

La invitación a un programa de tamizaje avanzado de enfermedad cardiovascular no disminuyó la mortalidad por todas las causas

Invitation to an advanced screening program for cardiovascular disease did not decrease all-cause mortality

Comentado de:

Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, et al. *N Engl J Med* 2022; 387:1385-1394. PMID: 36027560. doi: 10.1056/NEJMoa2208681¹.

Objetivo

Determinar si la invitación a un programa avanzado para el tamizaje de enfermedad cardiovascular subclínica en hombres adultos entre 65 y 74 años disminuye la mortalidad por todas las causas en comparación con quienes reciben los cuidados de salud habituales.

Diseño, lugar y pacientes

Ensayo clínico aleatorizado, controlado y multicéntrico con un seguimiento de cinco años, realizado en 15 municipios de Dinamarca.

Fueron incluidos hombres entre 65 y 74 años que fueron asignados mediante el uso de un algoritmo computacional a una de las siguientes ramas:

- intervención: invitación a participar de un programa de tamizaje con uso de múltiples métodos para la detección de enfermedad cardiovascular,
- control: no invitación a participar del programa.

Intervención

El programa de tamizaje avanzado cardiovascular incluyó la realización de una tomografía computada gatillada por electrocardiograma para la detección de fibrilación auricular, la medición del calcio coronario y la búsqueda de aneurisma de aorta; la medición de presión arterial en brazos y piernas para el diagnóstico de hipertensión arterial y de enfermedad vascular periférica, y un laboratorio con glucemia y perfil lipídico para la detección de diabetes mellitus y dislipidemia.

No fue posible realizar un cegamiento de la asignación a los participantes e investigadores del grupo intervenido. Para disminuir el riesgo de sesgo de desempeño, el grupo control no fue notificado de la realización del ensayo. La asignación de la intervención estuvo enmascarada para el investigador encargado del manejo de los datos y el análisis estadístico.

Medición de resultados principales

El desenlace principal fue la mortalidad por todas las causas. Los desenlaces secundarios incluyeron la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV), de infarto agudo de miocardio y de disección o ruptura aórtica. Además fueron considerados desenlaces

explicativos (indicación y adherencia a la medicación preventiva, reparación de aorta en forma electiva), de seguridad (incidencia de hemorragia severa, reparación de aorta, cáncer, revascularización cardíaca o vascular periférica, muerte hasta 30 días posteriores a la cirugía) y éticos (sobrediagnóstico y sobretratamiento).

Fueron realizados análisis por intención de tratar y análisis de subgrupos para el desenlace principal, considerando la edad y las comorbilidades previas, entre otros.

Para la comparación entre grupos fue utilizado un modelo de regresión de Cox, expresando los resultados mediante hazard ratio (HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95 %, a excepción de aquellos desenlaces que no cumplieron la asunción de riesgos proporcionales, que fueron expresados como la diferencia de tiempo medio de supervivencia restringido (TMSR) con sus IC 95 %².

Resultados principales

Fueron seleccionados 46.611 hombres entre 64 y 75 años, de los cuales 85 (0,2 %) fallecieron o emigraron durante el periodo de estudio. Del total, 29.790 fueron asignados al grupo control y 16.736 a la rama tamizaje, de los cuales 10.471 (62,6 %) realizaron de manera efectiva las pruebas diagnósticas incluidas en el programa.

Hubo 2.106 muertes en el grupo intervención (12,6 %) y 3.915 en el grupo control (13,1 %), tras una mediana de seguimiento de 5,6 años. No hubo diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre ambos grupos; en el análisis por subgrupos se halló un posible beneficio en el subgrupo de hombres entre 65 y 69 años (ver Tabla 1). Ningún otro subgrupo se vio beneficiado por participar del programa.

