

¿El *screening* de enfermedad cardiovascular salva vidas en adultos asintomáticos?

Does Cardiovascular Disease Screening Save Lives in Asymptomatic Adults?

Hacer predicciones es muy difícil, especialmente si se trata del futuro.

NIELS BOHR

INTRODUCCIÓN

El "*screening*" en búsqueda de enfermedad asintomática en adultos es un método cada vez más utilizado por los médicos y más solicitado por los pacientes, más aún para la temida enfermedad cardiovascular.

Pero deberíamos reconocer que no es un método de "*prevención primaria*" de la salud, porque en realidad son acciones que pone en marcha el médico para detectar una enfermedad en su estadio precoz, ya sea en una persona o en la población; por lo tanto, es una metodología de "*prevención secundaria*" de los problemas de salud, para poder iniciar el tratamiento en el período asintomático y, en teoría, facilitar la cura de la enfermedad.

La verdadera "*prevención primaria*" de la salud son las acciones promovidas por el médico o la comunidad para evitar la causa de un problema de salud en una persona o en la población antes de que aparezca; es también conocida como "*promoción de la salud*". (1)

La racionalidad del *screening* parece simple, atractiva y explicable por sí misma; es detectar tempranamente la enfermedad en individuos asintomáticos y de esa forma poder tratarlos reduciendo la morbilidad y la mortalidad y, asimismo, los costos asociados.

Sin embargo, el papel del *screening* está cuestionado en acaloradas controversias actuales y por la fuerte crítica de diferentes grupos de interés, que incluyen a los propios pacientes, los cuales sobrestiman los beneficios y soslayan los daños, y muchas veces no puede demostrarse que los beneficios superen los daños.

Esto pasó con la recomendación de la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) contra el *screening* del cáncer de próstata en hombres sanos, porque los daños del *screening* con el antígeno prostático específico [*prostate specific antigen* (PSA)] excedían los beneficios, ya que los ensayos clínicos aleatorizados no mostraban mejora en la supervivencia a largo plazo, y el *screening* producía un riesgo alto de sobrediagnósticos con consecuencias adversas.

Aun la tan popular colonoscopia para detectar el cáncer de colon está en discusión. (2)

Enumeraremos someramente, a nuestro entender, los criterios para decidir si en una condición médica se

debería realizar *screening*, que discutiremos extensamente en las secciones siguientes:

1. Determinar la gravedad de la condición médica en términos de la amplitud de la carga de invalidez o mortalidad causada en la población.
2. Conocer cuál es la calidad de la prueba de *screening* en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo.
3. Si la condición médica encontrada precozmente tiene un tratamiento efectivo y con ventajas sobre el tratamiento realizado en el momento de la presentación clínica.
4. El *screening* adelanta el tiempo (*lead time*) de detección con respecto al diagnóstico clínico, y engañosamente alarga el tiempo a la muerte o a la aparición de incidencia de morbilidad; por ejemplo, los eventos coronarios disminuirán (infarto de miocardio, síndromes coronarios agudos, angina de pecho, revascularización coronaria, etc.).
5. Por lo tanto, es necesario que existan o se desarrollen ensayos clínicos que de manera aleatoria asignen un grupo a *screening* y otro al cuidado habitual; esto resulta imprescindible para dejar de lado los sesgos confundidores de los ensayos observacionales.

Algunas pruebas de *screening* se encontraban ya bien atrincheradas en las prácticas clínicas o de la salud pública mucho antes de que los ensayos clínicos controlados aleatorizados se utilizaran ampliamente, a los que actualmente reconocemos como evidencia necesaria para reconocer que los beneficios superan significativamente los daños y poder utilizarlos masivamente en la población.

AMPLITUD DE LA MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Actualmente no existen dudas de la gravedad de la condición médica de la enfermedad cardiovascular en términos de la amplitud de la carga de invalidez o mortalidad, ya que es la primera causa en las personas adultas y es enorme su proporción en la población.

