

## No se debe buscar la estenosis asintomática de la carótida. Usos y abusos de las pruebas de investigación médica en personas asintomáticas

Los expertos rehúsan aprender de la historia hasta que ellos la hacen y el precio de su arrogancia es pagado por los inocentes.  
La medicina preventiva es demasiado importante para que los expertos la lleven de la mano.

DAVID L. SACKETT

“La arrogancia de la medicina preventiva”. CMAJ 2002

### INTRODUCCIÓN

La reciente declaración de recomendación de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) sobre la práctica de investigación (*screening*) de estenosis carotídea en personas adultas asintomáticas es impactante. Todos reconocen que este procedimiento es la antesala de la cirugía o la angioplastia de la carótida en aquellos con lesiones significativas, para de esa manera intentar prevenir el accidente cerebrovascular (ACV). (1)

La recomendación tajante de la USPSTF dice: “No investigar para estenosis de la arteria carótida asintomática en la población general de adultos (recomendación de grado D).”

Si bien en 1996 la USPSTF concluyó que la evidencia era insuficiente para recomendar a favor o en contra del *screening* de personas asintomáticas para estenosis carotídea mediante el examen físico o el ultrasonido de la arteria carótida, en esta última actualización la recomendación es de grado D, que en la clasificación de la USPSTF significa recomendar en contra de la realización de este servicio preventivo, porque hay una certeza moderada a alta de que no tiene beneficio o de que el daño supera los beneficios y, por lo tanto, desalienta el uso de la práctica.

Esta frase corta y contundente parece ir en contra de la intuición rápida, que muchos tienen, de que la evidencia de los ensayos clínicos parecía confirmar que la revascularización disminuía el riesgo, por lo menos con la endarterectomía carotídea.

Pero además de la efectividad de una medida —en este caso la endarterectomía carotídea—, para aceptar la investigación de personas asintomáticas (*screening*) debemos evaluar otras características que son tan importantes como la eficacia, como son la validez de la prueba de *screening* (eco-Doppler de carótida) evaluada por su sensibilidad, especificidad y sus valores predictivos (positivo y negativo) que están en relación con la prevalencia de la enfermedad que se investiga.

Así que analizaremos las relaciones lógicas que existen entre estas variables, que siempre deben considerarse antes de que una institución como la USPSTF

aconseje o desaconseje un método de *screening* poblacional.

Comenzaremos discutiendo la evidencia que existe con la revascularización de la arteria carótida en personas asintomáticas, que es el hecho quizás más conocido por los clínicos, y después iremos desglosando el resto de los conceptos, menos conocidos, para reconocer por qué se llega a esta aplastante recomendación contraria al *screening* poblacional.

### ESTIMACIÓN DE LA MAGNITUD DEL BENEFICIO DE LA REVASCULARIZACIÓN DE LA ARTERIA CARÓTIDA EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

De los cinco ensayos clínicos aleatorizados publicados se excluyeron dos, el estudio WRAMC (Walter Reed Army Medical Center) porque no utilizó el eco-Doppler carotídeo para evaluar la estenosis, tenía pocos participantes y no estaban claras las definiciones de los puntos finales, y el estudio MACE (Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy) por la ausencia de aspirina en el grupo quirúrgico y el pequeño número de participantes.

En el VACS (Veterans Affairs Cooperative Study), de 1993, ensayo clínico de regular calidad, se incluyeron 444 hombres (edad promedio 64,5 años) con estenosis de la carótida del 50% al 99% confirmada por angiografía y seguimiento medio de 4 años, con alto riesgo cardiovascular (63% hipertensos, 50% fumadores y 30% diabéticos). A los 5 años no hubo diferencias significativas en la incidencia de muerte perioperatoria y ACV, 44,2% y 41,2% en el grupo médico y quirúrgico, respectivamente, RR 0,92 (IC 95% 0,69-1,22).

