

## ¿A qué se debe la peor evolución de los pacientes de Latinoamérica en los ensayos clínicos internacionales de síndromes coronarios agudos? Análisis de una realidad compleja y multifactorial

**“Es (también) la economía, estúpido!”**

Adaptado de la consigna de campaña de Bill Clinton, ex presidente de los Estados Unidos

HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE

En los últimos 15 años, la aparición de los estudios clínicos multicéntricos aleatorizados o randomizados (ECR) ha contribuido definitivamente al establecimiento de pautas o guías de tratamiento efectivo en la patología cardiovascular. Es así como ha surgido el concepto de “medicina basada en la evidencia” para referirnos a la utilización racional de procedimientos terapéuticos que han sido convalidados por los resultados consistentes de dichos estudios y, por otra parte, se ha hecho evidente el impacto beneficioso de su aplicación en la práctica diaria. (1)

La confiabilidad de estos resultados y su potencial impacto epidemiológico se sustentan, habitualmente, en el diseño adecuado de los estudios, la representatividad de la población incluida, la amplia disponibilidad de su aplicación y el tamaño apropiado de las poblaciones que, usualmente, requieren miles de pacientes para detectar beneficios significativos tanto desde el punto de vista estadístico como biológico.

Estas exigencias metodológicas han obligado a la implementación de verdaderas “redes” multicéntricas de investigación que mediante el cumplimiento riguroso del protocolo logren homogeneizar las diversas realidades de múltiples centros y regiones geográficas alrededor del mundo. Es así como Latinoamérica se ha incluido crecientemente en los ECR en los últimos 15 años y los resultados generados en la población de nuestra región no siempre han sido consistentes con las tendencias generales de los estudios realizados en Europa y en los Estados Unidos.

En este número de la RAC se publica un trabajo de revisión del Dr. Mauricio G. Cohen, (2) cuyo objetivo fue el de analizar las diferencias en los resultados de un tratamiento dado y en la evolución de los pacientes incluidos en los estudios internacionales en Latinoamérica respecto de los observados en otras regiones (Estados Unidos, Europa, Canadá, etc.). Se analizaron tres estudios, ESSENCE, PURSUIT e InTIME-II, (3-5) publicados en los años 2000 y 2001 que comunicaron los resultados específicos obtenidos en Latinoamérica. En conjunto, el análisis de las publicaciones demostró una morbilidad mayor de los pacientes incluidos en países de América latina que, en principio, no se explica completamente por

las diferencias en las características basales de las poblaciones.

En el estudio ESSENCE, un tipo específico de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) demostró mayor eficacia que la heparina no fraccionada en la reducción de eventos isquémicos (punto final combinado de muerte, infarto o angina recurrente, 19,8% *versus* 23,3%,  $p = 0,02$ ). Sin embargo, cuando se analizaron los resultados discriminados en los seis países que incluyeron más de 100 pacientes (Estados Unidos, Canadá, Argentina, Francia, Holanda y Reino Unido), la incidencia de muerte y/o IAM a los 30 días fue mayor en la Argentina (14,8%) y en Francia (10,5%) que en el resto (5%-6%). En el análisis multivariado, que incluyó edad  $\geq$  65 años, angina previa, diabetes, uso previo de aspirina, cambios en el ECG basal y diagnóstico de IAM no Q, las diferencias en las características basales y la presentación clínica no estuvieron asociadas con la peor evolución observada.

El estudio PURSUIT comparó los efectos de un inhibidor de la glucoproteína IIb-IIIa (eptifibatide) contra placebo en 10.948 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST incluidos en 726 hospitales de 28 países en 4 regiones geográficas: Norteamérica, Europa Occidental, Europa Oriental y América latina. Si bien los resultados generales mostraron una reducción significativa del punto final primario (muerte y/o IAM no fatal a los 30 días) con eptifibatide (14,2% *versus* 15,7%,  $p = 0,042$ ), este efecto no se observó invariablemente en todas las regiones: el beneficio fue mayor en los pacientes incluidos en Norteamérica (11,9% *versus* 15,4%,  $p = 0,003$ ) mientras que en Europa Occidental el impacto fue menor y no se observó ningún beneficio en Europa Oriental ni en Latinoamérica.