En el Framingham Heart Study se estimó el riesgo en el curso de la vida en personas de 50 años libres de enfermedad cardiovascular (ECV) hasta los 95 años de edad. El desarrollo de ECV en los hombres fue del 51,7% (IC 95% 49,3-54,2) y en las mujeres fue del 39,2% (IC 95% 37,0-41,4).

cohorte prospectivo sobre los efectos del *screening* en adultos asintomáticos con el ECG de la PEE *versus* no *screening*, con puntos finales clínicos. Tampoco existen estudios sobre cómo la identificación de personas de riesgo alto por medio de la PEE afecta la utilización del tratamiento para reducir el riesgo cardiovascular (p. ej., estatinas o aspirina, etc.). (6) Ningún estudio estimó la corrección de la PEE en la clasificación de los participantes en grupos de riesgo alto, mediano o bajo comparado con solamente la evaluación de los factores de riesgo convencionales. Un estudio en hombres y mujeres publicó un estadístico C de 0,73 para los factores de riesgo tradicionales evaluado por el puntaje europeo (EuroSCORE) solamente *versus* 0,76 para EuroSCORE más PEE en la muerte de cualquier causa, pero no sabemos si esa pequeña diferencia es significativa, porque no publicaron los intervalos de confianza (IC). (7)

En conjunto, 38 estudios de cohorte prospectiva de PEE evaluaron las anomalías con el riesgo ulterior de eventos cardiovasculares. Distintas anomalías estuvieron asociadas, como la depresión del segmento ST con el ejercicio, que presentó un HR de 2,1 (IC 1,6-2,9), la incompetencia cronotrópica un HR de 1,4 (IC 1,3-1,9), recuperación anormal de la frecuencia cardíaca un HR de 1,5 (IC 1,3-1,9), capacidad de ejercicio disminuida un HR en un rango de 1,7 a 3,1 (en la cual no se pudo realizar un metaanálisis por los diferentes métodos de medición). (6)

En resumen, ciertas anomalías de la PEE están asociadas con un leve incremento de los eventos cardiovasculares posteriores, pero las implicaciones clínicas de estos hallazgos no están claras, debido a la ausencia de información de estudios de cohorte prospectivos o ensayos clínicos que comparen *screening* de no *screening* con desarrollo de eventos clínicos.

EL SCREENING ADELANTA EL TIEMPO (LEAD TIME) CON RESPECTO AL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La tendencia de disminución de la mortalidad de una enfermedad puede ocurrir por diferentes razones, y no puede atribuirse sin equívoco a los programas actuales de *screening*.

Por lo tanto, es de utilidad repasar brevemente las diferentes etapas del desarrollo de una enfermedad. (8)

Desde el inicio (T_1) hasta el tiempo en que comienza a ser detectada por el *screening* (T_2) existe un período no identificable de la enfermedad. El período de latencia hasta el diagnóstico (T_3) es todo el período durante el cual es asintomática pero detectable por el *screening*, que variará para cada individuo, con un valor promedio de tiempo de adelanto (t_2) (*lead time*) que podría ser de interés porque sería una medida del tiempo ganado para un tratamiento potencialmente efectivo (Figura 1).

Sin embargo, comparar simplemente la observación entre grupos con y sin *screening* en la duración de la sobrevida sería engañoso, porque la probabilidad de eventos para el grupo que no realizó *screening* comen-

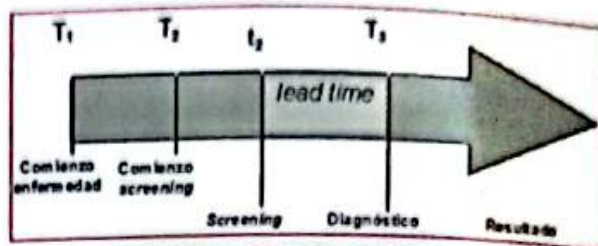


Fig. 1. Tiempo de adelanto (*lead time*) del diagnóstico mediante el *screening*.

zaría en el momento del diagnóstico clínico (T_3), pero en el grupo con *screening* comenzaría mucho antes (t_2). Por lo tanto, para prolongar la sobrevida real y no ficticia debido al tiempo anticipado por el *screening*, el alargamiento de la sobrevida debe ser mayor que el tiempo de adelanto (*lead time*) del diagnóstico en el *screening*.

