

El entusiasmo por las pruebas diagnósticas: efectos en la salud y formas de control. Informe SESPAS 2008

Blanca Lumbreras / Ildfonso Hernández Aguado

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

(Enthusiasm for diagnostic tests: health effects and their surveillance)

Resumen

A la progresiva medicalización de la vida se está añadiendo en los últimos años un desmedido interés por la salud que se convierte en una finalidad de la existencia y no en un medio. Esta nueva concepción de la salud como fin, ha motivado el crecimiento del llamado mercado secundario de la salud y de que se hable de la «sociedad de la salud» al igual que se habla de la sociedad del conocimiento. Entre los «productos» sanitarios más populares se encuentran las pruebas diagnósticas; de ahí el entusiasmo surgido por los programas de cribado o por las nuevas tecnologías genéticas, sobre todo en detección y pronóstico de cáncer. El fenómeno afecta a la salud pública por la capacidad iatrogénica de las pruebas diagnósticas y por la carga asistencial prescindible que su uso exagerado provoca. La Administración sanitaria debe encarar este reto con un diverso abanico de intervenciones, que van desde el ámbito de la gestión clínica y sanitaria a la formulación de políticas sanitarias, sin descuidar la mejora de una investigación cuya aportación al conocimiento para un diagnóstico clínico fundado es, hasta la fecha, escasa dada su irregular calidad.

Palabras clave: Prueba diagnóstica. Efectos adversos. Diagnóstico basado en la evidencia.

Abstract

The medicalization of life has been encouraged by an excessive interest in health as an end in itself rather than as a means for a better life. This new concept of health has stimulated the growth of the secondary market of health and, in analogy with the knowledge society, the emergence of what is known as the “health society”. Among the most popular health “products” are diagnostic tests, explaining the enthusiasm for screening programs and the new genetic technologies, especially in the detection and prognosis of cancer. Because of the iatrogenic potential of diagnostic tests and the unnecessary demand caused by their excessive use, this phenomenon is a matter of public health concern. Health administrations must face this challenge with a diverse range of interventions that range from clinical management to policy formulation including the improvement of diagnostic research. The contribution of diagnostic research has so far been limited by its irregular quality.

Key words: Diagnostic test. Adverse effects. Evidence-based diagnosis.

Ideas clave

- El excesivo uso de pruebas diagnósticas lleva asociado distintos problemas, que incluyen la presencia de falsos positivos, el sobrediagnóstico, la repetición innecesaria de pruebas y el efecto de la cascada clínica. Todos ellos causan yatrogenia.
- La investigación diagnóstica es escasa y de baja calidad tanto en el área de epidemiología clínica como

en investigación de servicios sanitarios, por lo que la información para guiar las actuaciones de mejora de calidad es aún insuficiente.

- La introducción de recomendaciones, como STARD o QUADAS, mejora el rigor metodológico de la investigación diagnóstica pero su efecto es aún incipiente; por otra parte, es necesaria la extensión del estudio experimental en la evaluación diagnóstica.
- Los servicios diagnósticos deben trabajar conjuntamente con los servicios clínicos para establecer sin demora criterios y programas de uso de pruebas diagnósticas y sistemas de información eficientes para la evaluación continua de la calidad diagnóstica.
- Es recomendable propiciar una mayor participación de los pacientes en la toma de decisiones sobre la práctica de pruebas diagnósticas y de cribado.

Correspondencia: Blanca Lumbreras.
Universidad Miguel Hernández. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Correo electrónico: blumbreras@umh.es

- Debe incentivarse la investigación diagnóstica que proporcione resultados en términos de impacto diagnóstico, terapéutico y de salud, que permitan una toma de decisiones más fundamentada sobre el uso de pruebas diagnósticas y de cribado.

