

Los efectos negativos de las intervenciones preventivas basadas en el individuo. Informe SESPAS 2008

Soledad Márquez-Calderón

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla, España.

(Negative effects of individual-based preventive interventions)

Resumen

Como se suele suponer que las intervenciones preventivas tienen pocos riesgos, la investigación sobre sus efectos negativos es escasa, tal como pone de manifiesto una revisión de la literatura médica española. Esos estudios analizan efectos a corto plazo (como falsos positivos de los cribados), pero no tratan efectos a largo plazo de las medidas poscribado (p. ej., fármacos preventivos) ni efectos negativos más intangibles (como la medicalización). Se produce una expansión acrítica de la medicina preventiva: continuas propuestas de nuevos cribados (incluidas las preenfermedades y los factores de riesgo) y vacunas. El balance entre beneficios y riesgos de esta expansión es, como mínimo, dudoso.

En este proceso la industria farmacéutica desempeña un papel clave, pero también hay que revisar cómo actúan otros agentes: profesionales y autoridades sanitarias, medios de comunicación y sociedad en general. Resaltamos sobre todo el papel de la profesión médica, pues sin ella no sería posible definir nuevas enfermedades y preenfermedades ni recomendar el uso de nuevas intervenciones preventivas.

La profesión médica tiene el prestigio suficiente ante el resto de los agentes para liderar cualquier cambio. Previamente las sociedades científicas deberían tener un debate interno sobre su papel actual en la adopción de nuevas intervenciones preventivas, sus relaciones con la industria y sus conflictos de interés. Algunas asociaciones médicas ya están adoptando un enfoque más crítico y analizando el impacto de sus propias recomendaciones preventivas sobre la medicalización de la vida.

Es necesario analizar de forma continuada los efectos adversos de las medidas preventivas implantadas en la práctica y establecer mecanismos para la evaluación crítica del balance beneficios-riesgos-costes de las nuevas intervenciones preventivas antes de incluirlas en la cartera de servicios. En la práctica clínica cotidiana habría que fomentar la participación de las personas en las decisiones y que los profesionales adopten el enfoque de la prevención cuaternaria.

Palabras clave: Prevención primaria. Servicios preventivos. Cribado. Vacunas. Fármacos preventivos. Efectos adversos. Medicalización.

Abstract

Because preventive interventions are usually assumed to carry few risks, research on their negative effects is scarce, as revealed by a review of the Spanish literature. The studies retrieved analyze short-term effects (such as false-positive results of screening tests), but do not evaluate the long-term effects of post-screening interventions (for example: preventive drugs) or even less tangible negative effects (such as medicalization). Uncritical spread of preventive medicine is occurring, with continual proposals for new screening tests (for pre-diseases and risk factors) and new vaccines. The risk-benefit ratio of this spread is, at the very least, doubtful.

The pharmaceutical industry plays a key role in this process but the role of other stakeholders (health professionals and health authorities, mass media and society) should also be reviewed. The present article highlights the role of the medical profession, since, without it, definition of new diseases and pre-diseases and the creation of guidelines on the use of new preventive interventions would not be possible.

The medical profession has sufficient prestige to lead any change. Before any change occurs, however, scientific societies should conduct an internal debate on their current role in the adoption of new preventive interventions, their relationships with the pharmaceutical industry and their conflicts of interest. Some medical associations are already adopting a more critical approach to the evaluation of the benefit-risk trade-off of new interventions and are analyzing the impact of their own preventive recommendations on the medicalization of life.

The adverse effects of the preventive measures implemented in health services should be continually assessed and procedures for the critical evaluation of the benefit-risk-cost trade-offs of new preventive interventions should be established before making decisions on their incorporation in the health services' portfolio. Finally, in daily clinical practice, enhancing citizen participation in decisions and adopting the approach of quaternary prevention would be desirable.

Key words: Primary prevention. Preventive health services. Mass screening. Vaccines. Preventive drugs. Adverse effects. Medicalization.

Correspondencia: Soledad Márquez-Calderón.
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía.
Correo electrónico: soledadm.marquez@juntadeandalucia.es

Ideas clave

- ¿Qué se sabe y qué no sobre los efectos negativos de las intervenciones preventivas basadas en el individuo?
 - Suele suponerse que son inocuas y esto hace que se investigue poco sobre sus efectos negativos, tal como se ha observado en la revisión de la literatura médica española.
 - Los efectos más estudiados son los relacionados directamente y a corto plazo con la propia intervención preventiva (falsos positivos en los cribados y reacciones locales en las vacunas). Los efectos negativos menos estudiados son los derivados de las medidas preventivas que se realizan tras un cribado positivo (como los efectos adversos de los fármacos preventivos) y los de carácter más intangible (medicalización de la vida, dependencia de los servicios sanitarios, etiquetado de enfermedad en personas con una mutación genética o diagnosticada de una preenfermedad, etc.).
 - La expansión de la medicina preventiva –por el incremento de nuevas condiciones clínicas que no son realmente enfermedades y la aparición continua de nuevas vacunas– está multiplicando las probabilidades de recibir intervenciones preventivas en todas las personas, con un balance poco claro entre el incremento de beneficios y el de riesgos.
- ¿Cuáles son los agentes implicados en la expansión de la medicina preventiva y la consiguiente medicalización de la vida?
 - Hay diversos agentes que desempeñan diversos roles. La industria farmacéutica tiene un papel clave y ejerce fuertes presiones en el resto de actores: sociedad en general y asociaciones de pacientes, medios de comunicación, autoridades sanitarias y profesionales sanitarios, especialmente médicos.
 - La profesión médica y sus instituciones tienen un papel fundamental, ya que la industria no podría promover sin su concurso la definición de nuevas enfermedades o límites para la definición de enfermedad, ni las recomendaciones sobre uso de fármacos preventivos en personas con factores de riesgo o preenfermedades, uso de nuevas vacunas, etc.
- ¿Qué se puede hacer para minimizar los efectos negativos de la prevención?

Sería importante que cada agente social revisara su propia implicación en la expansión exagerada de la medicina preventiva, pero pueden destacarse algunas propuestas:

 - La profesión médica y sus instituciones tienen el prestigio suficiente ante el resto de los agentes para liderar los cambios necesarios. Tendría gran interés un debate en el seno de las sociedades médi-

cas sobre las relaciones con la industria y los conflictos de interés.

