

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio Inter99: Intervención poblacional consistente en “screening de los FRCV seguido de asesoramiento profesional” para reducir la incidencia de cardiopatía isquémica.

Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glümer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014 Jun 9;348:g3617.

Abreviaturas: **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** intervalo de confianza; **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: En este resumen nosotros hemos calculado e informado las medidas del efecto hasta RAR y NNT por incidencias acumuladas, con los intervalos para un 95% de confianza (IC 95%). Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls

I. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de mortalidad a nivel mundial. En España las enfermedades cardiovasculares, además del impacto sobre la salud y la calidad de vida, suponen un coste en torno a los 2.000 millones de euros anuales, y constituyen la primera causa de muerte, con un tercio del total de defunciones¹. Según datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2013, dentro de las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica contribuye en un 8,56% a la mortalidad total, y la enfermedad cerebrovascular en un 7,1%. Por sexo, las isquémicas del corazón fueron la primera causa de muerte en los hombres y las cerebrovasculares en las mujeres².

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Investigar si hay reducción en la cardiopatía isquémica mediante una intervención poblacional consistente en screening de factores de riesgo cardiovascular, seguido de asesoramiento profesional sobre cambios en los estilos de vida, con una determinada periodicidad lo largo de 5 años.

Duración planificada: 10 años.

B) TIPO DE ESTUDIO: Se trata de un estudio controlado aleatorizado controlado sobre una intervención de base poblacional, con un nivel de significación estadística de 5% y una potencia del 80%, para detectar una disminución del 15% en 10 años en la incidencia de cardiopatía isquémica en el grupo de intervención respecto al control. Contando con una participación del 70%, los autores estimaron una muestra mínima de 11.626 individuos por grupo de comparación.

La magnitud del efecto a los 10 años la calcularon los investigadores mediante la regresión de Cox, ajustando por edad y sexo (Modelo 1), añadiendo posteriormente las variables cohabitación (si vive con sus padres, en pareja, etc.), nivel educativo y etnia (Modelo 2), y, finalmente, introduciendo también las comorbilidades (Modelo 3). El objetivo de estos ajustes es “eliminar” mediante métodos estadísticos el posible desequilibrio de éstas entre los distintos grupos en el resultado final.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN: A través de un número de identificación único para cada habitante, llevaron a cabo una búsqueda por año de nacimiento (seleccionando población de 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60 años) en un registro poblacional

¹ Royo-Bordonada MA, Lobos JM, Brotons C, Villar F, de Pablo C, Armario P, et al. Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC). El estado de la prevención cardiovascular en España. *Med Clin.* 2014;142(1):7–14.

² Defunciones según causa de muerte en 2013. Nota de prensa del INE. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>

correspondiente a 11 municipios del suroeste de la ciudad de Copenhague que, a la fecha de la recogida de los datos, tenía una población de 330.293 habitantes (2-dic-1998). Recogieron los datos de 61.301 personas, de las cuales, asignaron 13.016 personas al grupo de intervención y 48.285 al grupo de control.

El único criterio de exclusión fue no disponer de todos los datos precisos para llevar a cabo el estudio.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Primer evento de cardiopatía isquémica.

2º Variables secundarias: Primer evento de: 1) ACV; 2) [cardiopatía isquémica o ACV]; y 3) mortalidad total.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Si, se llevó a cabo una aleatorización por siete estratos de edad y sexo predefinidos mediante números aleatorios por un programa informático, con una mayor proporción de participantes en los tramos de 40 a 55 años.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Si.

3º Participantes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: 13.016 individuos, que se agrupan en: un subgrupo, grupo A, de alto riesgo, 11.708 personas (90%) y otro de bajo riesgo, 1.308, el grupo B.

b) Grupo de control: 48.285 personas. De éstas se seleccionó una muestra aleatoria de 5.264 ajustada por edad y sexo, para comparar los cambios en los estilos de vida con el grupo de intervención.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Como puede observarse en la **tabla 1**, se encontraron diferencias significativas en los grupos de edad seleccionados, pero entraron dentro de lo buscado por los investigadores, pues se seleccionó una mayor población de las edades medias (se estimó que podrían ser entre los que se conseguiría mayor participación). También hubo diferencias significativas en 2 covariables: en quienes vivían con familiares o en pareja (73,7% en el grupo de intervención frente a 74,4% en el control) y en la variable nivel educativo. Pero se realizó un análisis multivariable final que ajustaron estadísticamente los posibles desequilibrios entre los grupos.