Introducción

La progresiva medicalización, con sus causas y efectos, advertida desde hace algunos decenios¹ ha motivado el auge de nuevos procedimientos dirigidos supuestamente a promover la salud, gran parte de ellos ajenos al sistema sanitario público, pero que finalmente acaban produciendo demandas de atención sanitaria pública. Puede haber beneficios derivados de algunos avances diagnósticos, pero ya sabemos que el crecimiento sanitario puede perjudicar la salud². Precisamente, en el caso de la tecnología diagnóstica, se ha descrito que sus avances no siempre han ido acompañados de una mejora en salud³, y según las guías de práctica clínica, muchas de las pruebas realizadas serían innecesarias^{4,5}.

El público general está recibiendo cada vez mayor cantidad de información que le muestra un amplio abanico de nuevas tecnologías diagnósticas disponibles, incluidas aquellas cuya eficacia no ha sido del todo probada; por ejemplo, las pruebas de cribado a través de técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC)⁶ o las determinaciones genéticas para valorar la susceptibilidad individual frente al cáncer⁷.

En el campo del cribado se ha propiciado un ambiente en el que esta prevención secundaria se muestra como la estrategia de salud más segura y una de las más eficaces en la lucha contra el cáncer, en detrimento de la prevención primaria de la enfermedad. En nombre de una mejor salud para la población, muchas agencias de salud pública y distintas asociaciones intentan persuadir a los individuos a que se sometan a una prueba de cribado, a pesar de las consecuencias que puede tener un resultado falso positivo o el diagnóstico de seudoenfermedad o sobrediagnóstico, llevando a un auténtico entusiasmo por la realización de pruebas de cribado⁸. Incluso la presencia de sobrediagnóstico, a menudo considerado como el mayor efecto perjudicial del cribado debido a que conduce a innecesarios procedimientos diagnósticos y tratamientos, reforzaría este entusiasmo por el cribado, ya que muchos de estos casos podrían ser indolentes y haber sido diagnosticados únicamente a través del cribado, por lo que parece mejorar el pronóstico de la enfermedad⁹.

Por otro lado, la identificación del genoma humano, completada en el año 2003 con la identificación de los aproximadamente 20.000-25.000 genes¹⁰, se ha plas-

mado en el desarrollo de nueva tecnología que se ha incorporado rápidamente a la práctica clínica^{11,12}. A pesar de que muchas de estas nuevas pruebas están formando ya parte de la cartera de servicios sanitarios, no se han establecido procedimientos efectivos que distingan las que mejoran la salud y previenen la enfermedad de otras que tienen un beneficio limitado o que incluso suponen un perjuicio para los pacientes.

En este artículo describimos las consecuencias para la salud de la difusión creciente de pruebas diagnósticas y de cribado, revisamos brevemente la experiencia disponible en modificar las prácticas diagnósticas y proponemos alguna aproximación a cómo enfocar este asunto desde las administraciones sanitarias.

Problemas asociados al excesivo o inadecuado uso de las pruebas diagnósticas

Los problemas asociados al uso de pruebas diagnósticas para el cribado y el cuidado clínico habitual descritos en la literatura científica cobran relevancia con el auge de la tecnología diagnóstica, que pasaría de ser una parte integrante de la atención sanitaria del paciente a un bien de consumo. Algunos de ellos, los que tienen mayores implicaciones para la salud del paciente, se describen a continuación.

Desde hace tiempo, se ha prestado una mayor atención a los programas de cribado poblacional como una estrategia primordial en la prevención secundaria de enfermedad. Hay que tener en cuenta que las pruebas con finalidad de cribado están dirigidas a una población asintomática, donde la prevalencia de enfermedad es muy baja y, por tanto, los efectos perjudiciales pueden ser de mayor magnitud que en el caso del diagnóstico clínico: podemos obtener una mayor tasa de resultados falsamente positivos, con las consecuencias que esto puede conllevar para el paciente. En el estudio de Barrat et al¹³, se estimó que de cada 1.000 mujeres mayores de 50 años en las que se realizan pruebas de cribado de cáncer de mama de manera bianual durante 10 años, el 24% obtiene un resultado positivo y debe someterse a más exámenes complementarios (biopsia, aspiración u otras pruebas radiológicas); sin embargo, sólo se detectan un total de 23 cánceres (2,3%). En España se ha descrito que tras 10 mamografías la frecuencia de falsos positivos es del 34%¹⁴.

