidencia del cáncer invasivo de mama como se esperaba. El sobrediagnóstico también ocasiona una falta de acuerdo médico al definir el umbral que distingue si hay enfermedad o no, debido a lo insignificantes que pueden ser algunos de los hallazgos relacionados con la afección. Por ejemplo, entre los radiólogos hay falta de acuerdo acerca de qué mujer debería ser remitida para biopsia mamaria<sup>24</sup>. Este hecho conduce no sólo al desacuerdo entre los profesionales, sino también a la preocupación del paciente y un tratamiento innecesarios.

La presencia de resultados falsos positivos en cribado es un clásico problema debido al gran número de población que cribar y el escaso número que tiene enfermedad. Este bajo valor predictivo de las pruebas conlleva que mucha población sana tenga resultados anormales y sean erróneamente diagnosticadas. En España se ha descrito que la tasa acumulada de falsos positivos en un programa de cribado de mama es del 30% tras 10 determinaciones bianuales<sup>25</sup>. De hecho, diversos estudios han demostrado que, por cada muerte prevenida a través de un programa de cribado, han aparecido al menos 200 resultados falsos positivos<sup>26</sup>. En respuesta a este hecho, la OMS ha incidido en nuevos criterios para los programas de cribado, centrándose en aspectos éticos, en las consecuencias psicológicas de resultados falsos positivos y en la necesidad del consentimiento informado<sup>27</sup>. Los resultados falsos positivos causan ansiedad y pueden conducir a un aumento de pruebas invasivas para determinar si hay enfermedad realmente (p. ej., una prueba positiva a la detección de sangre oculta en heces será seguida por una colonoscopia).

Los resultados falsos negativos son un aspecto muy conocido del cribado debido a su pasada asociación con diversas acciones legales emprendidas por los pacientes afectados. Son una parte ineludible del cribado y la población está aceptando cada vez más que el cribado no detecta todos los casos de enfermedad, sin que este hecho haya de significar que el programa de cribado falló.

Por ende, los programas de cribado son complejos y pueden incluir riesgos para la población. La posibilidad de un efecto adverso será menor en los pacientes con alto riesgo de enfermedad;

por ejemplo, con historia familiar de cáncer. Es necesaria la incorporación de técnicas que disminuyan la tasa de resultados falsos positivos a la vez que mantengan una elevada sensibilidad. Los profesionales deberían educar a los pacientes acerca del riesgo de un resultado positivo de una prueba de cribado.

### **El desarrollo del diagnóstico basado en la evidencia y la monitorización de los efectos adversos, clave en la prevención de la “diagnostigemia”**

Para la comercialización de un fármaco, se exigen estrictos estándares de calidad a través de la consecución de diferentes fases de estudio que, sin embargo, no se aplican a la investigación de las pruebas diagnósticas antes de su aplicación a la práctica<sup>28</sup>. De hecho, varias revisiones que analizan la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas han mostrado indudables déficit metodológicos, y aunque se han producido mejoras en los últimos años, no se ha alcanzado la calidad de otras áreas de investigación<sup>29-31</sup>.

A esto hay que unir que la aplicación de los criterios de la medicina basada en la evidencia, que están conduciendo a la elección de mejores tratamientos a través del análisis de los riesgos y beneficios de las distintas opciones terapéuticas, no se ha incorporado a las pruebas diagnósticas y las consecuencias de sus posibles efectos adversos no han sido exploradas<sup>28</sup>. El escaso desarrollo de la disciplina de diagnóstico basado en la evidencia puede deberse a la falta de resultados concretos que alcanzar (tales como mortalidad o cura) que permitan juzgar el éxito alcanzado, tal y como ocurre en los estudios farmacológicos. No obstante, el punto más relevante es la ausencia de conocimiento acerca de qué preguntas plantearnos con relación a las estrategias de investigación. Muchas veces en investigación en diagnóstico se parte de la enfermedad que se ha de diagnosticar y no del problema clínico por resolver, lo que origina que la prueba no cumpla en la clínica el papel que se espera de ella. Esto podría reflejar la separación existente entre el objetivo de los investigadores cuando desarrollan una nueva prueba diagnóstica y la necesidad de diagnóstico que realmente tienen los clínicos. La solución estibaría en una estrecha colaboración entre investigadores y clínicos, que deben aportar las funciones o atributos que esperan de cada prueba, ayudando a la mejora de la definición de las cuestiones de investigación.

Junto con el enunciado de la pregunta de investigación, otro aspecto importante es la definición del diseño del estudio<sup>32</sup>, el cual va a depender del objetivo que se quiera alcanzar. Así, si la prueba a desarrollar va a ser empleada en cribado, debería ser validada en una cohorte asintomática con características similares a las de la población donde se va a aplicar. En la mayoría de los estudios de diagnóstico, una de las limitaciones principales es la composición de la población a estudio, que muy pocas veces es similar a la población a diagnosticar en la práctica clínica. Si la validación de una prueba diagnóstica se estudia en un grupo de pacientes afectados de la enfermedad en estudio y un grupo de controles sanos, únicamente podremos decir que la prueba tiene potencial para el diagnóstico; pero si se aplicara a la clínica, se podría obtener resultados in-

deseados de sensibilidad y especificidad (y por lo tanto resultados falsos). Esto puede deberse al difícil acceso de los investigadores a un suficiente número de pacientes consecutivos con datos clínicos y demográficos de calidad. Por tanto, las nuevas pruebas diagnósticas deben estar sujetas a evaluaciones rigurosas de la evidencia que sustenten la decisión de su introducción en la práctica clínica y de la metodología empleada en su desarrollo y validación.