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas en el inicio del estudio.

ECA Inter99	Intervención; Núm (%)	Control, Núm. (%)	Valor de p (*)
	n = 11.629	n = 47.987	
Edad			
30 años	889 (7,6%)	6343 (13,2%)	< 0,01
35 años	1340 (11,5%)	8363 (17,4%)	
40 años	2234 (19,2%)	6480 (13,5%)	
45 años	2243 (19,3%)	6119 (12,8%)	
50 años	2242 (19,3%)	6023 (12,6%)	
55 años	1788 (14,4%)	8088 (16,9%)	
60 años	893 (7,7%)	6571 (13,7%)	
Mujeres	5805 (49,9%)	23565 (49,1%)	0,12
Etnia			
	n= 11.619	n= 47.939	0,31
Danés	10285 (88,5%)	42397 (88,4%)	
Países del Este	330 (2,8%)	1262 (2,6%)	
No Países del Este	1004 (8,6%)	4280 (8,9%)	
Cohabitación con otras personas	8571 (73,7%)	35760 (74,5%)	0,07
Educación			
	n= 11,324	n= 46,746	0,01
Básica	3379 (29,8%)	14,088 (30,1%)	
Baja	5890 (52%)	24773 (53%)	
Intermedia	1543 (13,6%)	5797 (12,4%)	
Alta	512 (4,5%)	2088 (4,5%)	
Comorbilidades			
0 enfermedad grave	10299 (88,6%)	45517 (88,6%)	0,98
1 enfermedad grave	1088 (9,4%)	4500 (9,4%)	
2 enfermedades graves	198 (1,7%)	796 (1,7%)	
3 o más enfermedades graves	44 (0,4%)	174 (0,4%)	
(*) Los valores de p se estiman por la ji cuadrado de Pearson			

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los participantes y los médicos que hacen el seguimiento?: Si. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí, puesto que la información sobre los eventos está en una base de datos.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: A las personas que aceptaron participar y dieron su consentimiento se les practicó un screening consistente en: un cuestionario, exploración física y pruebas analíticas, con el fin de determinar su porcentaje de riesgo cardiovascular basal. Posteriormente, según sus riesgos de desarrollar cardiopatía isquémica (calculado mediante un programa PRECARD, desarrollado por el grupo de trabajo que llevó a cabo este estudio) se les distribuyó bien en un grupo de alto riesgo o bien en otro de bajo riesgo (grupos A y B, respectivamente). A todos ellos se les ofreció asesoramiento personalizado sobre cambios en el estilo de vida por profesionales sanitarios entrenados. Al grupo de alto riesgo, además, se le ofreció sesiones grupales sobre cambios en estilos de vida, proporcionándole por tanto 6 sesiones a lo largo de los primeros 4 a 6 meses. Esto se repitió al año, a los 3 años y a los 5 años.

Los registros de los estilos de vida se llevaron a cabo mediante el envío de cuestionarios en distintas fases del estudio.

Con el fin de preparar las intervenciones descritas, el equipo de enfermeras/os, dietistas y médicos que lo llevó a cabo fue entrenado en asesoramiento sobre estilos de vida basándose en: el “Modelo de Creencias de Salud” (Health Belief Model), la “Teoría Social Cognitiva de Bandura”, y el “Modelo Transteorético”.

* **Modelo de Creencias de Salud:** Es un modelo de cambio de comportamiento desarrollado para explicar y predecir los comportamientos relacionados con la salud. Este modelo sugiere que lo que la gente cree sobre los problemas de salud, los beneficios percibidos de una acción en salud, las barreras a la acción y la autoeficacia (la confianza y la capacidad para conseguir el cambio), explican el compromiso (o falta de compromiso) en las acciones que promueven la salud. Además, un estímulo o señal para la acción, debe estar presente con el fin de activar comportamientos que promuevan la salud.