Por otro lado, los pacientes tuvieron una mortalidad significativamente mayor en Latinoamérica que en Norteamérica (10,7% *versus* 5,2%,  $p = 0,001$ ) y la variable geográfica (Latinoamérica) se asoció en forma independiente con una mortalidad mayor a los 30 días. En este estudio, sin embargo, existieron diferencias en las conductas terapéuticas adoptadas en las distintas regiones que pudieron haber influido en la evolución de los pacientes: menor utilización de

heparina intravenosa, hipolipemiantes y betabloqueantes, de cinecoronariografía y de procedimientos de revascularización en los pacientes incluidos en América latina.

Por último, el estudio InTIME-II comparó los efectos de dos agentes trombolíticos, lanoteplase (nPA) y alteplase (tPA), en pacientes con IAM y supradesnivel del ST. Aunque no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la mortalidad a los 30 días, el análisis multivariado demostró que la mortalidad ajustada para las características basales y las complicaciones preprocedimiento fue significativamente mayor en América latina que en las otras regiones, Norteamérica, Europa Occidental y Europa Oriental (OR 3,7, IC 1,6-8,7,  $p = 0,002$ ). Entre las características basales, los pacientes incluidos en Latinoamérica tuvieron demoras mayores en el tratamiento trombolítico, una prevalencia menor de infarto previo y clase de Killip <sup>3</sup> II y una utilización menor de agentes hipolipemiantes.

En síntesis, el análisis de los tres estudios internacionales demuestra consistentemente que la evolución de los pacientes con síndromes coronarios agudos fue peor en Latinoamérica que en otras regiones y en general no relacionada o explicable totalmente por diferencias existentes en las características basales de las poblaciones. ¿Cuáles son, entonces, las causas de esta diferencia regional en la evolución de los pacientes, independientemente de las intervenciones o los tratamientos evaluados en cada estudio?

Es probable que, como plantea el autor, exista un espectro multifactorial de variables no contempladas en las habitualmente consideradas en el diseño de cada estudio y no se hubieran registrado en el análisis de los datos, precisamente porque podrían vincularse más con las condiciones socioeconómicas y culturales de cada región que con las pautas rígidas de los protocolos de estudio.

En primer lugar, los factores socioeconómicos señalados en esta revisión parecen marcar un panorama homogéneo en toda América latina en cuanto a los menores recursos destinados a los programas de salud, junto con una crisis recurrente del sistema que restringe progresivamente las posibilidades de acceso a una atención adecuada de la salud para la población en general. En este sentido, resulta altamente ilustrativo el dato aportado en la Figura 2, según la cual los países con un PBI *per cápita* menor mostraron una incidencia mayor de mortalidad cardiovascular en cinco estudios multicéntricos internacionales de pacientes con síndromes coronarios agudos.

En segundo lugar, es indudable que la educación médica constituye otro factor primordial asociado con la eficiencia del sistema de salud en cada región. Por un lado, la adecuación de los contenidos y las prácticas de la etapa universitaria de pregrado y, por otro, la educación de posgrado, habitualmente sostenida por el eje formativo de las residencias médicas y la actividad académica de las sociedades científicas, constitu-

yen pilares fundamentales en la obtención de una práctica médica de excelencia. En los últimos años, además, las sociedades científicas han comenzado a elaborar una serie de normativas y/o guías de procedimientos diagnósticos y terapéuticos cuya aplicación en la práctica diaria parece mejorar la evolución, específicamente en el caso de pacientes con IAM, como se ha comunicado recientemente en las sesiones de la American Heart Association. (6).

En este estudio, (6) presentado por el Dr. Eric Peterson, de la Duke University, tomando la base de datos del National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) 4, se analizaron 86.735 pacientes con IAM tratados en 1.085 hospitales entre julio de 2000 y marzo de 2001. Se analizaron 13 variables de calidad de atención de acuerdo con las indicaciones de clase I de las guías del ACC/AHA y los hospitales fueron divididos en cuartiles de estándares de calidad en relación con el porcentaje de cumplimiento de dichas guías. En los centros que demostraron el mayor cumplimiento de las guías del ACC/AHA la mortalidad de los pacientes con IAM fue significativamente menor que en aquellos en los que la aplicación fue menor (11,9% versus 17,6%). De allí entonces que, extrapolando las implicaciones de estos resultados a nuestro país, resulta probable que la adherencia de los cardiólogos a las normativas y consensos emanados de la Sociedad Argentina de Cardiología y el logro de su más amplia aplicación en la práctica clínica se constituya en un objetivo tan relevante como la propia elaboración y actualización permanente de dichas pautas.