Otro de los efectos negativos asociado con los programas de cribado es el sobrediagnóstico, es decir, el diagnóstico de una enfermedad clínicamente irrelevante que no se conocería si la persona no se hubiera sometido a la determinación diagnóstica. Esto conduce a un aumento aparente de la incidencia de determinadas enfermedades que, sin embargo, no se acompaña de una disminución de la mortalidad^{15,16}. En este

punto, es conocido el reciente debate abierto acerca de la utilidad de la TC helicoidal en el cribado de cáncer de pulmón^{17,18}. El problema para los clínicos radica en la imposibilidad de diferenciar los pacientes con sobrediagnóstico de los pacientes en quienes la enfermedad evolucionará y son la diana de la detección precoz de enfermedad.

Menos conocidos son otros efectos que aparecen con cierta frecuencia en el cuidado clínico habitual, asociados al desarrollo de la nueva tecnología diagnóstica. La mayor precisión de las nuevas pruebas diagnósticas conduce a una mejora en el diagnóstico de enfermedades, pero también a un incremento en la incidencia de hallazgos no relacionados con el episodio que motiva la demanda de ayuda médica. Estos hallazgos, clínicamente irrelevantes o no, ocasionarán un aumento de intervenciones terapéuticas y diagnósticas, fenómeno que se conoce como «efecto de la cascada clínica»^{19,20}. El primer paso puede ser la petición de una prueba sistemática, pero el descubrimiento de un hallazgo inesperado conduce a un número cada vez mayor de intervenciones, que pueden ser innecesarias, pero en ocasiones inevitables²¹. En el campo del radiodiagnóstico hay ejemplos claros, como el descubrimiento de tumores de forma casual en ausencia de sintomatología específica, lo que se ha denominado «incidentaloma», que pueden no ser la causa de la enfermedad del paciente y, sin embargo, conducir a diversos tratamientos agresivos^{22,23}.

Dentro del cuidado clínico habitual, y desde el punto de vista de la salud pública, no pueden obviarse situaciones reales a las que el clínico debe enfrentarse diariamente y que también pueden derivar en consecuencias no deseadas. Es el caso de la solicitud de la prueba diagnóstica por el propio paciente. Ejemplos frecuentes de ello son la petición de determinadas pruebas que han diagnosticado previamente a familiares o conocidos o la realización de un número más del necesario de ecografías de alta resolución durante el embarazo. En Barcelona²⁴ se comprobó que la media de ecografías obstétricas se situaba en 5,4, cuando más de 3 ecografías en la población general de gestantes no añade información relevante, y las clases sociales más favorecidas eran las que tenían un porcentaje superior de pruebas realizadas.

Estas situaciones podrían relacionarse con la posible utilidad de las pruebas como herramientas tranquilizadoras, además de su papel en términos de diagnóstico de enfermedad, por lo que aunque la prueba no esté estrictamente indicada, es opinable si la decisión de realizarla sería necesariamente incorrecta, tal como defienden Porta et al²⁵. No obstante, habría que tener en cuenta también las consecuencias económicas, así como la cascada de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que pueden desencadenar los resultados de la determinación.

Otro apartado al que se le ha dedicado poca atención es la repetición innecesaria de la misma prueba diagnóstica durante un ingreso hospitalario²⁶⁻²⁸. No hay evidencia disponible que avale que la repetición de una determinación diagnóstica que ha permanecido en todo momento dentro de los límites de la normalidad mejore la salud del paciente y, sin embargo, la excesiva repetición de determinaciones diagnósticas se ha asociado a un aumento de costes, a malestar del paciente e incluso a consecuencias no deseadas^{29,30}.

Por tanto, hay que evitar la percepción de las pruebas diagnósticas como inocuas, y considerar sus posibles efectos negativos. Por ello, cobra cada vez más importancia una evaluación exhaustiva de la iatrogenia diagnóstica, tanto por lo que se refiere a los determinantes y consecuencias de la cascada clínica como a la frecuencia y los factores asociados del sobrediagnóstico y de resultados falsos positivos o negativos.