Pero la estimación del tiempo de adelanto (*lead time*) es más bien complejo e incierto, por lo cual la única solución confiable es realizar un ensayo clínico controlado aleatorizado, asignando un grupo a *screening* y otro al control habitual, comparando el desarrollo de los eventos clínicos de relevancia. Un evento importante es la muerte específica, pero aún más definitivo es la muerte de cualquier causa, porque la suma de las causas competitivas o rivales de muerte hace desaparecer el beneficio de la disminución de la mortalidad específica.

Muchos anuncios periodísticos nos dicen que la investigación en la detección precoz del cáncer y de las enfermedades cardiovasculares ha dado sus frutos, que esto se demuestra en la sostenida mejora de la sobrevida a 5 o 10 años, la medida más utilizada para comunicar el progreso en la guerra contra el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

Como hemos dicho, se puede demostrar que esta medida es engañosa con un burdo ejemplo. Se puede pensar que si en el pasado el diagnóstico siempre se hacía con un tumor palpable, mientras que el diagnóstico de cáncer en los pacientes actuales incluye a aquellos con anomalías microscópicas en una biopsia, entonces sería esperable que la sobrevida a 5 a 10 años se incrementa por el tiempo adelantado (*lead time*) suplementario, aun si la nueva estrategia de *screening* fuera inefectiva.

Este fenómeno se visualiza claramente en los datos estadísticos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, basado en toda la población estadounidense entre 1950 y 1995. Calcularon la sobrevida a 5 años en ese período de 45 años para los 20 tipos de tumores sólidos más comunes. Usando el tumor como unidad de análisis, lo correlacionaron con otras dos medidas de la carga de cáncer basada en la población; su denominador incluye toda la población en riesgo de la enfermedad: mortalidad (N° muertos cáncer/ N° población), incidencia (N° nuevos casos cáncer/ N° población).

Desde 1950 a 1995 se observó un incremento en la sobrevida a 5 años en cada uno de los 20 tipos de

tumores. El rango absoluto del aumento de la sobrevida era del 3% (cáncer de páncreas) al 50% (cáncer de próstata). Sin embargo, durante el mismo período, la mortalidad real en la población declinó en 12 tipos de cáncer, pero increíblemente se incrementó en los restantes 8 tipos. Existía poca o ninguna correlación entre el cambio de sobrevida a 5 años para un tumor específico y el cambio de la mortalidad en la población relacionada con el tumor (Pearson $r = 0,00$, Spearman $R = -0,07$). Por otro lado, el cambio de sobrevida a 5 años estaba positivamente relacionado con el cambio en la incidencia del tumor en la población (Pearson $r = +0,49$, Spearman $R = +0,37$).

Esto demuestra palmariamente que el aumento de la sobrevida de los 20 tumores sólidos parece deberse primariamente al notorio aumento de la incidencia de cada tipo de cáncer, relacionado con el cambio de los patrones de diagnóstico que impone el *screening*. En cambio, tiene muy poca relación con los cambios reales de disminución de la mortalidad en la población.

¿Por qué los cambios temporales en la sobrevida a los 5 años no están relacionados con la mortalidad?

Como se muestra en la Tabla 2, (9) hay tres maneras por las que puede aumentar la sobrevida a 5 años. El primero sería que el tratamiento para el cáncer sea realmente más efectivo y sin cambio en la incidencia, la mortalidad disminuirá y vivirán más y se demostraría este efecto en un típico ensayo clínico controlado de intervención (nueva droga o cirugía).

En las otras dos formas de aumento de la sobrevida, en ambas se deben al hallazgo de más pacientes en la etapa precoz de la enfermedad. Cualquier avance en el tiempo de la enfermedad aumentará la sobrevida a 5 años debido al espurio efecto del tiempo de adelanto (*lead time*), con el consiguiente aumento de la incidencia de la enfermedad, sin cambio en la mortalidad en la población y sin demostración de efecto en un ensayo controlado.