- Cabe aprender de las actuaciones que ya han llevado a cabo algunas sociedades científicas, especialmente en el ámbito de la medicina de familia, propiciando un debate sobre sus propias recomendaciones preventivas y manifestando públicamente su desacuerdo con nuevas propuestas cuyo cociente beneficios-riesgos no está claro.
- La evaluación de las intervenciones preventivas ya implantadas en la práctica, sea en forma de programa u oportunista, debería hacerse de forma continuada e incluir la medición de efectos adversos a corto y largo plazo.
- Sería importante que las autoridades sanitarias propiciaran los mecanismos necesarios para la evaluación de nuevas intervenciones preventivas antes de su inclusión en el catálogo de prestaciones. Cualquier procedimiento de toma de decisiones en este sentido debería contar con el tiempo necesario, la participación de todos los agentes clave y los mecanismos efectivos para evitar presiones interesadas. Asimismo, estas evaluaciones tendrían que considerar explícitamente los posibles efectos adversos.
- Dos propuestas son clave para la práctica clínica: adoptar el enfoque de la prevención cuaternaria y propiciar la autonomía de las personas en el cuidado de la propia salud y en las decisiones sobre intervenciones preventivas. Esto último es especialmente importante cuando las intervenciones pueden aportar pequeños beneficios individuales y no están exentas de efectos adversos.

Introducción

La provisión de intervenciones preventivas dirigidas a personas que aparentemente están sanas forma parte de la actividad de los servicios sanitarios, sobre todo en el ámbito de la atención primaria. La difusión de este tipo de intervenciones se inició en los años cincuenta, cuando se empezaron a usar pruebas de cribado y se incluyó el consejo como parte de la práctica clínica habitual¹. Desde entonces, hablar de prevención casi siempre ha ido ligado a resaltar sus beneficios. La prevención es popular y no parece a priori que nadie pudiera negar aquello de «más vale prevenir que curar». De hecho, seguimos asistiendo continuamente a nuevas propuestas de intervenciones dirigidas a la prevención de enfermedades.

Aunque desde finales de los años setenta se inició una cierta preocupación por la falta de evidencia científica sobre los beneficios de una gran parte de los cribados y otras intervenciones preventivas que se esta-

ban extendiendo en la práctica clínica¹, en realidad no ha habido tanta inquietud por la posibilidad de que la prevención también pudiera tener efectos adversos. En este contexto se plantea este capítulo del informe SES-PAS 2008, centrado en una revisión y reflexión sobre los efectos negativos de las intervenciones preventivas.

Delimitación del tema: ¿qué efectos negativos de qué intervenciones preventivas?

Intervenciones preventivas basadas en el individuo

Una parte importante de la actividad dirigida a prevenir los problemas de salud se realiza en un contexto poblacional. Así ocurre con todas las actividades intersectoriales dirigidas a facilitar unas mejores condiciones de vida y las actividades poblacionales enfocadas a la promoción de hábitos saludables y a la prevención de accidentes y enfermedades (p. ej., las campañas educativas desde los medios de comunicación de masas). Sin embargo, desde el ámbito sanitario, la mayoría de la actividad preventiva se centra en las personas concretas, ya se hagan a demanda, de forma oportunista, u organizadas en programas. Este capítulo se centrará precisamente en estas intervenciones de tipo individual.

Siguiendo la clasificación de la US Preventive Services Task Force², las actividades preventivas individuales se dividirían en tres categorías: consejo (normalmente sobre estilos de vida), cribados (sobre todo los dirigidos a grandes grupos de población), y vacunas, inmunoprofilaxis y quimioprevención (fundamentalmente profilaxis postexposición a determinadas enfermedades infecciosas).

Sin embargo, esta clasificación no hace muy visible una parte importante de lo que hoy incluye la prevención en medicina. Por ello, sería interesante añadir a esta lista, con carácter propio y diferenciado, el grupo de intervenciones preventivas que siguen a una prueba de cribado positiva. Aquí se incluiría desde el uso de fármacos preventivos para tratar factores de riesgo o prevenir enfermedades hasta la cirugía preventiva (p. ej., la mastectomía bilateral preventiva en mujeres en las que se detecta una mutación en los genes *BRCA* tras una prueba genética).

La segunda edición de la guía de la US Task Force, de 1996, sólo incluía en el grupo de vacunas y quimioprevención la evaluación de tres medicamentos (supuestamente) preventivos: la profilaxis hormonal en la posmenopausia, la aspirina (en prevención primaria de infarto de miocardio y en el embarazo) y el ácido fólico en el embarazo². En los 11 años posteriores a esta segunda edición de la guía, la US Preventive Services Task Force ha publicado revisiones de estos mismos

fármacos preventivos y añadido tan sólo dos nuevos capítulos de evaluación de medicamentos preventivos³. La mayoría de los aspectos relacionados con estos fármacos están recogidos en los capítulos específicos de cribado (p. ej., en el cribado de hipercolesterolemia), por lo que no tienen un espacio propio que permita un análisis pormenorizado sobre sus efectos.

Es necesario revertir esta falta de visibilidad de la evaluación sobre este tipo de medidas más intervencionistas realizadas en personas sanas tras un cribado positivo (fármacos, cirugía, etc.), ya que se trata de la cara más oculta y con más posibilidad de tener efectos negativos de la medicina preventiva.

Efectos negativos individuales y sociales

Poner de manifiesto los efectos iatrogénicos individuales de las intervenciones preventivas (es decir, los efectos adversos relacionados directamente con el uso de una medida preventiva en una persona concreta) es necesario, pero no suficiente. Por ello, se tratarán también algunos aspectos relacionados con otros efectos negativos que son más intangibles y de carácter más social. Estos últimos tienen que ver con la aceptación acrítica del «más vale prevenir», la construcción social de los conceptos de salud y enfermedad, y el contexto donde se produce toda esta expansión de la medicina preventiva de base individual.

Para tratar todos estos temas, los contenidos del capítulo se estructuran en diversos apartados.

¿Por qué preocuparse por los efectos negativos de las intervenciones preventivas?