Intervenciones dirigidas al uso adecuado de las pruebas diagnósticas

La escasez y la baja calidad de la investigación sobre diagnóstico se ha observado tanto en la vertiente de la epidemiología clínica como en la investigación en servicios sanitarios; de ahí que, pese a algún esfuerzo notable para conseguir un uso racional de las pruebas diagnósticas³¹, no haya aún suficiente conocimiento para contribuir a un uso más eficiente y racional de estas tecnologías³².

Por lo que se refiere a la gestión del uso inadecuado de pruebas diagnósticas, la mayor parte de las investigaciones se ha dirigido a la disminución del número de solicitudes emitidas por el médico durante su práctica habitual. Entre ellas se han descrito diversas estrategias: a) formación continuada de los médicos peticionarios; b) *feedback* en el que se informa a los médicos de los resultados obtenidos con la petición de pruebas³³⁻³⁶; c) auditorías; d) imposición de reglas administrativas, incentivos económicos y sanciones³⁷; e) cambios en los modelos de solicitud de pruebas o exigencia de requisitos específicos para algunas tecnologías diagnósticas³⁸; y f) difusión de protocolos de utilización de herramientas diagnósticas en libros y revistas científicas³⁹. Estas intervenciones han tenido una efectividad variable; por ejemplo, las últimas mencionadas no han sido muy efectivas, mientras que los cambios en los modelos de solicitud han sido efectivos, mostrando reducciones de hasta el 20-50% en el volumen de realización de determinaciones, y requieren poco coste y esfuerzo extra, aunque el efecto es a veces transitorio.

Las revisiones sistemáticas que evalúan las consecuencias derivadas de la aplicación de estas interven-

ciones mencionadas muestran, como decimos, un grado de éxito variable, y lo más relevante es que sólo las que combinan múltiples estrategias de actuación obtienen buenos resultados a largo plazo^{40,41}. Sin embargo, han surgido diversas críticas a estos procedimientos por el tiempo y la dificultad de su implementación en las instituciones sanitarias o el exceso de intrusismo que pueden suponer en la toma de una decisión clínica⁴². A esto se une que estas iniciativas podrían conllevar la infrautilización de las pruebas diagnósticas, si bien no se han descrito evidencias empíricas de que una reducción en la petición de pruebas diagnósticas lleve asociada una disminución de la efectividad del cuidado médico⁴³.

Para lograr una gestión adecuada del uso de las pruebas diagnósticas, las actuaciones también se han centrado en el paciente, que es, como hemos comentado con anterioridad, uno de los factores que puede influir en el aumento de peticiones. Se ha observado que una adecuada información a la población acerca de los riesgos y beneficios asociados a las pruebas diagnósticas puede conllevar un menor número de pruebas realizadas y una mejora en salud. Se han descrito ejemplos en la realización o no de una mamografía para el cribado de cáncer de mama¹³ o en la elección de no someterse a cribado de cáncer de próstata mediante la determinación del antígeno prostático específico en situaciones de indicación dudosa⁴⁴. No obstante, la investigación en este terreno es muy escasa.

Por lo que se refiere al diagnóstico basado en la evidencia, ha sido un área aún poco desarrollada porque no hay bastantes estudios con suficiente calidad para responder a las preguntas diagnósticas habituales que se plantean en la atención clínica. De hecho, diversas evaluaciones de la calidad metodológica de los estudios que evalúan pruebas diagnósticas, fundamentalmente en el ámbito del diagnóstico de laboratorio, mostraron indudables carencias⁴⁵⁻⁴⁸. Es decir, la información científica que tiene que fundamentar la acción diagnóstica es de escasa utilidad. Esta baja calidad ha llevado al establecimiento de distintas recomendaciones para la divulgación de estudios de exactitud diagnóstica de pruebas médicas, conocida como la iniciativa STARD⁴⁹, o para la selección de artículos que van a formar parte de revisiones sistemáticas o metaanálisis de diagnóstico, como QUADAS⁵⁰. El seguimiento de los criterios establecidos por estas guías metodológicas se está exigiendo e instaurando en las recomendaciones para los autores de muchas publicaciones, no sólo de laboratorio, sino de otros campos, como el del radiodiagnóstico⁵¹, y está contribuyendo a la mejora de la calidad metodológica de las pruebas diagnósticas⁴⁵. Por otra parte, aunque tímidamente, como más adelante se explica, ya comienzan a verse resultados de estudios sobre pruebas diagnósticas que valoran su inclusión en la atención clínica por sus efectos en salud mediante estudios experimentales, aportando así suficientes