Si el tratamiento precoz es efectivo, entonces existirá un aumento adicional mayor de la sobrevida a 5 años, la mortalidad disminuirá, aunque menos que en lo que indica la sobrevida a 5 años y un ensayo aleatorizado podría demostrarlo.

Tabla 2. Tres maneras por las que puede aumentar la sobrevida a 5 años*

	Incid.	Sobrev. 5 a.	Mort. poblac.	Mort. ECA
Tto. más efectivo	SC	↑	↓	↓
Más sobrevida por el <i>screening</i>				
No es efectivo	↑	↑	SC	SC
Es efectivo	↑	↑	↓	↓

SC. Sin cambio. ↑ Incremento. ↓ Disminución. ↑ Gran incremento.

* Modificada de cita 9.

¿EL SCREENING PRODUCE SOBREDIAGNÓSTICOS?

¿Es posible que una parte significativa de los diagnósticos realizados en la etapa de *screening* resulten en sobrediagnósticos? Llamamos sobrediagnóstico a las enfermedades que fueron detectadas en el *screening* que nunca hubieran llevado a síntomas clínicos, ya sea por desarrollo lento o abortado o muerte por otra causa.

¿Cómo puede reconocerse que este fenómeno existe?

Si el tiempo del diagnóstico es "adelantado" por el *screening*, más enfermedades serán detectadas en una etapa temprana y, por lo tanto, la incidencia de la enfermedad en el estadio precoz se incrementará. A su vez, si el tiempo del diagnóstico de la enfermedad que progresará a una etapa tardía está adelantado, entonces menos enfermedades estarán presentes en la etapa tardía y la incidencia de estadios tardíos de la enfermedad disminuirá.

Este fenómeno se analizó para el cáncer de mama en los Estados Unidos, donde ya tienen más de tres décadas de experiencia en la utilización difundida de la mamografía como *screening* en mujeres de 40 años o mayores. Para calcular el número adicional de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama por el *screening* y también la reducción en el número de mujeres con un diagnóstico de cáncer en etapa tardía, los investigadores determinaron la incidencia basal (1976 a 1978) antes de la época del *screening*, calcularon la incidencia excedente (o déficit) con respecto al basal para cada año calendario (hasta 2008) y transformaron los datos en cambios en la incidencia en toda la nación. Definieron cáncer en etapa precoz a la enfermedad localizada o carcinoma *in situ*, y cáncer en etapa tardía a la enfermedad regional (la mayoría con compromiso ganglionar) o metástasis a distancia. Obtuvieron estos datos del registro Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]). (10)

Se asume que la incidencia de cáncer de mama en los Estados Unidos se mantuvo constante en esos 30 años, porque no existieron modificaciones en la porción de la población que generalmente no ha sido expuesta al *screening*, las mujeres más jóvenes de 40 años.

Se demuestra que la introducción del *screening* de la mamografía en los Estados Unidos estuvo asociada con un aumento de más del doble en el número de casos de cáncer de mama en la etapa precoz que son detectados cada año, de 112 a 234 casos por 100.000 mujeres (un incremento absoluto de 122 casos por 100.000 mujeres). Concomitantemente, la frecuencia a la cual las mujeres presentaban cáncer en la etapa tardía decreció de 102 a 94 casos por 100.000 mujeres (una disminución absoluta de 8 casos por 100.000 mujeres).

Se debe prestar atención que solamente se ahorran 8 cánceres de la etapa tardía de los 122 cánceres adicionales diagnosticados en la etapa precoz.

Por lo tanto, se considera una estimación de 31% de sobrediagnóstico de todos los cánceres de mama diagnosticados, más de 70.000 sobrediagnósticos en el año 2008 en los Estados Unidos.