La medicina preventiva está viviendo una expansión muy importante en la actualidad. Este desarrollo se está llevando a cabo por varios mecanismos. En primer lugar, estamos asistiendo a dos fenómenos que amplían enormemente el campo de acción de la medicina: la equiparación del concepto «factor de riesgo» con el de enfermedad y la creación de las «preenfermedades». En segundo lugar, y derivado en gran medida de lo anterior, se están haciendo, desde la propia profesión médica, propuestas continuas de nuevos cribados (para la detección precoz no sólo de enfermedades sino de factores de riesgo, de preenfermedades, de alteraciones genéticas y de otros estados compatibles con estar sano). El uso de pruebas genéticas para la estimación del riesgo futuro de sufrir enfermedades, así como el amplio grupo de enfermedades donde se propone un diagnóstico precoz sin que haya tratamiento eficaz, son fenómenos que requieren especial atención. Una tercera vía de ampliación del campo de la intervención pre-

ventiva, también ligada con los dos fenómenos anteriores, es el incremento en el uso de fármacos y otros tratamientos con finalidad preventiva, normalmente tras resultados positivos de alguna prueba de cribado de un factor de riesgo o preenfermedad. Y por último, en los últimos años se están comercializando una gran cantidad de nuevas vacunas, muchas de las cuales se proponen para usarse en sectores muy amplios de la población.

Hay varios motivos para preocuparse por esta ampliación sin precedentes del campo de acción de la medicina preventiva. El primero de ellos es que todas las intervenciones sanitarias tienen efectos adversos, y las preventivas no escapan de esto (aunque estén rodeadas de un halo de inocuidad).

Pero además, es importante tener en cuenta que la producción de iatrogenia o la no producción de beneficios con la actividad preventiva (o beneficios inferiores a sus costes) tiene unas implicaciones éticas especiales. Si se realiza un análisis basado en los tres principios clásicos de la bioética que tienen más que ver con el nivel individual (dejamos a un lado de momento el principio de justicia), la primera objeción a la actividad preventiva vendría dada en relación con el principio de no maleficencia, ya que se trata de intervenciones que la mayor parte de las veces se ofrecen (o incluso se inducen) desde el propio sistema sanitario y se hacen en personas sanas⁴. En estas circunstancias, cuando se produce un efecto adverso, la intervención preventiva de base individual estaría en los límites de la ética médica. Menos graves, pero también importantes, son las consideraciones respecto al cumplimiento del principio de beneficencia. Así, aunque en muchos casos el beneficio poblacional de las actividades preventivas puede estar claro y ser importante en términos de eventos no deseados evitados y hasta muertes evitadas, el beneficio para una persona concreta puede llegar a ser muy improbable (paradoja de Rose). Un ejemplo sería que muchas de las personas que toman fármacos preventivos durante años para tratar la osteoporosis o los factores de riesgo cardiovascular no obtendrán ningún beneficio. A todo esto puede añadirse que generalmente se aporta muy poca información sobre los riesgos y los beneficios antes de iniciar este tipo de medidas preventivas, y mucho menos suele darse participación a las personas sobre la decisión de hacerse una prueba de cribado o iniciar un tratamiento tras un resultado positivo. Esto enlaza directamente con el principio ético de autonomía, que exigiría que las personas dispusieran de información veraz sobre los beneficios y riesgos de las intervenciones preventivas y la posibilidad de participar en la decisión sin sufrir presiones.

Un contexto sin presiones sería también deseable para los propios profesionales sanitarios que aconse-

jan y proveen las intervenciones y para los planificadores que toman las decisiones de ampliación de las prestaciones y puesta en marcha de nuevos programas preventivos. Sin embargo, los importantes intereses económicos que están en juego en la expansión de la medicina preventiva dan lugar a un contexto poco compatible con las decisiones autónomas. No puede olvidarse que los médicos que redactan las recomendaciones sobre determinados aspectos, como los valores normales o anormales de colesterol, glucemia, presión arterial o densidad mineral ósea, reciben honorarios de las compañías farmacéuticas que los fabrican^{5,6}. Tampoco puede perderse de vista que la Food and Drug Administration y la mayoría de agencias reguladoras de medicamentos se financian en parte con dinero procedente de la industria farmacéutica⁷.

La industria farmacéutica obtiene beneficios económicos muy importantes con cada aumento de la población «diagnosticada» de algún problema de salud susceptible de ser prevenido por fármacos⁸, con cada nuevo factor de riesgo identificado que puede tratarse con un medicamento, y con cada nueva vacuna incluida en la cartera de servicios de un sistema sanitario público. En su carrera por ampliar objetivos, la industria ha logrado implicar a muchas otras instancias profesionales y del sector público. Ya sea por obtener beneficios económicos o —en palabras de David Sackett— «para satisfacer una narcisista necesidad de reconocimiento público o en un descaminado intento de hacer el bien», los médicos y sus instituciones (sociedades científicas, revistas médicas, etc.) están contribuyendo a toda esta ampliación de la población diagnosticada de algo susceptible de ser prevenido con medicamentos^{9,10}.

Los resultados de esta estrategia de implicación de las instancias profesionales demuestran que está bien pensada e implementada. Un caso claro es la tendencia continua de las guías de práctica clínica y recomendaciones de grupos de expertos a bajar los umbrales de normalidad en los cribados y la creación de nuevas enfermedades que cribar y tratar. Así, los valores de colesterol considerados normales bajaron en 2001 y 2004^{11,12}, los de glucemia para el diagnóstico de la diabetes mellitus bajaron en 1997 y 2004^{13,14}, y entre 2003 y 2004 se definieron dos nuevas preenfermedades: la prehipertensión¹⁵ y la prediabetes¹⁴.

En el año 2006, un artículo publicado en el *New York Times* denunciaba que la American Society of Hypertension había recibido 700.000 dólares de tres compañías farmacéuticas para celebrar una serie de congresos en los que se difundía este concepto ampliado de la hipertensión arterial (prehipertensión)¹⁶. Por otra parte, tras las directrices de 2004 sobre los nuevos niveles normales de colesterol (con las cuales, una de cada 4 personas en Estados Unidos tendría que tomar estatinas), un grupo de profesionales y una or-

ganización médica independiente (Center for Science in the Public Interest) enviaron una petición a los National Institutes of Health para que se revisaran las recomendaciones. Además de argumentar la falta de fundamento científico de éstas, denunciaban que la mayoría de los panelistas que participaron en su formulación tenían fuertes conflictos de interés por recibir pagos de la industria¹⁷.

Mientras tanto, el éxito de la estrategia de la industria para implicar a las instancias profesionales se demuestra con la tendencia creciente que sigue desde hace años la prescripción de fármacos preventivos. En un estudio sobre las tendencias en la prescripción de algunos de estos medicamentos entre enero de 2000 y abril de 2003 en la ciudad de Sevilla, se puso de manifiesto que la prescripción de bifosfonatos y raloxifeno se había multiplicado por 5 en los sujetos laboralmente activos y por 4 en los pensionistas, y la prescripción de estatinas se multiplicó por 3 en activos y por 2 en pensionistas¹⁸. Es evidente que este incremento poblacional de los tratamientos en un período de algo más de 3 años no está dando respuesta a un aumento paralelo de la prevalencia de la osteoporosis ni la hipercolesterolemia (dos condiciones que además no son enfermedades sino factores de riesgo).