* **Teoría Social Cognitiva de Bandura:** Describe la conducta humana en términos de interacción recíproca entre determinantes cognitivos o personales, conductuales y ambientales. Los procesos cognitivos son los primeros mediadores del comportamiento. Pero las personas son capaces de incorporar en sus futuras actuaciones las consecuencias de las actuaciones previas. Una parte importante del comportamiento resulta del aprendizaje por imitación. No obstante, el pensamiento es un elemento activo en la construcción de la realidad por parte del individuo. Cada uno construye su realidad individual a partir de la interacción entre la cognición y el entorno. En este sentido, la información que maneja el individuo es importante para establecer sus pautas de comportamiento.

* **Modelo Transteorético:** En 1984, Prochaska y DiClemente formularon la hipótesis de que los cambios de conducta siguen una serie de etapas más o menos estandarizadas, tanto en los cambios espontáneos como en aquellos que siguen a recomendaciones terapéuticas. Estos estadios corresponden a lo que denominaron: "las etapas del cambio" (Precontemplación, Contemplación, Preparación, Acción, Mantenimiento). En el ejemplo del abandono del hábito tabáquico, el dejar de fumar no sucede en un paso, la gente progresa a través de cinco etapas hasta el éxito. El paso a través de las etapas ocurre cuando la gente utiliza los procesos del cambio. El progreso en las etapas tempranas depende balance entre pros y contras de dejar de fumar. Iniciar y mantener el abandono tabáquico requiere un sentido suficiente de confianza (autoeficacia).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 10 años.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos de la intervención y pérdidas: De los 61.301 individuos incluidos en la muestra inicialmente, salieron del estudio 377 (0,61%) entre la fecha de inicio de recogida de los datos y el inicio del estudio, en su mayoría por haber emigrado, muerte, cambio de sexo o desaparición del registro. Esta salida del estudio estuvo equilibrada en cuanto a edad y sexo (las variables de interacción fundamentales). Así, comienza invitándose a participar en el estudio a 59.616 personas (47.987 en el grupo control y 11.629 en el grupo de Intervención). Dentro del grupo de Intervención, 6.091 (52,4%) aceptaron la invitación. A los 5 años, punto final de la intervención, participaban 4.028 personas (34,6%). Esta diferencia se debió a la censura por incidencia de un evento (que son conocidas) o a pérdidas por emigración u otras causas, pero los investigadores no informan el número de estas pérdidas de seguimiento.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): El análisis fue por intención de tratar con las personas que aceptaron la invitación a participar.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primarias y secundarias:

1. Subgrupo de las 58.308 personas SIN enfermedad cardiovascular previa. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la intervención y el control en ninguna de las cuatro variables analizadas (cardiopatía isquémica, mortalidad total, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular), y eso sucedió con los tres modelos de análisis (1, 2, y 3). Los resultados de estos análisis los mostramos en extenso al final en la **tabla 2**.

2. Subgrupo de las 58.308 personas SIN enfermedad cardiovascular previa y además las 1.308 personas CON enfermedad isquémica previa. Con el modelo 1 no hubo diferencia estadísticamente significativa en las cuatro variables. a) incidencia de cardiopatía isquémica, HR 1,04 (0,95-1,13); b) incidencia de accidente cerebrovascular, HR 0,98 (0,87-1,11); c) primer evento de cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular, 1,01 (0,93-1,09); y d) muerte por cualquier causa, HR 1,00 (0,91-1,09).

3. Subgrupos de las 58.308 personas SIN enfermedad cardiovascular previa, además de las 676 CON ACV previo y las 1.901 CON ACV o cardiopatía isquémica. Con el modelo 1 no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable incidencia de cardiopatía isquémica, HR 0,96 (0,86-1,08) y HR 1,00 (0,94-1,08) respectivamente.