Desafortunadamente, el estudio sugiere que la mamografía no cumplió el prerrequisito de reducir la mortalidad específica (una reducción en el número de mujeres que se presentan con cáncer en la etapa tardía), porque la reducción absoluta en las muertes (20 muertes por 100.000 mujeres) es mayor que la reducción absoluta de los casos de cáncer en etapa tardía (8 casos por 100.000 mujeres), confinados en los cánceres con invasión regional, que ahora pueden ser tratados exitosamente con una sobrevida del 85% a los 5 años. Y no tienen ningún efecto en los que se presentan con enfermedad a distancia, con solamente una sobrevida del 25% a los 5 años.

La buena noticia de la tendencia a la disminución del cáncer de mama debe ser largamente atribuida a mejora en el tratamiento y no al *screening*, ya que la disminución en el cáncer de mama entre las mujeres de 40 o más años fue del 28% y la disminución concurrente entre mujeres menores de 40 años fue del 42%, una reducción relativa de la mortalidad mayor entre las mujeres que no estaban expuestas al *screening* de la mamografía. (10)

Esta situación que aparece con la utilización del *screening* se confirmó en otras enfermedades, como el cáncer de próstata.

¿Cuántos pacientes asintomáticos que se realizan SPECT como *screening*, que terminan con angioplastia coronaria, o a veces cirugía coronaria, son en realidad sobrediagnósticos?

No conocemos la respuesta, pero es posible que pacientes con enfermedad coronaria asintomática nunca desarrollen enfermedad sintomática, o se mueran antes por otras causas de mortalidad.

¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE DE QUE EL SCREENING SALVA VIDAS EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS?

Investigadores del Centro de Investigación de Prevención de la Universidad de Stanford evaluaron sistemáticamente la evidencia de los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) en cuanto a si el *screening* disminuye la mortalidad de las enfermedades donde la muerte es el resultado común. (11) Por eso se enfocaron en las categorías de "cáncer" y "corazón y enfermedad vascular", así como en diabetes tipo 2 y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La USPSTF recomendó el *screening* para 6 enfermedades con 12 pruebas de *screening*.

La evidencia de los metaanálisis de los ECA estaban disponibles para 6 enfermedades y 9 pruebas distintas: aneurisma de la aorta abdominal (ultrasonido), cáncer de mama (mamografía y autoexamen), cáncer de colon (sangre oculta en materia fecal, sigmoidoscopia flexible), cáncer de pulmón (radiografía tórax + citología, TAC), cáncer de ovario (CA-125) y cáncer de próstata (antígeno específico prostático - PSA).

El IC 95% excluyó la hipótesis de nulidad en 4 de las 11 pruebas estimadas para mortalidad específica por enfermedad. Se redujo con ultrasonido en el aneurisma de la aorta abdominal, con la mamografía para el cáncer

de mama y la prueba de sangre oculta en materia fecal y la sigmoidoscopia flexible en el cáncer de colon, en un rango del 16% al 45%.

Pero no disminuyó en ningún caso la mortalidad de cualquier causa, ya que todos los riesgos relativos estaban muy cercanos a 1,0.

Los investigadores concluyen que con las pruebas de *screening* actualmente disponibles para enfermedades donde la muerte es un resultado común, la reducción de la mortalidad específica por enfermedad es poco frecuente y la reducción de la mortalidad por cualquier causa es muy rara o no existe.

¿Por qué la disminución de la mortalidad específica por enfermedad no se refleja en la mortalidad total? Deberíamos reconocer que debido a las otras muchas causas de muerte que compiten o rivalizan, es muy difícil documentar reducciones en la mortalidad de todas las causas; por ejemplo, el *screening* puede disminuir el riesgo de muerte por rotura de la aorta abdominal, pero en su lugar el paciente se puede morir por un infarto de miocardio como causa concurrente, común en esa patología. La mortalidad total podría disminuir cuando la enfermedad de interés del *screening* es la causa dominante o principal de muerte, o se realicen ECA extremadamente grandes.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO PARA EL FUTURO?