En este contexto de negocio, además de haber muchos incentivos para incrementar la población susceptible de algún tratamiento preventivo, hay pocos incentivos para hacer pública la información sobre sus efectos adversos¹⁹, lo que añade un nuevo motivo de preocupación.

Efectos iatrogénicos de las intervenciones preventivas individuales

Pruebas de cribado

Una de las intervenciones centrales de la prevención centrada en el individuo es el cribado (de enfermedades, de factores de riesgo y de alteraciones de tipo genético), actividad que puede producir efectos adversos por varios mecanismos.

En primer lugar, hay que destacar que la propia prueba de cribado no siempre es inocua. Un ejemplo llevado al límite, pero ilustrativo, es el uso en Estados Unidos de tomografías computarizadas (TC) de cuerpo entero para personas sanas, supuestamente para el cribado de cánceres de cualquier localización²⁰. La TC está ligada a niveles de radiación altos y —aunque es una prueba bastante segura— su amplio uso poblacional podría llevar a un incremento de la mortalidad por cáncer debido a las radiaciones²¹.

En segundo lugar, puede destacarse el efecto de «etiquetado de enfermo»⁴, que en muchos casos no

conlleva beneficios o sólo beneficios mínimos, y que casi siempre va a producir una dependencia del sistema sanitario. Esto ocurre incluso en los casos de cribados ampliamente aceptados y cuyos beneficios poblacionales están fuera de duda. Un hombre de 65 años, no fumador y sin antecedentes de cardiopatía isquémica al que se le detecta una hipertensión arterial en un cribado, tendrá un riesgo de infarto de miocardio del 5-6% en los próximos 5 años (frente al 3-4% si no hubiera tenido hipertensión arterial). Si el beneficio poblacional de tratar a 100 hombres como éste durante 5 años es que en 2 o 3 de ellos se evitaría el infarto, quedan 97 o 98 con una etiqueta y un tratamiento que no ganan ningún beneficio. En definitiva, aunque a veces los cribados consiguen mejoras de salud importantes desde el punto de vista poblacional, la ganancia para una persona concreta puede ser mínima o nula.

En tercer lugar, cabe mencionar los efectos relacionados con los resultados falsos de las pruebas de cribado. En el caso de los falsos negativos, se ha descrito que pueden producir una sensación de seguridad y retraso en la búsqueda de atención²². En cuanto a los falsos positivos, conllevan por una parte la ansiedad que se sufre hasta tener un resultado definitivo y, por otra, el uso de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios (biopsias, pruebas radiológicas, cirugía, fármacos, etc.)⁴. Estas pruebas confirmatorias y tratamientos también pueden tener sus propias complicaciones y efectos adversos (incluidos los falsos diagnósticos definitivos).

Por último, no puede olvidarse que los cribados podrían detectar lesiones cancerosas que quizás no se hubieran convertido nunca en cánceres sintomáticos y mucho menos llegar a estadios avanzados con resultado de muerte. Esto es lo que parece derivarse del estudio de Bach et al²³ sobre el cribado del cáncer de pulmón en fumadores mediante TC. Estos autores muestran cómo se incrementaba con el cribado el número de cánceres de pulmón diagnosticados, pero a costa de cánceres incipientes, ya que el número de cánceres avanzados diagnosticados no cambiaba. Este sobrediagnóstico llevaba aparejado un incremento en las resecciones quirúrgicas de pulmón (con lo que esto puede suponer en términos de complicaciones), pero ningún cambio en la mortalidad.

El impacto de los efectos adversos de los cribados va a ser más importante en determinadas circunstancias. En primer lugar, cuando el cribado se realiza como programa poblacional, el número de afectados por todos los efectos iatrogénicos enumerados será mucho mayor. Por otra parte, casi siempre la prueba de cribado es propuesta desde el sistema sanitario (ya sea como programa o de forma oportunista), y esto tiene connotaciones éticas distintas que cuando es la persona quien la demanda, y también distinta aceptabili-

dad si se produce un efecto adverso. También el impacto es mayor cuando no se informa previamente de los posibles efectos negativos de someterse a un cribado. Por ejemplo, en los programas de cribado de cáncer de mama, sería necesario que las cartas de invitación explicaran los beneficios y los riesgos del programa (una mamografía cada 2 años durante un largo período de la vida). Es posible que muchas mujeres estén dispuestas a sufrir los problemas derivados de los falsos positivos para obtener los beneficios del diagnóstico precoz, pero al menos habrán podido decidirlo por sí mismas. También será más fácil aceptar todas las molestias derivadas de un falso positivo si esta información se ha recibido antes de someterse al cribado.

Fármacos preventivos

Ya se ha apuntado anteriormente que hay incentivos para no publicar toda la información conocida sobre los efectos adversos de las intervenciones que suponen negocio para la industria. Esta infradeclaración está documentada, e incluso en el año 2004 la iniciativa CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) se amplió con 10 nuevos ítems para incluir en las publicaciones de los ensayos clínicos los efectos adversos²⁴. Podrían ponerse muchos ejemplos que ilustran esta necesidad de mejorar la información sobre los efectos adversos de los fármacos preventivos.

En un metaanálisis que incluyó 164 ensayos clínicos con estatinas, sólo 48 proporcionaban información sobre el número de pacientes con uno o más síntomas posiblemente causados por la medicación²⁵. Es posible que esta falta de declaración de efectos adversos tenga que ver con el perfil de seguridad que se les supone a estos fármacos. Sin embargo, ya hubo un caso de retirada del mercado de una estatina (cerivastatina) hace unos años por un efecto adverso grave, la rabdomiólisis⁶, y en el sitio web del Statin Effects Study (de la Universidad de California en San Diego) se detalla toda una lista de problemas derivados de estos fármacos, tanto los graves, aunque raros (rabdomiólisis, alteración de la función hepática), como los menos graves pero más frecuentes (debilidad y dolor muscular, dolor abdominal, problemas de memoria y concentración, depresión, etc.)²⁶.