En cuanto a los resultados secundarios, se observó una menor incidencia de ACV en el grupo tamizaje (HR 0,93; IC 95 % 0,86 a 0,99). No hubo diferencias significativas en los desenlaces de seguridad. Con respecto a los resultados explicativos, hubo una mayor prescripción de antiagregantes (TSMR -0,85; IC 95 % -0,89 a -0,81) e hipolipemiantes (TSMR -0,68; IC 95 % -0,72 a -0,65) en el grupo tamizaje. Por último, en cuanto a los desenlaces éticos, de los 10.471 hombres que accedieron al rastreo, 6.381 (61 %) tuvieron un hallazgo positivo en al menos uno de los estudios, de los cuales 2.276 (35,7 %) no recibieron ningún tratamiento y fueron considerados como sobrediagnóstico. De los 4.105 que recibieron tratamiento preventivo, 3.997 (97,4 %) no obtuvieron beneficios en mortalidad por todas las causas y fueron considerados como sobretratamiento.

Tabla 1. Efecto de la participación en un programa avanzado de rastreo cardiovascular sobre la mortalidad por todas las causas y por grupo etario. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza. Notas: *p= 0,06 (único p-valor informado)

Desenlace	Intervención, n (%)	Control, n (%)	Hazard Ratio (IC 95 %)
Mortalidad	2.106 (12,6)	3.915 (13,1)	0,95 (0,90 a 1,00)*
Mortalidad en el subgrupo de 65 a 69 años	1.014 (6,0)	1.997 (6,7)	0,89 (0,83 a 0,96)
Mortalidad en el subgrupo de 70 a 74 años	1.092 (6,5)	1.918 (6,4)	1,01 (0,94 a 1,09)

Dado que no se realizó un ajuste por multiplicidad de desenlaces, los resultados obtenidos en el análisis de subgrupos y los resultados secundarios son de carácter exploratorio.

Conclusiones

La participación de adultos mayores en un programa avanzado de rastreo cardiovascular no mostró reducir la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, el análisis de subgrupos

sugiere que podría existir un beneficio en hombres entre 65 y 69 años, aunque este dato debe interpretarse con precaución dada la ausencia de ajuste por multiplicidad de desenlaces.

Conflicto de interés de los autores/fuente de financiamiento: Los autores afirman no tener ningún conflicto de interés. El estudio fue financiado por Dinamarca del Sur, la Fundación Danesa del Corazón y El Consejo Danés de Investigación Independiente.

Comentario

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte a nivel mundial. Afecta a comunidades de cualquier nivel de ingresos, pero tiene mayor impacto en países no desarrollados, donde las muertes ocurren a edades más tempranas y los recursos disponibles para combatir el problema son insuficientes³.

Se estima que un gran número de muertes podrían evitarse logrando un mayor acceso de la población a los servicios preventivos⁴. Para la prevención de muertes de causa cardiovascular las recomendaciones actuales incluyen la adecuada valoración del riesgo cardiovascular; el tamizaje de enfermedades asociadas a eventos cardiovasculares, como la diabetes mellitus, y la aplicación de diversas intervenciones como la consejería sobre hábitos de vida, la indicación de medicación hipolipemiente, antiagregante o anticoagulante y algunas intervenciones quirúrgicas electivas (como por ej, la cirugía bariátrica), entre otras⁵.

Sin embargo, y a pesar de la disponibilidad de la información, la actualización de las recomendaciones y la aplicación de políticas de salud pública, la carga de enfermedad cardiovascular continúa en aumento, así como la tasa de muertes ajustada por edad, incluso en países desarrollados⁶.

Ante esta situación, es posible plantear la necesidad de una intensificación de las medidas ya aplicadas además de una mejoría en el acceso de la población al sistema de salud. Los autores del estudio resumido¹ proponen la ampliación del rastreo de enfermedad cardiovascular dirigido a los hombres de entre 65 y 74 años con múltiples métodos, para identificar a quienes podrían beneficiarse de una intervención temprana. La elección de ese subgrupo surge de estudios previos que sugieren posibles beneficios en ese rango etario⁷. Esta intervención implicaría aumentar la utilización de recursos sanitarios y exponer a la población al eventual riesgo inherente a cada práctica preventiva, por lo que para recomendar su aplicación debemos estar seguros de su beneficio neto. Los datos obtenidos en esta investigación muestran que tal beneficio en el horizonte temporal de cinco años no existe o resulta poco significativo, y debe ser ponderado en contexto de los riesgos identificados, como la ocurrencia de hemorragias severas, si bien no se hallaron diferencias significativas en ese aspecto. Es importante recordar que el estudio está diseñado para un seguimiento de diez años, por lo que aún resta la segunda mitad del proceso que ofrecerá nuevos resultados⁸.