pruebas sobre la oportunidad de su incorporación o no. En conjunto, cabe esperar una mejora en los próximos años la calidad de la investigación que permitirá la elaboración de guías clínicas más fundamentadas científicamente.

El análisis de las investigaciones diagnósticas muestra otro aspecto relevante de cara a mejorar la efectividad del diagnóstico. Se ha comprobado que el alejamiento de los servicios diagnósticos de los clínicos se asocia a una peor calidad de la investigación^{45,46}. Esto puede deberse a que muchos estudios se realizan fundamentalmente en servicios de diagnóstico que se encuentran separados, y no sólo físicamente, de los departamentos clínicos, con difícil acceso a determinados datos fundamentales para la investigación en diagnóstico. Esta distancia puede ser responsable también del papel que han tenido tradicionalmente los servicios de diagnóstico, limitado a la mera transmisión de resultados, y que ha llevado a un alejamiento de las pruebas diagnósticas como parte integral de la atención sanitaria del paciente. Se ha mostrado que el intercambio de información relativa a las características de las técnicas diagnósticas, y las características clínicas y sociodemográficas del paciente, se refleja en un diagnóstico más exacto de la enfermedad y una mejor práctica de los profesionales de los servicios de diagnóstico^{52,53}. Por tanto, una colaboración más estrecha entre los servicios será clave en la valoración más exacta de los resultados obtenidos y también en una mejor elección de la prueba.

Una consecuencia de las carencias investigadoras mencionadas son los retos a los que se enfrentan los servicios sanitarios cuando deben decidir sobre la inclusión en la cartera de servicios de nuevas tecnologías diagnósticas. Para que una nueva prueba sea incorporada al sistema sanitario es necesario que haya demostrado al menos su validez analítica (características relacionadas con la propia determinación, como la reproducibilidad de la técnica o el manejo de las muestras) y su validez clínica (exactitud con la que una prueba predice un diagnóstico)⁵⁴. La mayoría de las investigaciones se han centrado en el estudio de las características analíticas de la técnica, por lo que una vez alcanzados unos estándares adecuados, la prueba se aplica en la clínica. Serían exigibles estudios cuyo objetivo fuera evaluar la validez que tienen estas pruebas en un contexto clínico real, así como estudios de su efectividad o utilidad clínica una vez se hayan instaurado en el sistema sanitario. Sin embargo, en MEDLINE apenas aparecen 529 ensayos clínicos que evalúen la utilidad clínica de una prueba diagnóstica, en comparación con los cerca de 700.000 efectuados en el campo de la terapéutica y, por otro lado, hay un vacío en la investigación relativa a la comparación de la efectividad de pruebas nuevas que se incorporan a la práctica con las que ya estaban implementadas y

a las que sustituyen. Por tanto, es imprescindible establecer mecanismos rigurosos de acreditación de pruebas diagnósticas en los servicios sanitarios y promocionar investigación sobre el valor añadido en términos de salud de la inclusión, sustitución o mantenimiento de determinadas pruebas diagnósticas. En esa línea está la iniciativa desarrollada por la Agencia Andaluza de Tecnologías Sanitarias sobre los criterios para incorporar pruebas genéticas al servicio público de salud⁵⁵.