2º Efectos adversos: No se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos psicológicos, basándose en un análisis intermedio con 1.948 participantes, que comparó la puntuación en el cuestionario SCL-90-R (ansiedad, depresión y somatización) antes del screening frente a 10 meses después³. Por otra parte, no se ofrecen datos del posible impacto de los efectos secundarios en las personas a las que se trató con fármacos por sus médicos de cabecera.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: Los investigadores comentan que la intervención tuvo efecto en algunas personas en los cambios de estilo de vida, pero no informan del número.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí. Además de los ajustes con la regresión logística por intención de tratar, los investigadores obtuvieron similares resultados cuando introdujeron sólo los datos de las personas con la información completa en todos los campos.

IV. CONFLICTO DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Los autores que colaboran en este trabajo declararon no tener conflictos de intereses.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Si.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí; estratificada por edad y sexo.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí inicialmente. Posteriormente, a consecuencia de las pérdidas, hubo un desequilibrio que dio lugar a mayor proporción de mujeres jóvenes y de edades entre 40 y 50 años, aunque estos desequilibrios se ajustan al final por métodos estadísticos.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para participantes y los médicos que hacen el seguimiento?: Por la naturaleza del estudio, las personas del grupo experimental y los profesionales sanitarios que hacen el seguimiento sí conocían la intervención. Sin embargo, las personas del grupo de control no tenían constancia de la intervención realizada (no hubo "efecto contaminación").</p> <p>¿Se mantuvo oculta para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí, puesto que la información sobre los eventos está en una base de datos.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Si.</p> <p>¿Se contabilizaron y analizaron los abandonos?: Si. ¿Y las pérdidas?: Si.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: Si.</p>
--

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia Alta-Moderada. Justificamos la rebaja por: 1) no ser doble ciego (debido a la naturaleza de la intervención); 2) no informar del número de pérdidas de entre las que aceptaron la invitación de participar, a pesar de que los ajustes estadísticos compensen los posibles desequilibrios.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

³ Jørgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glümer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med* 2009 Mar;48(3):242-6.

Para nosotros, una de las debilidades de este estudio es no aportar datos sobre costes que ha generado una intervención sanitaria de este tamaño (costes directos indirectos e intangibles). El Coste-Oportunidad interesa porque cuando se inversión para una intervención sanitaria se desinvierte para otras intervenciones. Así, si X euros (en el numerador) se invierten para una intervención con nulo balance de beneficios y riesgos (denominador), el coste por unidad de beneficio tiende a infinito (X euros / cero beneficio = infinito), como sucede en este estudio. Si el balance de beneficios y riesgos es negativo, el coste por unidad de beneficio es negativo, como paradigmáticamente sucedió con la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas.

En cuanto al nivel de participación, aunque es bajo, no es menor que el que se ha producido en otros estudios similares (de intervención sobre factores de riesgo). Esto podría llevar a cuestionarnos la aceptabilidad de este tipo de intervenciones para las personas de las poblaciones a las que van destinadas, pues ignoramos si realmente desean someterse a chequeos o screenings para estimar su probabilidad de enfermar o morir en un tiempo determinado.

Los investigadores, y nosotros coincidimos con ellos, recuerdan a los lectores que la ausencia de beneficios de esta intervención poblacional, no puede colegirse que no habrá beneficio del asesoramiento en estilos de vida a nivel individual, especialmente en los pacientes de más alto riesgo que solicitan atención sanitaria.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para personas de entre 30 y 60 años, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** de llevar a cabo una **intervención poblacional consistente en screening de factores de riesgo cardiovascular seguido de asesoramiento personal y grupal sobre cambios en estilos de vida** con el objetivo de disminuir la incidencia de cardiopatía isquémica.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: En la población de personas sin enfermedad cardiovascular previa de este estudio no se han encontrado diferencias significativas en los eventos cardiovasculares mayores a nivel poblacional entre esta intervención y la no intervención. En un subgrupo de individuos estudiados *ad hoc* no se han encontrado diferencias en los efectos adversos psicológicos entre antes del screening y 10 meses después. No se aportan datos de los efectos secundarios en las personas a las que se trató con fármacos por sus médicos de cabecera.

B) INCONVENIENTES: “Entrar en el sistema” con citas a consultas y pruebas diagnósticas, además de los tiempos de trámites, suponen inconvenientes. Y, en función de sus valores y preferencias, algunos individuos sienten aversión a la mengua en su autonomía.