Los dos siguientes estudios de buena calidad fueron el ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), publicado en 1995, y el ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial), en 2004. (2)

El ACAS incluyó 1.659 pacientes con edad promedio de 67 años y un tercio mujeres —pero sólo enroló menos del 4% de los pacientes evaluados—, con confirmación angiográfica de estenosis de la carótida del 60% o más y seguimiento medio de 2,7 años, con alto ries-

go cardiovascular (64% hipertensos, 26% fumadores, 23% diabéticos, aproximadamente 20% con AIT o ACV contralateral). A los 5 años, la incidencia de ACV o muerte perioperatoria y ACV homolateral subsiguiente fue del 11% y del 5,1% en el grupo médico y quirúrgico, respectivamente, RR 0,47 (IC 95% 0,28-0,78), con reducción del riesgo absoluta del 5,9%, que no fue significativa en el subgrupo de las mujeres.

El ACST multicéntrico e internacional asignó aleatoriamente a 3.120 personas con edad promedio de 68 años, menos de un tercio mujeres, con estenosis de la carótida del 60% o más y con seguimiento durante una media de 3,4 años; también tenían alto riesgo cardiovascular (65% hipertensos, 20% diabéticos y 24% habían tenido endarterectomía carotídea contralateral). El tratamiento médico se acercaba más a los patrones actuales, la aspirina se utilizó ampliamente y el 50% se encontraba con medicación antihipertensiva y estatinas. El grado de estenosis de la carótida se determinó por ultrasonido y si bien la angiografía no era requerida, se utilizó a menudo para confirmar el diagnóstico en los primeros años y con menos frecuencia al final. A los 5 años, la muerte perioperatoria o cualquier ACV fue del 11,8% y del 6,4% en el grupo médico y quirúrgico, respectivamente, con reducción del riesgo absoluta del 5,4% (IC 95% 2,96%-7,75%); cerca de la mitad de los ACV prevenidos por la cirugía de carótida era invalidantes.

### Beneficios

Los dos ensayos clínicos más grandes y de mejor calidad mostraron una reducción absoluta a los 5 años de ACV o muerte perioperatoria de aproximadamente el 5% con la cirugía de la carótida en comparación con el tratamiento médico para estenosis del 60% al 99%, con pacientes y cirujanos seleccionados.

### Limitaciones

La principal limitación era que tanto los pacientes como los cirujanos estaban altamente seleccionados, lo cual reduce la generalización de los hallazgos a la práctica clínica habitual. Además, en los resultados perioperatorios a los 30 días no se incluye el infarto agudo de miocardio, una complicación posible en estos pacientes. Otra limitación es que el manejo del grupo médico estaba mal definido, no fue constante durante el curso de los estudios y posiblemente no es comparable al tratamiento médico estándar actual para estos pacientes.

Deberíamos dejar en claro que ninguno de los estudios demostró disminución de la mortalidad total.

### ¿CUÁLES SON LA PRECISIÓN Y LA SEGURIDAD QUE TIENEN EL ECO-DOPPLER DE LA CARÓTIDA PARA DETECTAR ESTENOSIS DEL 60% AL 99%?

Existen dos metaanálisis sobre la exactitud del eco-Doppler de la carótida para detectar estenosis clínicamente importante.

El metaanálisis de Nederkoorn y colaboradores, de 2003, comparado con la angiografía con sustracción digital como estándar de referencia, está catalogado como de moderada calidad porque tiene fuentes de búsqueda limitadas y no tiene información sobre la valoración de los estudios. Se encontró una sensibilidad del 86% (IC 95% 84% a 89%) y una especificidad del 87% (IC 95% 84% a 90%), para detectar estenosis carotídea del 70% al 99%.

El segundo metaanálisis, de 2005, está estimado como de buena calidad, debido a una estrategia extensa de búsqueda de fuentes, selección de criterios explícitos y valoración estándar de los estudios. Para detectar una estenosis de la carótida del 60% o más, la sensibilidad es del 94% con una especificidad del 92%.

Para entendernos fácilmente acerca de los conceptos de *sensibilidad* y *especificidad*, podríamos pensar en una situación ideal donde existiera una *prueba perfecta*. Con ello querríamos significar que detectaríamos a *todos* los enfermos o, dicho de otra manera, *todos* los enfermos tendrían una “prueba positiva”. Esto es a lo que llaman “*sensibilidad*” de una prueba, la capacidad –en porcentaje– de detectar a los pacientes. Es obvio que en el caso de una prueba perfecta la sensibilidad debería ser del 100%.