Intervenciones e investigación necesarias para alcanzar un uso eficiente de las pruebas diagnósticas

Para frenar los efectos negativos en la salud del auge de las tecnologías diagnósticas es necesario el desarrollo de diversas estrategias desde distintos ámbitos de actuación. Entre otras acciones, cabe citar la gestión clínicosanitaria, las políticas sanitarias y el desarrollo de la investigación en diagnóstico. Las propuestas no deben considerarse independientes unas de otras, sino que deberían potenciarse de manera conjunta, y la administración sanitaria debe ser el motor central que impulse a todas ellas.

En la gestión sanitaria, uno de los aspectos fundamentales es la consecución de una mayor cooperación entre los servicios de diagnóstico y los clínicos. El objetivo final de las estrategias será establecer una situación en la que el médico se pregunte ante cada paciente qué problema quiere solucionar —confirmación de un diagnóstico o exclusión de una enfermedad—, y en función de esta pregunta y con el asesoramiento de los servicios de diagnóstico, elija la prueba óptima. Para conseguirlo, es necesaria una mejora del conocimiento y capacidad de decisión de los servicios de diagnóstico, así como una actitud positiva de los clínicos en la que reconocen sus limitaciones como expertos en el campo del diagnóstico⁵⁶.

También dentro de la gestión sanitaria tienen cabida actuaciones dirigidas a la racionalización en el uso de las pruebas diagnósticas, como las definidas previamente para reducir el volumen de solicitudes de pruebas diagnósticas por parte del médico peticionario, y es oportuno que se diseñen para cada caso particular y de forma acordada por los servicios clínicos y diagnósticos implicados. El trabajo conjunto entre los servicios diagnósticos y los servicios clínicos permitiría establecer programas de vigilancia, al igual que ocurre con los estudios de farmacovigilancia, que cuantifiquen la frecuencia y determinantes asociados de los efectos secundarios derivados de las pruebas diagnósticas, como son los resultados falsos positivos o el exceso de intervención producido por el efecto cascada. Las nuevas estrategias de cribado deben acompañarse de eva-

luaciones con formato de investigación rigurosa para hacer un seguimiento de estos aspectos. En el caso de algunas tecnologías de elevado gasto o riesgo, podrían establecerse registros específicos de uso que permitieran evaluar mediante diversos indicadores la calidad del uso y sus efectos clínicos o diseñar estudios específicos de evaluación de estas tecnologías concretas, cuyos resultados serían decisivos en la toma de decisión posterior.

Muchas de las pruebas que se realizan actualmente de forma innecesaria corresponden a las situaciones en las que es el propio paciente el que demanda ayuda diagnóstica⁵⁶. En estos casos serían necesarias intervenciones para mejorar el conocimiento de la población a través del desarrollo de políticas tendentes a una mayor «alfabetización» en términos de salud. Se trataría de dotar a la población de las herramientas necesarias para tomar parte en las decisiones médicas de manera crítica ante la avalancha de información que reciben de las nuevas tecnologías diagnósticas, que promueven un avance en salud muchas veces inexistente. Como se ha comentado previamente, varios estudios han mostrado mejoras en el cuidado del paciente cuando éste participa en la toma de decisiones, por lo que es necesario que la población sea informada de los riesgos y beneficios de las pruebas disponibles, que le capacitará para elegir entre las opciones más adecuadas, más que en las preferencias de cada médico individual o las recomendaciones de paneles de expertos.

Respecto a la investigación diagnóstica, el objetivo prioritario deberá ser evitar la introducción en la práctica pruebas diagnósticas insuficientemente validadas, de tal modo que una vez alcanzadas unas características analíticas adecuadas, se considere como paso obligatorio la verificación de su validez clínica. Algunos autores han propuesto, al igual que ocurre antes de la comercialización de los fármacos, la necesidad de establecer fases de investigación^{57,58}. En una primera fase, la prueba diagnóstica verificaría su eficacia al aplicarse a un grupo de casos con enfermedad en comparación con un grupo de personas sanas; si la prueba demuestra buena capacidad discriminativa, pasaría a la segunda fase donde el espectro de sujetos se ampliaría a pacientes con diversos tipos de enfermedad y, finalmente, la prueba debería ser evaluada en una muestra consecutiva de pacientes que refleje con el máximo grado de fidelidad el ámbito clínico donde va a ser aplicada.