Vamos a discutir una situación tremendamente actual. En 2012, el advenimiento de los nuevos tratamientos para la hepatitis C (HVC) llevó a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos [US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] a recomendar *screening* para todos los nacidos en el período 1945-1965, ya que se estima que tres cuartos de toda la gente infectada está en esa cohorte de edad. (12)

Posteriormente, en abril de 2014, la OMS planteó un *screening* expandido en la "Guía para el *screening*, cuidado y tratamiento de personas con hepatitis C" (*Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with hepatitis C*), donde propone realizar *screening* a personas con riesgo alto de HVC (personas que se inyectan drogas, infección por HIV o encarceladas, niños nacidos de madre con HVC, los que recibieron transfusiones antes de 1992, hemodiálisis, compañeros sexuales infectados por el HVC, etc.). (13)

El *screening* diseminado ha recibido un fuerte apoyo de muchos expertos y saludado como una oportunidad para salvar cientos de miles de vidas en todo el mundo.

Para ello se basan en la sustancial prevalencia del HVC en el mundo. Alrededor de 170 millones tienen anticuerpos para HVC (identifica a los que han sido infectados por el virus), pero como aproximadamente el 30% de las personas infectadas por el HVC tienen una fuerte respuesta inmunitaria que cura la infección, es necesario realizar una segunda prueba con el ARN del HVC para confirmar la infección crónica; finalmente, se

estima que, por lo menos, hay 120 millones de personas con infección activa y 350.000 a 500.000 muertes cada año. (12, 13)

Ahora se encuentran disponibles tratamientos altamente efectivos (ledipasvir y sofosbuvir), que utilizados en combinación con otra droga (p. ej., ribavirina) en por lo menos 24 semanas eliminan el virus del suero de tratamiento de 12 semanas después de suspender el hablar acerca de la "cura" de la hepatitis C.

¿Este alto porcentaje de respuesta se sostiene y se traslada en beneficio clínico a largo plazo? La mayor parte de la información proviene de estudios observacionales antiguos en aquellos que desarrollan respuestas positivas, pero la habilidad de la terapia de reducir la incidencia de la etapa final de la enfermedad hepática (cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte) no se ha probado en ningún ECA.

Sin embargo, dado que la mayoría de las personas infectadas por el HVC nunca desarrollan síntomas y morirán por otras causas, exponemos a este grupo al daño del tratamiento sin ningún beneficio posible, que debería ser superado ampliamente por el beneficio logrado en la minoría que desarrollará la enfermedad hepática terminal.

La droga ribavirina causa comúnmente anemia y puede producir leucopenia, erupción generalizada, trastornos gastrointestinales o insomnio en el 10-20% de los pacientes.

Los inhibidores de la proteasa causan anemia grave y erupción de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal. Los datos de seguridad son escasos con las nuevas drogas antivirales de acción directa. En un ensayo de sofosbuvir versus peginterferon más ribavirina, el 3% de los participantes que tomaban sofosbuvir experimentaron efectos adversos serios comparados con el 1% de la otra rama.

La OMS ya incluyó el sofosbuvir y otras medicinas para la hepatitis C en la Lista de Medicinas Esenciales, aun cuando el precio por un tratamiento de 12 semanas con sofosbuvir es de 84.000 dólares en los Estados Unidos, comercializado por la compañía Gilead, que tiene la patente. Recientemente, el 9 mayo de 2016, la Oficina de Patentes de la India le concedió la licencia a la compañía estadounidense, con lo que impidió la venta de un genérico de compañías indias que se comercializaba a 500 dólares. (14) El costo de manufactura del sofosbuvir, con una ganancia razonable incluida, se estima en 68.136 dólares. (15) Ya miles de pacientes con hepatitis C y defensores de la salud pública salieron a las calles de Madrid a reclamar "Tratamiento para Todos". (16)

La única solución a este problema de salud pública mundial es la licencia obligatoria, que es una decisión gubernamental que permite a alguien que no es el dueño de la patente hacer, vender o comprar el producto patentado sin el consentimiento del poseedor de la patente. (14, 17)