Pero también, al mismo tiempo, la prueba interesa y se utiliza para descartar la enfermedad; en el caso de una prueba perfecta deberíamos poder identificar al 100% de los no enfermos o sanos. A esto se le llama *especificidad* de una prueba.

Pero como las pruebas diagnósticas en medicina siempre “son menos que perfectas”, esto significa que no existirá sensibilidad del 100%; por lo tanto, junto a enfermos que diagnostica la prueba –esos serían los “*verdaderos positivos*” (VP)– están aquellos enfermos que la prueba no puede diagnosticar –los así llamados *falsos negativos* (FN)–. Además, junto a los no enfermos que descarta correctamente la prueba –*verdaderos negativos* (VN)– coexisten aquellos no enfermos que rotulamos equivocadamente como enfermos por tener una prueba positiva –*falsos positivos* (FP)–, por lo cual la especificidad también es menor del 100%.

Si ahora vamos a la exactitud del eco-Doppler para detectar una estenosis de la carótida del 60% o más, considerando los valores hallados en el último metaanálisis, deberíamos decir que de 100 pacientes con lesiones significativas con el eco-Doppler detectamos a 94 (VP) y no detectaríamos a 6 pacientes (FN). A su vez, de 100 pacientes con lesiones menores del 60% detectaríamos a 92 (VN) y no detectaríamos a 8 (FP).

### PREVALENCIA DE ESTENOSIS DE LA CARÓTIDA CLÍNICAMENTE IMPORTANTE

#### Importancia de los valores predictivos del eco-Doppler

En los estudios realizados con una base poblacional, la prevalencia por eco-Doppler de la carótida para estenosis clínicamente importante (60% a 99%) es de

alrededor del 1% o menor en la población de atención primaria general y de cerca del 1% en personas de 65 años o más.

Si se observa la Figura 1, puede notarse la cantidad de verdaderos y falsos, ya sean positivos o negativos, de una población de 100.000 pacientes adultos asintomáticos.

Como puede verse, a pesar de una alta sensibilidad y especificidad, debido a que la prevalencia es baja, del 1% (1 detectado con lesión estenótica y 99 sin lesiones de carótida clínicamente significativo), hay 8,4 veces más FP que VP y por lo tanto el valor predictivo positivo es solamente algo más del 10%. Es decir, de cada 100 pacientes adultos asintomáticos "rotulados" con estenosis carotídea del 60% o mayor, sólo 10 pacientes realmente la tendrán (si se realizara una angiografía cerebral) y 90 pacientes no tendrán una estenosis de la carótida clínicamente significativa.

A su vez, el valor predictivo negativo sería muy alto, del 99,9%.

Pero si enviáramos a cirugía con sólo esta técnica de diagnóstico, obviamente someteríamos a un riesgo innecesario a un gran grupo de pacientes.

Veamos entonces cuáles serían esos riesgos.

Si se realiza *screening* de 100.000 adultos asintomáticos para estenosis carotídea, con:

**Prevalencia = 1%**

Efectividad de la prueba con eco-Doppler carotídeo comparada con la angiografía cerebral.

$$\text{Sensibilidad } \frac{(VP)}{(VP + FN)} = 0,94 \quad \text{Especificidad } \frac{(VN)}{(VN + FP)} = 0,92$$

PRUEBA	ENFERMEDAD	
	Positiva	Negativa
Positiva	940 <b>VP</b>	7.920 <b>FP</b>
Negativa	60 <b>FN</b>	91.080 <b>VN</b>
Total	1.000	99.000

**VP** (sensibilidad) = 1.000 x 0,94 = 940

**FN** (1 - sensibilidad) = 1.000 x 0,06 = 60

**VN** (especificidad) = 99.000 x 0,92 = 91.080

**FP** (1 - especificidad) = 99.000 x 0,08 = 7.920

**Valor predictivo +** =  $\frac{(VP)}{(VP + FP)} \times 100 = 10,6\%$

**Valor predictivo -** =  $\frac{(VN)}{(VN + FN)} \times 100 = 99,9\%$

**¿CUÁLES SON LOS DAÑOS DE UNA ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA?**

Hay 14 estudios observacionales (2) en los que se consideraron las complicaciones en pacientes asintomáticos a los que se les realizó endarterectomía carotídea con un rango de edad media de 67 a 74 años, la mayoría blancos y con una proporción de inclusión de mujeres (aparte de los estudios de Veteranos que sólo enrolan hombres) de entre un tercio y la mitad de los pacientes.