La investigación en diagnóstico no debe limitarse a la verificación de la validez clínica de las pruebas diagnósticas. Es necesario que, una vez incorporadas al sistema sanitario, se evalúe su efectividad a través de estudios de utilidad clínica que analicen su impacto diagnóstico, terapéutico o en la salud del paciente^{59,60}. Este desarrollo de la investigación diagnóstica en la práctica sanitaria tiene un valor añadido en el desarrollo del diagnóstico basado en la evidencia, que proporciona-

rá el mejor conocimiento disponible para que el médico, en colaboración con los servicios de diagnóstico, pueda conocer e interpretar las pruebas que tiene a su alcance.

Agradecimientos

Agradecemos la financiación y apoyo a este trabajo desde el CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Bibliografía

- Márquez S, Meneu R. La medicalización de la vida y sus protagonistas. *Gest Clin Sanit.* 2003;2:47-53.
- Fisher ES, Welch HG. Avoiding the unintended consequences of growth in medical care: how might more be worse? *JAMA.* 1999;281:446-53.
- Winkens R, Dinant GJ. Evidence base of clinical diagnosis: Rational, cost effective use of investigations in clinical practice. *BMJ.* 2002;324:783.
- Leurquin P, Van Casteren V, De Maeseneer J. Use of blood tests in general practice: a collaborative study in eight European countries. Eurosentinel Study Group. *Br J Gen Pract.* 1995;45:21-5.
- Ayanian JZ, Berwick DM. Do physicians have a bias toward action? A classic study revisited. *Med Decis Making.* 1991;11:154-8.
- Lee TH, Brennan TA. Direct-to-consumer marketing of high-technology screening tests. *N Engl J Med.* 2002;346:529-31.
- Gollust SE, Hull SC, Wilfond BS. Limitations of direct-to-consumer advertising for clinical genetic testing. *JAMA.* 2002;288:1762-7.
- Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ Jr, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA.* 2004;291:71-8.
- Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med.* 1993;328:1237-43.
- Rogers J. The finished genome sequence of Homo sapiens. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2003;68:1-11.
- Milunsky A. Commercialization of clinical genetic laboratory services: in whose best interest? *Obstet Gynecol.* 1993;81:627-9.
- Korf BR. Advances in molecular diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1996;8:130-4.
- Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G, Houssami N. Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. *BMJ.* 2005;330:936.
- 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.
- Mayor S. Women with early breast cancer to be tested for trastuzumab treatment. *BMJ.* 2005;331:864.
- Raffle AE, Quinn M. Harms and benefits of screening to prevent cervical cancer. *Lancet.* 2004;364:1483-4.
- Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA.* 2007;297:953-61.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS; International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355:1763-71.
- Pérez-Fernández M, Gervas J. Cascade effect: clinical, epidemiological and ethical implications. *Med Clin (Barc).* 2002;118:65-7.
- Mold JW, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med.* 1986;314:512-4.
- Deyo RA. Cascade effects of medical technology. *Annu Rev Public Health.* 2002;23:23-44.
- Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:233-53.
- Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:205-21.
- Cano-Serral G, Rodríguez-Sanz M, Borrell C, Pérez MM, Salvador J. Desigualdades socioeconómicas relacionadas con el cuidado y el control del embarazo. *Gac Sanit.* 2006;20:25-30.
- Porta M, Hernández-Aguado I. ¿Hacer más o mejor lo que hay que hacer? EIDON. En prensa 2008.
- Van Walraven C, Raymond M. Population-based study of repeat laboratory testing. *Clin Chem.* 2003;49:1997-2005.
- Silverstein DS, Livingston DH, Elcavage J, Kovar L, Kelly KM. The utility of routine daily chest radiography in the surgical intensive care unit. *J Trauma.* 1993;35:643-6.
- Weydert JA, Nobbs ND, Feld R, Kemp JD. A simple, focused, computerized query to detect overutilization of laboratory tests. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:1141-3.
- Bates DW, Boyle DL, Rittenberg E, Kuperman GJ, Ma' Luf N, Menkin V, et al. What proportion of common diagnostic tests appears redundant? *Am J Med.* 1998;104:361-8.
- Dale JC, Ruby SG. Specimen collection volumes for laboratory tests. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:162-8.
- Eddy DM, editor. Common screening tests. Philadelphia: American College of Physicians; 1991.
- Hernández-Aguado I. The winding road towards evidence based diagnoses. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56:323-5.
- Bunting PS, Van Walraven C. Effect of a controlled feedback intervention on laboratory test ordering by community physicians. *Clin Chem.* 2004;50:321-6.
- Winkens RA, Ament AJ, Pop P, Reniers PH, Grol RP, Knottnerus JA. Routine individual feedback on requests for diagnostic tests: an economic evaluation. *Med Decis Making.* 1996;16:309-14.
- Winkens RA, Pop P, Grol RP, Kester AD, Knottnerus JA. Effect of feedback on test ordering behaviour of general practitioners. *BMJ.* 1992;304:1093-6.
- Variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio. Uso innecesario y estrategias de gestión de la utilización. *Var Pract Med.* 1997;12:1-5.
- Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians' practices. *N Engl J Med.* 1993;329:1271-3.
- Zaat JO, Van Eijk JT, Bonte HA. Laboratory test form design influences test ordering by general practitioners in The Netherlands. *Med Care.* 1992;30:189-98.
- Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behaviour or health care outcomes? *JAMA.* 1999;282:867-74.
- Jamtvedt G, Young JM. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD000259.
- Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests: a new conceptual framework. *JAMA.* 1998;280:2020-7.