C) COSTES: Aunque este trabajo no proporciona información sobre costes, hay que valorar la inversión en recursos materiales y humanos, como tiempo y formación de los profesionales implicados en todos sus aspectos, sueldos e insumos, locales o consultas habilitadas, y los costes indirectos como el desplazamiento a todas las citas.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A LA POBLACIÓN?

1ª ¿Fueron los individuos de la población del estudio similares a los de España?: Sí. Aunque el riesgo basal suyo sea mayor, el contexto sociosanitario es similar al español.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los individuos de la población de mi ámbito profesional?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

Tabla 2: Resultados de la intervención Inter99 (screening de los FRCV seguida de asesoramiento profesional sobre estilos de vida) en una población de 30 a 60 años frente a una población similar sin intervención que sirve como control.

Subgrupo de personas SIN enfermedad cardiovascular previa a la entrada en el estudio	Nº Eventos / Nº Personas-año (% Eventos/año)		Medidas del efecto por año (durante 10 años), calculadas por incidencias acumuladas			
	Intervención	Control	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Cardiopatía Isquémica						
Modelo 1	565/109415 (0,51%)	2217/442212 (0,50%)	1,03 (0,94-1,13)	-0,02% (-0,06% a 0,03%)	-6649 (2970 a -1639)	7,17%
Modelo 2	545/105831 (0,51%)	2139/431977 (0,49%)	1,04 (0,95-1,14)	-0,02% (-0,07% a 0,03%)	-5049 (3378 a -1507)	9,45%
Modelo 3	545/105831 (0,51%)	2139/431977 (0,49%)	1,04 (0,95-1,14)	-0,02% (-0,07% a 0,03%)	-5049 (3378 a -1507)	9,45%
Accidente cerebrovascular						
Modelo 1	326/107948 (0,30%)	1400/454307 (0,30%)	0,98 (0,87-1,11)	0,01% (-0,03% a 0,04%)	16225 (2267 a -3450)	4,45%
Modelo 2	321/105237 (0,30%)	1364/442703 (0,30%)	0,99 (0,88-1,12)	0% (-0,03% a 0,04%)	32456 (2399 a -3063)	3,35%
Modelo 3	321/105237 (0,30%)	1364/442703 (0,30%)	0,99 (0,88-1,12)	0% (-0,03% a 0,04%)	32456 (2399 a -3063)	3,35%
Primer evento de [Cardiopatía Isquémica o Accidente cerebrovascular]						
Modelo 1	806/106905 (0,75%)	3243/434440 (0,7465%)	1,01 (0,94-1,09)	-0,01% (-0,06% a 0,05%)	-13396 (1931 a -1564)	3,92%
Modelo 2	782/104312 (0,74%)	3143/423442 (0,7423%)	1,01 (0,93-1,09)	-0,01% (-0,06% a 0,05%)	-13473 (1907 a -1552)	3,9%
Modelo 3	782/104312 (0,74%)	3143/423442 (0,7423%)	1,01 (0,93-1,09)	-0,01% (-0,06% a 0,05%)	-13473 (1907 a -1552)	3,9%
Mortalidad Total						
Modelo 1	595/108097 (0,55%)	2568/466541 (0,55%)	1 (0,91-1,09)	0% (-0,05% a 0,05%)	-----	2,5%
Modelo 2	583/105322 (0,55%)	2517/454710 (0,55%)	1 (0,91-1,09)	0% (-0,05% a 0,05%)	-----	2,5%
Modelo 3	583/107061 (0,54%)	2517/452971 (0,55%)	0,98 (0,9-1,07)	0,01% (-0,04% a 0,06%)	8998 (1621 a -2730)	5,33%

Modelo 1: ajuste por edad y sexo

Modelo 3: ajuste por edad, sexo, cohabitación (si vive con sus padres, en pareja, etc.), nivel educativo y etnia

Modelo 2: ajuste por edad, sexo, cohabitación (si vive con sus padres, en pareja, etc.), nivel educativo, etnia y comorbilidad