La incidencia de muerte o ACV a los 30 días del posoperatorio en las bases de datos del Medicare de los Estados Unidos o de la ciudad de Nueva York tenía un rango de 2,3% a 3,7%. En un estudio de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos fue del 1,6%. En una revisión de estudios publicados desde 1995 fue del 3,0%. (3)

Aquellos estudios que comunicaron la incidencia de infarto de miocardio no fatal perioperatorio demostraron una frecuencia aproximada del 0,7% al 1,1% en pacientes sin comorbilidades y subía al 3,3% en los que la presentaban. En los ensayos clínicos variaba del 1,9% en el VACS al 0,6% en el ACST, sin realizar una búsqueda sistemática de los pacientes.

Hay poca información para otras complicaciones; sin embargo, el VACS publicó 3,8% de daño de los nervios craneales (ninguno permanente), 25% de hipertensión y 5,2% de hipotensión. (4)

No hay estudios que evalúen el daño producido por un falso positivo en una prueba de *screening*, con referencia a la ansiedad y el efecto residual que produce "etiquetar" de enferma a una persona.

**BALANCE ENTRE EL BENEFICIO Y EL RIESGO DE ACV EN LA ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA**

**En pacientes enviados a cirugía sólo con el eco-Doppler de la carótida**

Si no hacemos ninguna otra prueba adicional y enviamos a cirugía de carótida a todos los hallazgos positivos por eco-Doppler carotídeo, y si tomamos en cuenta que la posibilidad de ACV perioperatorio es del 3,1% (como en el ACST), podríamos considerar si la población se beneficia con la reducción o se perjudica con el aumento de los ACV.

En el *screening* de 100.000 personas se van a encontrar 7.920 que serán FP (véase Figura 1), con 3,1% de ACV perioperatorio; se producirán 246 ACV.

**ACV producido por FP (7.920 en 100.000 con *screening*):**  
7.920 x 0,031 = **246**

Si en el ACST a los 5 años el ACV y la muerte perioperatoria se reducen en 5,4%, se ahorrarían 51 eventos (véase el cálculo abajo).

**Fig. 1**

Eventos a los 5 años en el ACST (ACV + muerte perioperatoria)

Médico 11,8% =  $940 \times 0,118$  = 111

Cirugía 6,4% =  $940 \times 0,064$  = 60

**Ahorro de ACV por cirugía =  $111 - 60 = 51$**

Por lo tanto, si se ahorran 51 pero se producen 246, el resultado final es que en 5 años aumentamos la incidencia en 195 eventos más cuando realizamos el procedimiento.

#### ¿ACV y muerte perioperatoria causada o prevenida por la cirugía carotídea?

En 7.920 falsos positivos y 940 verdaderos positivos con sólo el eco-Doppler

**Se causan 195 eventos** (=  $246 - 51$ )

#### En pacientes enviados a cirugía luego de la confirmación por angiografía

Si consideramos a la angiografía digital como el “patrón oro” del diagnóstico, a los fines prácticos podríamos decir que es una prueba perfecta con 100% de sensibilidad y especificidad, por lo cual no tendría falsos negativos ni, lo que es muy importante, falsos positivos. Por lo tanto, no habría pacientes que llegarían a la cirugía de carótida sin tener una lesión considerada clínicamente significativa.

Pero ahora deberíamos considerar cuál es el riesgo de producir un ACV por la realización de la angiografía.

En los ensayos clínicos de endarterectomía carotídea en pacientes asintomáticos, el 1,2% de los pacientes que se someten a angiografía tienen un ACV no fatal y en otras series las complicaciones neurológicas persistentes pueden llegar al 0,5%.