Una particularidad de este estudio es el evidente sesgo de género en que se incursiona al seleccionar únicamente participantes de sexo masculino. Si bien los autores justifican la decisión de restringir la población del estudio con el fin de eludir una subestimación de los eventuales efectos de la intervención, el sesgo de género constituye un problema común en la investigación en medicina y, en particular, en el área de enfermedad cardiovascular que merece atención⁹.

Por otra parte, se proponen estudios diagnósticos con criterios de aplicación muy específicos y cuya utilización para el tamizaje universal es, al menos, controvertida, como en el caso de la medición del puntaje de calcio coronario que actualmente se utiliza para guiar decisiones sobre la prevención cardiovascular en pacientes con riesgo indeterminado¹⁰. Por último, deben considerarse las limitaciones a la generalizabilidad de resultados del sistema de salud danés a otros como el de Argentina, en relación con la disponibilidad de recursos y su accesibilidad, así como a las características sociodemográficas de la población¹¹.

Conclusiones del comentador

Un programa de tamizaje cardiovascular exhaustivo no ha mostrado un beneficio neto a los cinco años de seguimiento. A la luz de estos resultados, no habría evidencia suficiente para modificar las prácticas preventivas actuales incluyendo un mayor número y complejidad de estudios diagnósticos, dado que el eventual beneficio, si existiera, podría ser marginal, y se acompañaría de posibles riesgos y mayores costos sanitarios. Debemos enfocar los esfuerzos en mejorar el acceso de la población a las intervenciones preventivas cuyo beneficio ha sido debidamente demostrado, y cuya aplicación y alcance encuentra numerosas barreras sobre todo en países no desarrollados.

Ezequiel Priano [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. ezequiel.priano@hospitalitaliano.org.ar]

Priano E. La invitación a un programa de tamizaje avanzado de enfermedad cardiovascular no disminuyó la mortalidad por todas las causas. *Evid Actual Pract Ambul.* 2023;26(3):e007076. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v26i3.7076>. Comentado de: Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, et al. Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med* 2022; 387:1385-1394. PMID: 36027560. doi: 10.1056/NEJMoa2208681

Referencias

1. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, et al. Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med.* 2022;387(15):1385–1394.
2. Kloecker D, Davies MJ, Khunti K, et al. Uses and Limitations of the Restricted Mean Survival Time: Illustrative Examples From Cardiovascular Outcomes and Mortality Trials in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2020;172(8):541–552.
3. Smith S, Collins A, Ferrari R, et al. Our Time: A Call to Save Preventable Death From Cardiovascular Disease (Heart Disease and Stroke). *Circulation.* 2012;126(23):2769–75.
4. Farley TA, Dalal MA, Mostashari F, et al. Deaths Preventable in the U.S. by Improvements in Use of Clinical Preventive Services. *Am J Prev Med.* 2010;38(6):600–609.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2019;140:596–646.
6. Gaziano AT. Reducing The Growing Burden Of Cardiovascular Disease In The Developing World. *Health Aff (Millwood).* 2007;26(1):13–24.
7. Lindholt JS, Søgaard R. Population rastreo and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2256–65.
8. Diederichsen ACP, Rasmussen LM, Søgaard R, et al. The Danish Cardiovascular Screening Trial (DANCAVAS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:554.
9. Holdcroft A. Gender bias in research: how does it affect evidence based medicine? *J R Soc Med.* 2007;100(1):2–3.
10. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):434–447.
11. Marro MJ, Cardoso AM, Leite IDC. Desigualdades regionales en la mortalidad por diabetes mellitus y en el acceso a la salud en Argentina. *Cad Saúde Pública.* 2017;33(9):e00113016.