Las propuestas para tratar con medicamentos las preenfermedades están ligadas a un potencial importante de iatrogenia. En el año 2006 se publicaban dos artículos sobre el ensayo clínico DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication), que evaluó dos fármacos antidiabéticos para el tratamiento de la prediabetes^{27,28}. El artículo que comparaba el tratamiento con rosiglitazona durante 3 años frente a placebo se publicó *on line* en la revista *The Lancet*, con libre acceso y de forma anticipada. Sin

embargo, a juzgar por la conclusión del estudio, lo que el tratamiento conseguía era una mejora en términos de resultados intermedios (reducción de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 y mayor probabilidad de volver a valores de glucemia considerados como normales)²⁷. Rosiglitazona es un fármaco antidiabético que se indica en la diabetes mellitus tipo 2 cuando fracasa el tratamiento con metformina. Tras 8 años de experiencia de uso de este medicamento, aún hoy no hay datos sobre su efectividad en términos de resultados finales (como reducción de complicaciones macro/microvasculares de la diabetes). Una preocupación adicional respecto al ensayo DREAM y su estrategia de publicación tan agresiva es que la conclusión no viene matizada por ningún efecto adverso, a pesar que éstos fueron más altos con rosiglitazona, incluida la insuficiencia cardíaca (diferencia con placebo estadísticamente significativa).

Hace unos meses se publicaba un metaanálisis sobre rosiglitazona que ha hecho correr ríos de tinta. En este estudio, que analizaba los datos de más de 27.000 pacientes incluidos en 42 ensayos clínicos sobre la diabetes mellitus tipo 2, se concluyó que la rosiglitazona (frente a diversas opciones que incluían placebo y otros antidiabéticos) se asociaba a una mayor frecuencia de infarto de miocardio (*odds ratio* [OR] = 1,43; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,03-1,98) y muerte cardiovascular (OR = 1,64; IC del 95%, 0,98-2,74)²⁹. Aun suponiendo que el metaanálisis tuviera problemas y que es posible que los efectos puedan deberse al azar (dada su significación estadística y los bajos riesgos absolutos), lo que parece claro es que rosiglitazona no protege del riesgo cardiovascular asociado a la diabetes. Salvo que tuviera unos efectos muy importantes de protección de las complicaciones microvasculares (algo no demostrado de momento), no hay ningún argumento para suministrar un fármaco cuyo único «beneficio» claro es que reduce los valores de glucemia.

Si la infradeclaración de efectos adversos es un problema, no lo es menos que –incluso cuando son conocidos– a veces no se tienen en cuenta a la hora de hacer recomendaciones. En este sentido, el caso de la terapia hormonal durante el climaterio es paradigmático. Un año después de la interrupción del ensayo Women's Health Initiative³⁰, una revisión de este ensayo y otros estudios previos sobre la terapia hormonal ponía de manifiesto que toda la literatura médica apuntaba consistentemente a una asociación entre este tratamiento y el cáncer de mama, el accidente cerebrovascular y la embolia pulmonar³¹. Aunque también la literatura médica era bastante consistente en algunos efectos preventivos positivos (como la prevención de la osteoporosis y del cáncer colorrectal), no compensaban el potencial de iatrogenia. Lo que aportó de nuevo el ensayo Women's Health Initiative

era que venía a contradecir el supuesto efecto de la terapia para reducir el riesgo de enfermedad coronaria (efecto puesto de manifiesto por estudios observacionales y que había dado lugar a su uso con fines preventivos), dado que encontraba precisamente lo contrario: un incremento de eventos coronarios en las mujeres sometidas a la terapia³⁰. Aunque análisis recientes del Women's Health Initiative apuntan a que este efecto podría relacionarse con el momento de inicio de la terapia, lo que está bastante claro es que se produce un incremento de eventos coronarios en las mujeres que inician este tratamiento varios años después del inicio de la menopausia³². Sin embargo, aún hoy puede encontrarse en internet información dirigida a las mujeres, en la que se afirma sin más matices que la terapia hormonal «está indicada para la prevención de la osteoporosis»³³.

Expansión de la medicina preventiva centrada en el individuo y sus efectos negativos para la sociedad

Con la expansión de la medicina preventiva se está conformando una sociedad con gran parte de la población clasificada como enferma, dependiente de los servicios sanitarios y con falsas expectativas sobre la posibilidad de reducir todos los riesgos. Esto va en paralelo con un modelo en que la medicina es el principal medio de conseguir la salud y que ignora cualquier forma no médica para lograr este objetivo (como los cambios en el estilo de vida)³⁴.

Esta forma medicalizada de vida conlleva una ansiedad por la salud. Prueba de ello es que el colesterol, la presión arterial, la osteoporosis, etc., se han convertido en preocupaciones comunes. Sin embargo, no parece que tenga como resultado que la gente se sienta mejor. Como observaba Sen³⁵, hay estudios que muestran que cuanto más dinero tiene una sociedad y mayor es su gasto sanitario, mayor número de ciudadanos se consideran enfermos.

Este modelo de salud es además dogmático y culpabiliza a todos aquellos que disienten, ya sean profesionales que no están de acuerdo con muchas de las nuevas propuestas de cribado y tratamientos preventivos, o ciudadanos que «no se cuidan» o sufren problemas de salud que supuestamente podían haberse prevenido.

Sin embargo, cabe preguntarse si desde los servicios sanitarios se está induciendo el uso de medidas preventivas que no todas las personas aceptarían si tuviesen toda la información. En un estudio realizado por Trewby et al³⁶ se exploró qué nivel de reducción del riesgo requeriría la gente para estar dispuesta a tomar fármacos para prevenir los eventos car-

diovasculares. La mediana de la reducción absoluta del riesgo a partir de la cual se iniciaría el tratamiento fue del 20%. Esto contrasta con la disminución real de riesgo que puede esperarse de un fármaco cardioprotector tomado durante 5 años (menos del 5% de reducción de infarto de miocardio incluso en pacientes de alto riesgo). Sería necesario disponer de más bibliografía que contrastara la perspectiva de los ciudadanos con la práctica preventiva actual, ya que si los resultados como los de este estudio se confirmaran, los servicios sanitarios tendrían que replantearse cómo y con qué información ofrecer las intervenciones preventivas.

Para finalizar, este modelo de salud es muy caro para la sociedad. Los costes sanitarios son muy importantes y, de seguir creciendo al mismo ritmo la cantidad de nuevas propuestas preventivas, se podría poner en peligro la sostenibilidad de la cobertura universal y, por tanto, la equidad del sistema. Mientras tanto, la solidaridad con los países más pobres continúa siendo una asignatura pendiente. Prueba de ello son las propuestas de nuevas vacunas que sólo el mundo desarrollado se podrá permitir, como la del virus del papiloma humano o el rotavirus, que realmente tendrían un beneficio importante en los países más pobres, donde se producen la mayoría de las muertes por cáncer de cuello uterino y prácticamente la totalidad de las muertes asociadas a la infección por rotavirus.