Ronald Koretz y colaboradores (12) sostienen que aunque un *screening* extendido para HVC pueda ser una estrategia costo-efectiva para reducir el desarrollo de la etapa terminal de la enfermedad hepática, podría dar por resultado un daño. Por lo tanto, es necesario determinar en un ECA bien diseñado el beneficio real del *screening*. Propone incluir 120.000 participantes, en los que se espera que la enfermedad hepática produzca 250-500 muertes; el estudio tendría un excelente poder para demostrar un 30% de reducción del riesgo relativo en el número de muertos por enfermedad hepática en la rama *screening*, el punto final secundario sería la mortalidad por todas las causas y el punto final compuesto, trasplante hepático o muerte por enfermedad hepática. Si no se observa esta diferencia entre los grupos después de 4 años, debido a una baja frecuencia de enfermedad hepática, puede continuarse 2 años más.

Si el tratamiento para HVC se va a escalar para cubrir a los 120-150 millones de infectados del mundo, las agencias reguladoras deberían asegurar que las drogas van a ser evaluadas en el largo plazo por puntos finales clínicos y no con marcadores sucedáneos en varios miles de pacientes; y debe hacerse rápidamente, porque tenemos una limitada ventana de oportunidad para recolectar la evidencia apropiada.

CONCLUSIÓN

Que los pacientes en los que se detecta la enfermedad en el *screening* van a vivir más años es nada más que una profecía autocumplida, ya que adelantan el tiempo de diagnóstico (*lead time*), pero no es una evidencia de disminución de la mortalidad por el *screening*.

Si el adelanto del diagnóstico con el *screening* no se refleja en disminución de enfermedad avanzada o muerte, no beneficia en nada al paciente y cabe hacerse la pregunta del escritor inglés John Milton "... ¿por qué ha de predecir el hombre la fecha de sus desgracias, mientras estas permanecen desconocidas, y por qué salir al encuentro de aquello que más debería evitar?"

La única justificación para realizar *screening* poblacional es tener la evidencia de su beneficio demostrado con ECA imparciales, bien diseñados, con un gran número de pacientes y con eventos duros como la mortalidad.

Dr. Hernán C. Doval^{MTSAC}

Director de la Revista Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaumolle M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag* 2015;4:61-4 <http://doi.org/cbvmv6>
2. Redberg RF. Fecal blood testing or colonoscopy. What is the best method for colorectal cancer screening? *JAMA Intern Med* 2016; published online June 15.
3. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8. <http://doi.org/cbvmv6>

4. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology- the essentials. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1982.
5. Garzon PE, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001;17:41-8.
6. Chou R, Arora B, Dana T, Fu R, Walker M, Humphrey L. Screening asymptomatic adults with resting or exercise electrocardiography: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:375-85. <http://doi.org/bmvr>
7. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462-8. <http://doi.org/cv925s>
8. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. Blackwell Scientific Publications; 1990.
9. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000;283:2975-8. <http://doi.org/bn99wf>
10. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998-2005. <http://doi.org/jtz>
11. Saquib N, Saquib J, and Ioannidis JPA. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Intern J Epidemiol* 2015;264-77. <http://doi.org/56p>
12. Koretz RL, Lin KW, Ioannidis JPA, Lenzer J. Is widespread screening for hepatitis C justified? *BMJ* 2015;350:g7809. <http://doi.org/bmvt>
13. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (acceso 01/07/2016).
14. M't Hoen EF. Indian hepatitis C drug patent decision shakes public health community. *Lancet* 2016;387:2272-3. <http://doi.org/bmvv>
15. Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clin Infect Dis* 2014;58:928-36. <http://doi.org/bmvx> <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> publicado 13 febrero 2014 (acceso 01/07/2016).
16. High priced hepatitis C treatments spark massive public outcry and political debate in Spain. IP Policy Committee blog. 2016. <http://tacd-ip.org/archives/1270> (acceso 01/07/2016)
17. Kapczynski A, Kesselheim A. "Government patent use": a legal approach to reducing drug spending. *Heath Affairs* 2016;35:791-7. <http://doi.org/bmvw>