Si se realiza una angiografía confirmatoria previa, de los 8.860 pacientes con eco-Doppler positivo (VP 940 + FP 7.920), la angiografía confirmaría los 940 VP y descartaría los 7.920 FP.

Pero como la angiografía induce un 1,2% de ACV no fatal, en los 8.860 estudios produciría 106, a los que habría que descontar los 51 que ahorraría la cirugía de carótida. Por lo tanto, causaría 55 eventos más, menos que si se envía a los pacientes solamente con el eco-Doppler carotídeo, pero todavía dañando a la población.

**Angiografía previa** confirma 940 VP y descarta 7.920 FP  
**ACV inducido por la angiografía** =  $8.860 \times 0,012 = 106$

#### ¿ACV y muerte perioperatoria causada o prevenida por la cirugía carotídea?

En pacientes con eco-Doppler confirmado por angiografía cerebral

**Se causan 55 eventos** (=  $106 - 51$ )

## COMENTARIOS

Si bien el ACV es un problema de salud importante en la población, el producido por estenosis de la arteria carótida es sólo uno de los varios factores etiológicos. Si bien la magnitud de la contribución de la morbilidad y la mortalidad de la estenosis de la carótida asociada con el ACV no está bien estudiada, parece ser relativamente pequeña, ya que si bien el 88% de los ACV son isquémicos, menos del 20% de ellos se deben a estenosis de arterias grandes, de las cuales sólo un subgrupo tiene estenosis de la carótida proximal o de su bifurcación. Aunque la mortalidad por ACV disminuyó el 70% en los últimos 50 años en los Estados Unidos, la mayor parte de la disminución posiblemente se debió a la reducción del hábito de fumar y a la mejora del tratamiento de la hipertensión.

Pese a que conocemos que alrededor del 1% de la población adulta tiene una lesión estenótica significativa de la carótida, y es más prevalente a mayor edad, en fumadores, en hipertensos o en pacientes con enfermedad cardíaca, desafortunadamente, no existen herramientas de clasificación del riesgo clínicamente útiles.

Como estuvimos viendo, cuando la prevalencia de estenosis de la arteria carótida es tan baja en la población, el eco-Doppler de la carótida, aun con una sensibilidad y una especificidad aproximadas del 94% y el 92%, tiene un número alto de pruebas positivas falsas. En situación de *screening* tiene mucha importancia, ya que la cirugía puede producir la muerte o el ACV posoperatorio en más del 3% de los intervenidos. Si para obviar este gran número de falsos positivos le realizamos una angiografía a todos los pacientes con prueba positiva, también vimos que el método tiene más del 1% de ACV no fatales.

En condiciones cuidadosamente controladas, con pacientes y cirujanos altamente seleccionados, que tienen no más del 3% de muerte o ACV posoperatorio, a los 5 a 6 años de seguimiento puede observarse un 5% de disminución de ACV en comparación con el control. ¿Se podrá mantener esa diferencia al generalizar el procedimiento sin seleccionar a los pacientes y sin control en la calidad de la cirugía? Esto es una materia pendiente.

Otra limitación de importancia es que el tratamiento médico en los pacientes de los ensayos clínicos estaba muy mal definido y no incluía un tratamiento intensivo de la presión arterial y el control de los lípidos como es la práctica actual. El tratamiento médico intensivo probablemente hubiera disminuido la diferencia entre los grupos de los ensayos.

No deberíamos olvidar que el beneficio de la cirugía es tardío, luego del impacto de la morbilidad y la mortalidad inicial, ya que el cruce entre el daño inicial y el beneficio posterior ocurre cerca de los 1,5 años en hombres y de los 3 años en mujeres y todavía no conocemos la evolución a 10 años.