Evaluación de los efectos negativos de las intervenciones preventivas en España

Para identificar la investigación realizada en España sobre los efectos adversos u otro tipo de efectos negativos de las intervenciones preventivas, se ha explorado la literatura médica publicada en los últimos 5 años a través de PubMed (estrategias de búsqueda en la tabla 1) y consultado un número extraordinario de la revista *Atención Primaria*, publicado en noviembre de 2007, sobre la última actualización del PAPPs (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria).

Aunque la revisión realizada no es sistemática y puede que la búsqueda no haya logrado localizar todos los documentos relevantes, es suficiente para concluir que la investigación sobre los efectos negativos de las intervenciones preventivas es escasa en nuestro país. Esto es consistente con lo que ya Segura ponía de manifiesto con relación a las actividades de cribado en el anterior Informe SESPAS: la falta de evaluación global sobre el conjunto de los programas de cribado que se llevan a cabo en el territorio español, a excepción de los programas de cáncer de mama⁴.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda de artículos publicados en España sobre efectos adversos/negativos de las intervenciones preventivas (últimos 5 años)

Estrategia 1	#1	«Primary Prevention» [Mesh] or «Preventive Health Services» [Mesh] or «Immunization» [Mesh] or «Mass Immunization» [Mesh] or «Mass Screening» [Mesh] or «Public Health Practice» [Mesh] or «Vaccines» [Mesh]
	#2	«screening»
	#3	«preventive drug»
	#4	«preventive drugs»
	#5	#1 or #2 or #3 or #4
	#6	«Safety Management» [Mesh] or «adverse effects» [Subheading]
	#7	«safety»
	#8	«adverse events»
	#9	«medicalization»
	#10	#6 or #7 or #8 or #9
	#11	«Spain»
	#12	#5 and #10 and #11
Estrategia 2	#1	«screening»
	#2	«false positive»
	#3	«false positives»
	#4	«false negative»
	#5	«false negatives»
	#6	#2 or #3 or #4 or #5
	#7	«Spain»
	#8	#1 and #6 and #7

En la tabla 2 se hace una breve descripción de los artículos encontrados en la revisión bibliográfica, en los que el objetivo principal se centró en la evaluación de efectos adversos de las actividades preventivas. Todos ellos se refieren a cribados: dos sobre falsos positivos y sobrediagnóstico en cribados poblacionales de cáncer (mama y próstata), y otros dos que ponen de manifiesto el sobrediagnóstico en el cribado de dos enfermedades muy diferentes, la diabetes gestacional y la depresión.

El resto de los documentos encontrados y seleccionados (tabla 3) son estudios que no tienen como objetivo central la investigación sobre efectos adversos, pero que aportan alguna información al respecto. Quizás lo más cercano son los trabajos sobre inmunogenicidad y seguridad de diversas vacunas, sobre todo las combinadas; sin embargo, el énfasis en la mayor parte de estos estudios se centra en la capacidad inmunogénica y, en cualquier caso, no incluyen poblaciones tan amplias como para poder detectar efectos adversos poco frecuentes. Un segundo grupo de artículos estaría compuesto por estudios centrados en indicadores de proceso y funcionamiento de programas o técnicas de cribado, que incluyen de forma marginal información sobre algún efecto adverso, normalmente falsos positivos. Entre ellos, cabe destacar dos estudios realizados en población infantil (cribado

Tabla 2. Descripción de artículos sobre estudios realizados en España (2003-2007), cuyo objetivo principal es investigar los efectos adversos o negativos de los cribados

- *Castells X, Molins E, Macià 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.*
 Investiga los falsos positivos acumulados tras la participación en 10 rondas de cribado de cáncer de mama, basado en los datos del programa de cribado de la ciudad de Barcelona. Se concluye que un tercio de las mujeres tendrán al menos una rellamada por falso positivo a lo largo de 10 rondas (bienales).
- *Schröder FH. Detection of prostate cancer: the impact of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Can J Urol. 2005;12 Suppl 1:2-6.*
 Ensayo multicéntrico con asignación aleatoria a cribado de cáncer de próstata frente a control, realizado en España y otros 5 países europeos. Aporta resultados de sobrediagnóstico con el cribado poblacional, con cifras consideradas «inaceptables» por el autor. También analiza el incremento de falsos positivos con el antígeno prostático específico a partir de la segunda ronda de cribado.
- *Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. Diabetologia. 2005;48:1135-41.*
 Estudia el impacto que tendría la adopción de los criterios diagnósticos de diabetes gestacional de la American Diabetes Association en el cribado de este problema. Los autores concluyen que supondría un incremento del 32% en el diagnóstico de diabetes gestacional (respecto a criterios actuales), sin prácticamente ninguna repercusión en términos de reducción de complicaciones de la diabetes.
- *Aragonès E, Piñol JL, Labad A. The overdiagnosis of depression in non-depressed patients in primary care. Fam Pract. 2006;23:363-8.*
 Analiza los factores que determinan el sobrediagnóstico de depresión en atención primaria (Tarragona). Los autores concluyen que los médicos de familia diagnostican depresión en pacientes que no tienen signos formales de depresión, pero que tienen antecedentes de este problema o alguna disfunción psicológica que pueda ser prodrómica de futuros episodios depresivos.

de hipertensión arterial y de hipoacusia congénita) y dos sobre TC como posible prueba de cribado de cáncer de pulmón. Por último, de la monografía mencionada anteriormente sobre el PAPPs, destaca un estudio que recoge opiniones de los profesionales de atención primaria sobre este programa (tabla 3). Se les pregunta si consideran que el PAPPs puede contribuir a la medicalización de la sociedad. Aunque la mayoría de los encuestados consideran que el PAPPs es muy positivo y que ha repercutido favorablemente en la salud de la población, un 20% de los profesionales opina que sí contribuye a la medicalización. También en este estudio, una de las propuestas que se recogen para el futuro del PAPPs es fomentar la responsabilidad de los ciudadanos sobre el cuidado de la propia salud.

Tabla 3. Artículos sobre estudios realizados en España (2003-2007) que incluyen algún tipo de información sobre efectos adversos de actividades preventivas

Estudios que valoran la inmunogenicidad y seguridad de las vacunas

Aristegui J, Dal-Ré R, Díez-Delgado J, Marés J, Casanovas JM, García-Corbeira P, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine*. 2003;21:3593-600.