Tal como se menciona en el trabajo de Cohen, existe otra serie de factores importantes que podrían estar vinculados con las diferencias regionales en la evolución de los pacientes con síndromes coronarios agudos. La ausencia de un planeamiento y utilización adecuados de los recursos humanos y técnicos para la atención de la salud (formación de plantales de enfermería suficientes y capacitados), así como la falta de implementación de un sistema de financiamiento que permita el acceso de la mayor parte de la población a niveles de atención médica de excelencia, también son componentes del espectro multifactorial de causas señaladas anteriormente.

Por otro lado, una serie de variables mencionadas por el autor y que habitualmente no son registradas en los estudios clínicos se agregan como componentes potenciales: la calidad del recurso humano médico: formación, nivel de actualización profesional, educación médica continua, valoración del acto médico y retribución económica satisfactoria de éste, etc. Es probable, al menos como hipótesis conceptual, que todos estos factores vinculados con la realidad socioeconómica y del sistema de salud deban considerarse en el futuro al analizar los resultados regionales de los estudios multicéntricos internacionales.

Finalmente, el párrafo referido a otra causa importante señalada en el trabajo y que habitualmente no se tiene en cuenta en el análisis de los resultados

de los estudios multicéntricos: los errores médicos. Altamente significativo aparece el dato comentado por Cohen respecto de un informe del Instituto de Medicina de Estados Unidos, que indica que los errores médicos se presentan entre el 2,9% y 3,7% de las internaciones, con lo que constituyen la octava causa de muerte por encima de los accidentes de tránsito, el cáncer de mama y el SIDA. Específicamente en los síndromes coronarios agudos, probablemente el aspecto más importante relacionado con los errores médicos esté vinculado con el problema de la omisión o falla en el diagnóstico del IAM. Las consecuencias relevantes de este problema se relacionan no sólo con la imposibilidad de adoptar conductas terapéuticas activas inmediatas en un amplio grupo de pacientes con riesgo potencial de mortalidad sino también en relación con el aumento de pacientes de bajo riesgo admitidos para descartar el diagnóstico de infarto en el área de recursos más complejos y costosos de la Unidad Coronaria, en virtud de la elevada potencialidad de reclamos legales frente a la imprecisión en el diagnóstico. (7)

En resumen, la respuesta a la pregunta respecto de cuáles parecen ser las causas de la peor evolución de los pacientes con síndromes coronarios agudos en los países de América latina en el contexto de los estudios clínicos internacionales, parece no ser, en primera instancia, totalmente obvia, evidente ni sencilla de formular, a la luz de la multiplicidad de factores que podrían intervenir en este fenómeno de multicausalidad. En este sentido, el trabajo de Cohen que se publica en este número de la RAC constituye una contribu-

ción lúcida y racional al análisis y entendimiento de este problema.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander KP, Peterson ED, Granger CH, Casas AC, Van der Werf F, Armstrong PW, et al. Potential impact of evidence-based medicine in acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2023-30.
2. Cohen MG. Latinoamérica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Dónde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema? *Rev Argent Cardiol* 2003;71:6-15.
3. Fox KA, Goodman S, Bigonzi F, Le Louer V, Cohen M. Inter-regional differences and outcome in unstable angina, analysis of the international ESSENCE trial. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q wave coronary events. *Eur Heart J* 2000;21:1433-39.
4. Cohen MG, Pacchiana CM, Corbalán R, Pérez JE, Ponte CI, Oropeza ES, et al. Variation in patient management and outcomes for acute coronary syndromes in Latin America and North America: results from the platelet IIb/IIIa in unstable angina receptor supresion using integrilin therapy (PURSUIT) trial. *Am Heart J* 2001;141:391-401.
5. Giugliano RP, Llevadot J, Wilcox RG, Gurfinkel EP, McCabe CH, Charlesworth A, et al. Geographic variation in patient and hospital characteristics, management, and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis. Results from InTIME-II. *Eur Heart J* 2001;22:1702-15.
6. Peterson ED, Parsons LS, Pollack CV, et al. Variation in AMI care quality across 1,085 US hospitals and its association with hospital mortality rates. American Heart Association Scientific Sessions 2002, Chicago, November 17, 2002.
7. Pomés Iparraguirre H. Infarto agudo de miocardio. Fisiopatología, presentación clínica y diagnóstico. Infarto no Q. En: Bertolasi C, Barrero C, Gimeno G, Liniado G, Mauro V. *Cardiología* 2000. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; p. 2231-2.