Una vez se haya alcanzado una investigación de calidad en el área del diagnóstico, es necesario establecer protocolos que permitan la monitorización de la calidad y los efectos perjudiciales derivados de la utilización de pruebas diagnósticas, incluso en situaciones donde no está claro el uso de estas pruebas. En el caso de la prevención del efecto de la cascada clínica, sería importante recoger de manera detallada en la historia clínica todos los datos del paciente que permitan identificar enfermedades previamente conocidas o pruebas anteriormente realizadas para evitar su duplicación. También sería esencial una evaluación clínica completa que pueda determinar la probabilidad de que se obtenga un determinado resultado antes de la realización de cualquier prueba diagnóstica<sup>6</sup>. Es importante reconocer que todas las intervenciones desencadenadas por hallazgos inesperados se podrían considerar como situaciones de detección precoz de enfermedad y, por lo tanto, se debería aplicar las recomendaciones disponibles<sup>33,34</sup>. Para los estudios de cribado, es necesario que el público reciba información detallada de sus potenciales riesgos y beneficios. Esto podría evitar el entusiasmo desmedido que se está produciendo alrededor de estas determinaciones<sup>35</sup>, el cual está llevando a un aumento del mercado de salud a través de presiones para la introducción de nuevos programas de cribado.

En conclusión, más allá de presiones comerciales y sociales, la introducción de cualquier nueva tecnología médica en la práctica clínica debería pasar por promover que su difusión y utilización se hagan de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia demostradas científicamente. Por otro lado, los efectos relacionados con la cascada clínica, los resultados falsos positivos y negativos y la consecuencia y frecuencia del sobrediagnóstico deberían estar incluidos en el abanico de efectos adversos que se analizan cuando un paciente entra en contacto con el sistema sanitario.

### **Agradecimientos**

CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) Exp. P1050757, Instituto de Salud Carlos III.

### **Bibliografía**

1. Van Walraven C, Goel V, Chan B. Effect of population-based interventions on laboratory utilization: a time-series analysis. *JAMA*. 1998;280:2028-33.

2. Wong ET, McCarron MM, Shaw ST Jr. Ordering of laboratory tests in a teaching hospital. Can it be improved? *JAMA*. 1983;249:3076-80.
3. Welch HG, Burke W. Uncertainties in genetic testing for chronic disease. *JAMA*. 1998;280:1525-7.
4. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA*. 1998;280:1000-5.
5. Young DW. Improving laboratory usage: a review. *Postgrad Med J*. 1988;64:283-9.
6. Mold JW, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med*. 1986;314:512-4.
7. Deyo RA. Cascade effects of medical technology. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:23-44.
8. Feinstein AR. Misguided efforts and future challenges for research on "diagnostic tests". *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:330-2.
9. Enzmann DR. On low back pain. *Am J Neuroradiol*. 1994;15:109-13.
10. Deyo RA. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine. Terrific test or tar baby? *N Engl J Med*. 1994;331:115-6.
11. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72:403-8.
12. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med*. 1994;331:69-73.
13. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26: 233-53.
14. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:205-21.
15. Aranaz JM, Aibar C, Gea MT, Leon MT. Efectos adversos en el cuidado hospitalario. Una revisión crítica. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:21-5.
16. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
17. Morabia A, Zhang FF. History of medical screening: from concepts to action. *Postgrad Med J*. 2004;80:463-9.
18. Mayor S. Women with early breast cancer to be tested for trastuzumab treatment. *BMJ*. 2005;331:864.
19. Raffle AE, Quinn M. Harms and benefits of screening to prevent cervical cancer. *Lancet*. 2004;364:1483-4.
20. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007;297:953-61.
21. Draisma G, Boer R, Otto SJ, Van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:868-78.
22. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med*. 1997;127:1023-8.
23. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1546-54.
24. Beam CA, Layde PM, Sullivan DC. Variability in the interpretation of screening mammograms by US radiologists. Findings from a national sample. *Arch Intern Med*. 1996;156: 209-13.
25. Castells X, Molins E, Macia F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:316-21.
26. Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ*. 2003;326:901.
27. Brodersen J, McKenna SP, Doward LC, Thorsen H. Measuring the psychosocial consequences of screening. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:3.
28. Hernandez-Aguado I. The winding road towards evidence based diagnoses. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56: 323-5.
29. Reid ML, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-51.
30. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, Van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 1999;282:1061-6.
31. Lumbreras-Lacarra B, Ramos-Rincon JM, Hernandez-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in clinical chemistry and clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem*. 2004;50:530-6.
32. Knottnerus JA. Challenges in dia-prognostic research. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:340-1.
33. U.S. Preventive Services Task Force. Guía de Medicina Clínica Preventiva (ed. esp.). Barcelona: Medical Trends; 1998.
34. Canadian Task Force on Preventive Health Care, CTFPHC, 2005 [citado 3 Abr 2007]. Disponible en: <http://www.ctfphc.org>
35. Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ Jr, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA*. 2004;291:71-8.