Botet FI, Veronese A, Otero MC, Tamarit D, Hontangas JL, Viviani S. Immunogenicity and safety in infants of a DTwPHib full liquid vaccine. *Acta Paediatr*. 2003;92:541-5.

Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gómez-Campderá JA, Navarro ML, et al; Spanish DTaP-HBV-IPV-097 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:713-20.

De Aristegui J, Cos B, Zurimendi A, Alday MV, Alzua J, De la Fuente E, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of pneumococcal seven-valent conjugate vaccine (Prevenar) administered in previously unvaccinated Spanish children aged 24 to 36 months. *Vaccine*. 2005;23:1917-22.

Estudios sobre diversos aspectos de los cribados, que aportan de forma secundaria (no como objetivo principal) algún dato sobre falsos positivos o negativos

Díaz JJ, Rey Galán C, Málaga Guerrero S. Utilidad de la fórmula de Somu en el diagnóstico de hipertensión arterial en niños y adolescentes españoles. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:776-8.

González de Aledo A, Bonilla C, Morales C, Gómez F, Barrasa J. Cribado universal de la hipoacusia congénita en Cantabria: resultados de los dos primeros años. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:135-40.

Callo L, Roig F, Cuevas A, De Granda JI, Villegas F, Jareño J, et al. Low-dose CT: a useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected populations. *Lung cancer*. 2007;56:217-21.

Bastarrika G, García-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1378-83.

Estudio que incluye información sobre opiniones de los profesionales acerca de la medicalización

Pérua LA, Alonso S, Bauzá K, Estévez JC, Iglesias M, Martín P, et al. Opiniones de los profesionales sanitarios sobre la influencia del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) en atención primaria. *Aten Primaria*. 2007;39 Supl 3:5-14.

Aunque la investigación sobre resultados adversos de las intervenciones preventivas en España no parece muy prolífica, es importante señalar que en breve se publicarán los resultados de un estudio importante por su extensión (estudio DESCRIC) sobre la situación del cribado del cáncer en España (mama, cérvix, colon-recto y próstata) y su comparación con las recomendaciones derivadas de la evidencia científica. Este estudio, ade-

más de describir la situación del cribado de estos cánceres, ha recopilado información sobre indicadores de funcionamiento y resultados, incluidos los efectos negativos (como falsos resultados de las pruebas de cribado, sobrediagnóstico, complicaciones de pruebas diagnósticas en casos positivos del cribado, etc.) (comunicación personal de María Sala, diciembre de 2007).

Conclusiones: algunas propuestas para actuar

El cambio desde un modelo de vida medicalizado (basado en gran medida en la prevención individual y la búsqueda del riesgo cero) a un modelo que no ponga la salud como el objetivo final, puede partir desde muchas instancias. En otro texto hemos descrito los distintos actores implicados y el papel que ejerce cada uno en la medicalización de la vida cotidiana: industria farmacéutica y de tecnologías, autoridades sanitarias, gestores, profesionales, medios de comunicación, sociedad, etc.³⁴. Sin embargo, aun siendo necesario que todos estos agentes se impliquen para que pueda haber un cambio hacia un modelo de vida más saludable y menos dependiente de los servicios sanitarios, resaltaremos sobre todo el papel de uno de ellos: la profesión médica y sus instituciones.

La razón fundamental es que esta profesión tiene una posición privilegiada para liderar cualquier transformación en la forma de entender la salud y en la forma de actuar de los servicios sanitarios. Su capacidad de influencia en los demás agentes (autoridades sanitarias, sociedad, etc.) es enorme, ya que su opinión se reconoce como la más autorizada y experta. La industria, sin el apoyo de las sociedades científicas y de los expertos médicos, tendría una capacidad mucho menor de presionar a las autoridades sanitarias para incluir en la cartera de servicios nuevas intervenciones preventivas cuyo cociente beneficios-riesgos o coste-beneficio es poco claro.

Por otro lado, para que la profesión médica y sus instituciones conserven su prestigio y legitimidad de cara a la sociedad, parece necesario que revisen su propio funcionamiento, especialmente los conflictos de intereses y su contribución a la medicalización de la vida de las personas. Las relaciones que a veces establecen las sociedades científicas, las revistas médicas y algunos médicos (de forma individual) con la industria, están sufriendo fuertes críticas en los últimos años. A modo de ejemplo, en el verano de 2002, Sackett publicaba en la revista médica canadiense un texto sobre lo que denominó «la arrogancia de la medicina preventiva»⁹. El artículo surgía a raíz del caso de la terapia hormonal, que se había usado con fines preventivos de forma generalizada, con consecuencias importantes por sus efectos adversos, incluidas las muertes prematuras y evitables. Sackett censuraba duramente el papel que los «expertos médicos» estaban desempeñando en esa difusión acrítica de la medicina

preventiva. Si no hay una revisión de las relaciones entre los médicos y sus instituciones con la industria, así como un cambio radical en ellas, la credibilidad de la profesión se verá seriamente afectada.

Algunos profesionales y sociedades científicas de este país han hecho propuestas interesantes y ejercido buenas prácticas en este sentido. Algunos ejemplos (sin ánimo de exhaustividad) pueden servir para ilustrar estas propuestas:

– Segura⁴ ha puesto de manifiesto la necesidad de que la evaluación de los cribados ya implantados, incluidos los resultados finales y los efectos adversos, se lleve a cabo de forma amplia y con continuidad. Asimismo, plantea la utilidad que tendría un sistema de regulación similar al de la autorización de medicamentos para la introducción de nuevos cribados en el catálogo de prestaciones.

– Gervas y Pérez han difundido en España el concepto de «prevención cuaternaria», proponiéndolo como una acción para llevar a cabo desde la propia profesión médica, e incluso como un compromiso profesional y ético. Al tiempo que critican los efectos adversos del intervencionismo médico, ponen de manifiesto la necesidad de esta nueva forma de prevención: «Es prevención cuaternaria la resistencia correosa y continua frente al intervencionismo médico, ante la medicalización de la vida diaria, y ante el abuso respecto a la definición de salud, factor de riesgo y enfermedad». Para estos dos médicos, la prevención cuaternaria obligaría a resistir ante cualquier protocolo, guía, consenso u opinión de experto que no tuviera un fundamento científico^{37,38}.