42. Emerson JF, Emerson SS. The impact of requisition design on laboratory utilization. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:879-84.
43. Winkens RA, Grol RP, Beusmans GH, Kester AD, Knottnerus JA, Pop P. Does a reduction in general practitioners' use of diagnostic tests lead to more hospital referrals? *Br J Gen Pract*. 1995;45:289-92.
44. Flood AB, Wennberg JE, Nease RF Jr, Fowler FJ Jr, Ding J, Hynes LM. The importance of patient preference in the decision to screen for prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *J Gen Intern Med*. 1996;11:342-9.
45. Lumberras-Lacarra B, Ramos-Rincon JM, Hernández-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in clinical chemistry and clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem*. 2004;50:530-6.
46. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA*. 1995;274:645-51.
47. 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.
48. Ramos Rincon JM, Hernández Aguado I. Research on diagnostic tests in medicina clinica. A methodological assessment. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:129-34.
49. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Chem*. 2003;49:1-6.
50. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
51. Smidt N, Rutjes AW, Van der Windt DA, Ostelo RW, Reitsma JB, Bossuyt PM, et al. Quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *Radiology*. 2005;235:347-53.
52. Nakhleh RE, Gephardt G, Zarbo RJ. Necessity of clinical information in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:615-9.
53. Murakata LA, Lewin-Smith MR, Specht CS, Kalasinsky VF, McEvoy PL, Vinh TN, et al. Characterization of acrylic polyamide plastic embolization particles in vitro and in human tissue sections by light microscopy, infrared microspectroscopy and scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray analysis. *Mod Pathol*. 2006;19:922-30.
54. Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, Lau J, et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am J Epidemiol*. 2002;156:311-8.
55. Márquez S, Briones E. Marco para la evaluación de pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: AETSA; 2005. Informe 2/2005.
56. Nico P, Van Duijn CM. Predictive values instead of normal ranges: less data, more information. *Accred Qual Assur*. 2006;11:269-72.
57. Feinstein AR. *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1985.
58. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1054-61.
59. Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *CMAJ*. 1986;134:587-94.
60. Mackenzie R, Dixon AK. Measuring the effects of imaging: an evaluative framework. *Clin Radiol*. 1995;50:513-8.