El riesgo pequeño que produce la realización de estudios al paciente es habitualmente aceptable cuando el paciente solicita nuestra ayuda por una molestia o problema; en este caso, si consulta por ejemplo por amaurosis fugaz de un ojo. Por el contrario, el *screening* se ocupa de individuos aparentemente sanos que no están buscando ayuda médica, por lo cual el daño, la estigmatización y el costo relacionado con el *screening* son especialmente importantes, aunque a menudo son ignorados en nuestro celo por llegar a un diagnóstico precoz. El estándar médico y ético para realizar una prueba como *screening* debería ser más alto que cuando la prueba se utiliza como *diagnóstico*. Para decirlo francamente, cada resultado adverso producido por una prueba de *screening* es iatrogénico y enteramente prevenible. (5)

Por eso es preferible que antes de adoptar un método de *screening* tengamos evidencia "directa" de ensayos clínicos aleatorizados planificados para demostrarlo. En el *screening* de estenosis de la carótida, con los datos disponibles en la literatura médica, el USPSTF de modo "indirecto" considera que la búsqueda produce más ACV que los que prevendría con la endarterectomía. Pero también declara que no encontró ningún estudio de evidencia "directa" de *screening* de adultos asintomáticos con eco-Doppler de la carótida que demuestre si reduce (o eventualmente aumenta) el ACV fatal y no fatal.

Sí tenemos evidencia directa del efecto del *screening* en otras enfermedades, como en el aneurisma de la aorta abdominal (AAA), del que existen estudios diseñados para conocer su beneficio. Ésta es una situación donde el *screening* con eco-Doppler abdominal se confirma con una tomografía computarizada que no le produce daño al paciente.

El estudio más grande, el Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) (6-7) aleatorizó 67.770 hombres de 65-74 años, 33.887 a grupo control y 33.883 fueron invitados a *screening* ecográfico ultrasónico abdominal. Con un seguimiento promedio de 7,1 años encontraron 0,48 por 1.000 personas-año (105/33.883) muertes relacionadas con AAA en el grupo invitado a realizar el ultrasonido abdominal y 0,91 por 1.000 personas-año (196/33.887) en el grupo control; RRR 47% (IC 95% 32% a 58%). En el grupo invitado al *screening*, la incidencia de AAA roto no fatal fue de aproximadamente la mitad de la del grupo control (30 a 61, respectivamente). La reducción de la muerte de cualquier causa también fue significativa, del 4% (IC 95% 0% a 7%).

En un metaanálisis de *screening* de aneurisma de la aorta abdominal (*Cochrane Database of Systematic Reviews* del 26/01/2007) (8) de cuatro estudios aleatorizados controlados (EAC) poblacionales que reúnen más de 127.891 hombres y 9.342 mujeres, de entre 65 y 83 años, existió una reducción del riesgo

en hombres de muerte por aneurisma de la aorta abdominal del 40% (IC 95% 22% a 53%).

## CONCLUSIONES

La investigación de individuos aparentemente sanos (*screening*) puede mejorar o perjudicar la salud, como el *screening* de aneurisma de la aorta abdominal o de estenosis de la carótida. De manera distinta de una prueba para *diagnóstico*, una prueba para *screening* se realiza en personas aparentemente sanas. Por lo tanto, aun muy buenas pruebas por su sensibilidad y especificidad, como el eco-Doppler de la carótida, tienen un valor predictivo positivo pobre cuando se aplican a poblaciones de baja prevalencia, como es la población adulta con estenosis carotídea significativa (1%).

Cuando las pruebas confirmatorias o el procedimiento por realizar pueden producir el mismo daño que pretenden evitar, la evaluación para adoptarlas como prueba de *screening* debe ser muy cuidadosa, porque cada resultado adverso producido por una prueba de *screening* es iatrogénico y enteramente prevenible.

Pero no deberíamos descorazonarnos, todavía tenemos la posibilidad de realizar prevención primaria del ACV, con una disminución bien demostrada de hasta el 60% a 80%, si conseguimos que las personas con un riesgo absoluto vascular alto dejen de fumar y realicen tratamiento con antihipertensivos, estatina y aspirina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007;147:854-9.
2. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;147:860-70.
3. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* 2003;34:2290-301.
4. Role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis. A Veterans Administration Cooperative Study. *Stroke* 1986;17:534-9.
5. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 2002;359:881-4.
6. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, et al; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531-9.
7. Kim LG, P Scott RA, Ashton HA, Thompson SG; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 2007; 146:699-706.
8. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art No.: CD002945. DOI: 10.1002/14651858.CD002945.pub2.