– La Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) ha proporcionado algunos ejemplos de buena práctica en prevención cuaternaria. Uno de ellos fue protagonizado por un grupo de médicos de familia en el año 2002, en relación con una conferencia de consenso sobre la osteoporosis posmenopáusica. Este grupo, que representaba a la semFYC en la conferencia de consenso convocada por otras sociedades médicas, intentó sin éxito conseguir que no se propusieran recomendaciones que medicalizaran la osteoporosis y le otorgaran a este factor de riesgo la categoría de enfermedad. Finalmente, tomaron la difícil decisión de no suscribir el consenso y de hacer públicas sus razones³⁹. Más recientemente, la semFYC ha sido una de las pocas sociedades científicas –junto con SESPAS– que ha hecho un pronunciamiento crítico sobre la precipitación a la hora de incluir la vacuna contra el virus del papiloma humano en el calendario vacunal^{40,41}. También en el ámbito de la medicina familiar y comunitaria, cabe destacar el esfuerzo de reflexión de la sociedad catalana de esta especialidad sobre la medicalización de la vida, con interesantes propuestas para cambiar esta tendencia en la sociedad y el sistema sanitario⁴².

Para lograr que estos ejemplos no sean anecdóticos es necesario una implicación de la profesión médica como tal. Como proponen recientemente Cohen et al⁴³, las diversas organizaciones profesionales (sobre todo sociedades) tienen la responsabilidad de alertar a los médicos sobre las circunstancias en las que surgen conflictos de interés (especialmente con la industria farmacéutica, pero no sólo con ella), e incluso hacer un seguimiento del impacto negativo de estos conflictos de interés y adoptar políticas y procedimientos para gestionarlos de forma efectiva.

Agradecimientos

A los editores del informe, por sus comentarios y sugerencias a una versión previa del manuscrito, que han servido sin duda para mejorar la calidad del texto.

Bibliografía

1. Berg AO, Allan JD. Introducing the Third U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med.* 2001;20:3-4.
2. US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the US Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
3. Agency for Healthcare Research and Quality [homepage on the internet]. Rockville: The Agency. Quality Guide to Clinical Preventive Services. US Preventive Services Task Force [citado 25 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/cps3dix.htm>
4. Segura-Benedicto A. Inducción sanitaria de los cribados: impacto y consecuencias. Aspectos éticos. *Gac Sanit.* 2006;20 Supl 1:88-95.
5. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies (II): disentanglement. *BMJ.* 2003;326:1193-6.
6. Moynihan R, Cassels A. Selling sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients. Vancouver: Greystone Books; 2005.
7. Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2004.
8. Moynihan R, Health I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ.* 2002;324:886-90.
9. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ.* 2002;167:363-4.
10. Smith R. The trouble with medical journals. London: Royal Society of Medicine Ltd.; 2006.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
12. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.

13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
14. American Diabetes Association. Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:5-10.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
16. Saul S. Unease on industry's role in hypertension debate. *The New York Times Online* [internet]. 2006 May 20 [citado 28 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2006/05/20/business/20hyper.html?ex=1185768000&en=bd2ba66084b9238c&ei=5070>
17. Center for Science in the Public Interest [homepage on the Internet]. Washington: The Center [updated 2004 Sept 23]. CSPI Newsroom [citado 6 Ago 2007]. Disponible en: <http://www.cspinet.org/integrity/press/200409231.html>
18. Monroy-Morcillo A, Márquez-Calderón S, Molina-López T, Domínguez-Camacho JC, Bermúdez-Tamayo C, Escolar-Pujolar A. Tendencias en la prescripción de fármacos preventivos en el distrito de atención primaria de Sevilla (2000-2003). *Gac Sanit*. 2005;19:471-4.
19. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA*. 2003;290:921-8.
20. Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ Jr, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA*. 2004;291:71-8.
21. US Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health [homepage on the Internet]. Whole body scanning. Using computed tomography (CT). Rockville: updated October 12, 2005 [citado 30 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cdrh/ct>
22. Petticrew MP, Sowden AJ, Lister-Sharp D. False-negative results in screening programs. Medical, psychological, and other implications. *Int J Techn Assess Health Care*. 2001;17:164-70.
23. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007;297:953-61.
24. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Almant DG, Schulz K, et al; CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004;141:781-8.
25. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423-9.
26. University of California San Diego [homepage on the Internet]. Statins Effects Study. San Diego: updated February 15, 2007 [citado 20 Jun 2007]. Disponible en: <http://medicine.ucsd.edu/ses>
27. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
28. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355:1551-62.
29. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
30. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
31. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med*. 2003;348:645-50.
32. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
33. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia [Internet] [citado 4 Ago 2007]. Disponible en: <http://www.aeem.es>
34. Márquez S, Meneu R. La medicalización de la vida y sus protagonistas. *Gest Clin Sanit*. 2003;5:47-53.
35. Sen A. Health: perception versus observation. *BMJ*. 2002;324:860-1.
36. Trewby PN, Reddy AV, Trewby CS, Ashton VJ, Brennan G, Inglis J. Are preventive drugs preventive enough? A study of patients' expectation of benefit from preventive drugs. *Clin Med*. 2002;2:527-33.
37. Gervas J, Pérez M. Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria. *Gac Sanit*. 2006;20 Supl 3:66-71.
38. Gervas J. Moderación en la actividad médica preventiva y curativa. Cuatro ejemplos de necesidad de prevención cuaternaria en España. *Gac Sanit*. 2006;20 Supl 1:127-34.
39. Bailón E, Del Cura I, Gutiérrez B, Landa J, López A, Blasco A. El consenso que no pudo ser. *Aten Primaria*. 2002;30:341-2.
40. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. La semFYC considera precipitada la decisión de incluir la vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH) en el calendario vacunal. *Noticias semFYC*. 2007;34 [revista en Internet] [publicada en octubre de 2007] [citado 7 Dic 2007]. Disponible en: <http://server1.semefyc.es/es/noticias/NOTICIA-Semfyc/octubre307/opinionA.htm>
41. Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Declaración de la Junta Directiva de SESPAS sobre la inclusión de una vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en el calendario oficial [internet] [publicado el 12 de noviembre de 2007] [citado 9 Dic 2007]. Disponible en: http://www.sespas.es/fr_comun.html
42. Fernández de Sanmamed MJ, Marquet R, Reguant M, Zapater F; Grup de Qualitat de la CAMFIC. Malalts de salut? Reflexions al voltant de les noves demandes i les respostes del sistema sanitari [internet]. Barcelona 2006 [citado 16 Dic 2007]. Disponible en: http://www.scmfic.org/grups_treball/altres/qualitat/Malalts_de_salut%20final.pdf
43. Cohen JJ, Cruess S, Davidson C. 40.1. Alliance between society and medicine. The public's stake in medical professionalism. *JAMA*. 2007;298:670-3.