

## Latinoamérica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Dónde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema?

MAURICIO G. COHEN<sup>†</sup>

### RESUMEN

Durante los últimos 15 años se reclutaron más de 15.000 pacientes latinoamericanos en ensayos multicéntricos internacionales. Sin embargo, existen pocas publicaciones que hayan descrito las características y el pronóstico de estos pacientes y los patrones de práctica en América latina en comparación con otras regiones geográficas. Las comparaciones internacionales son análisis útiles que permiten identificar variables asociadas con un riesgo mayor en una región determinada. Además, el efecto de un tratamiento puede variar geográficamente debido a características raciales o étnicas de sus habitantes o el patrón de atención médica. Se identificaron tres publicaciones que discriminan la evolución de pacientes latinoamericanos con síndromes coronarios agudos. Los resultados de estos análisis muestran consistencia en cuanto al exceso de morbimortalidad y patrón de uso de recursos en América latina en comparación con otras regiones. Los análisis multivariados excluyen como causa posible las diferencias en características basales de los pacientes. Es probable que la causa de la peor evolución del síndrome coronario agudo en América latina sea multifactorial y no relevada en ensayos internacionales, como factores socioeconómicos, educación médica, presión asistencial por parte de gerencadoras de salud, inversión de la proporción médico-enfermera y errores médicos entre otros. Estudios futuros que releven estos factores podrían ayudar a identificar las causas reales del exceso de mortalidad en América latina. REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 6-15.

Recibido: 1/2002

Aceptado: 4/2002

Dirección para separatas:

Dr. Mauricio G. Cohen, Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano de Buenos Aires - Gascón 450 (1181) Buenos Aires, Argentina. e-mail: mgcohen@alumni.duke.edu

### Palabras clave

> Diferencias geográficas - Síndromes coronarios agudos - Latinoamérica

### INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 15 años los hospitales latinoamericanos participaron activamente de la globalización de la investigación clínica en cardiología, con un enrolamiento superior a 15.000 pacientes en ensayos clínicos multicéntricos patrocinados por la industria farmacéutica. (1-6) Esta nueva modalidad de colaboración internacional en investigación clínica ha sido beneficiosa para la comunidad cardiológica ya que ha dado lugar a análisis estadísticos confiables en un gran número de pacientes y a avanzar en el descubrimiento de nuevas terapéuticas para el manejo de las enfermedades cardiovasculares. Más allá de las intervenciones farmacológicas estudiadas como objetivo primario, el análisis secundario de grandes bases de datos permiten explorar aspectos epidemiológicos y pronósticos de importancia para la práctica clínica diaria.

Estos análisis secundarios han permitido estudiar el proceso de atención de pacientes con patologías cardiovasculares, por ejemplo, establecer el beneficio del tratamiento trombolítico precoz en el infarto agudo de miocardio. (7) Asimismo, el estudio de variaciones geográficas permite analizar las asociaciones entre los estilos de práctica (más o menos agresivos) y la evolución de los pacientes y cómo estos estilos de prác-

tica pueden influir en el efecto de un fármaco. Las comparaciones entre los Estados Unidos y Canadá, países con sistemas sanitarios y disponibilidad de recursos muy diferentes, constituyen un ejemplo clásico. Si bien los estadounidenses manejan los pacientes coronarios en forma más agresiva con un uso mayor de procedimientos de revascularización que los canadienses, los resultados en el largo plazo en términos de mortalidad o infarto no muestran diferencias estadísticamente significativas. Sólo se observan diferencias en puntos finales "blandos", como calidad de vida y presencia de síntomas. (8-13) Análisis similares investigaron las diferencias entre los Estados Unidos con el resto de los países participantes. (14, 15) El análisis de diferencias internacionales también muestra que el efecto de un fármaco varía de acuerdo con la región geográfica en la que se utilice. Cabe citar como ejemplo la variabilidad del efecto de un inhibidor de la glucoproteína plaquetaria IIb-IIIa en el estudio PURSUIT. (16, 17)

A pesar de los numerosos análisis de variación geográfica disponibles en la literatura médica, hay pocas publicaciones en las que se haya comparado el patrón de práctica en Latinoamérica con otras regiones. Estas comparaciones aportarían información valiosa a las autoridades sanitarias latinoamericanas dada la escasez de es-

<sup>†</sup>Para optar a Miembro Titular SAC

tadísticas locales. El Registro OASIS-2 analizó el uso de recursos y la evolución de pacientes con síndrome coronario agudo en varios países, incluido Brasil, donde la mayoría de los pacientes se manejaron en forma invasiva. Los resultados fueron desfavorables para Brasil, en donde los pacientes evolucionaron con una tasa mayor de mortalidad y/o infarto con respecto a otros países. Es probable que este estudio tenga un sesgo de selección en los centros participantes y no sea representativo de la realidad de la región dado el alto uso de angiografía coronaria y que más del 90% de los hospitales participantes tenían salas de hemodinamia. (18) Otro dato llamativo proviene del análisis multivariado derivado del estudio PURSUIT (16) que mostró que el hecho de haber sido tratado por un síndrome coronario agudo en América latina se asoció con un incremento significativo de la mortalidad. (19)

El objetivo de este trabajo es el de analizar las diferencias internacionales en términos de eficacia de un tratamiento dado y en la evolución de los pacientes observadas en ensayos clínicos al comparar Latinoamérica con otras regiones. Se describen los resultados de publicaciones identificadas en la literatura mediante búsqueda bibliográfica y se discuten posibles causas que expliquen las diferencias encontradas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante el sistema MEDLINE, entre los años 1966 y 2002, para la identificación de estudios aleatorizados que hayan publicado análisis internacionales con discriminación de los resultados en Latinoamérica. La estrategia de búsqueda se realizó mediante diferentes combinaciones usando las palabras clave *Latin America, cardiovascular disease, regional differences and acute coronary syndromes*.

Se identificaron tres trabajos publicados entre 2000 y 2001 que cumplieron con los criterios de la búsqueda. (20-22) La calidad de la información se determinó por la publicación en revistas médicas indexadas con arbitraje.

## RESULTADOS

El análisis de las publicaciones muestra un exceso consistente de morbimortalidad en pacientes tratados en América latina, no justificada por diferencias en las características basales de las poblaciones estudiadas. En los párrafos siguientes se analizan cada uno de estos estudios.

### Estudio ESSENCE

ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) fue un estudio aleatorizado doble ciego que comparó enoxaparina *versus* heparina no fraccionada en pacientes con angina inestable e IAM no-Q. Los resultados principales mostraron que la heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) es más eficaz que la heparina no fraccionada en la reducción de eventos isquémicos. Los pacientes tratados con enoxaparina tuvieron una incidencia menor de muerte, infarto o angina recurren-

## ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
IAM	Infarto agudo de miocardio
IMC	Índice de masa corporal
nPA	Lanoteplase
PBI	Producto bruto interno
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
tPA	Alteplase

te que los tratados con heparina no fraccionada (19,8% *versus* 23,3%,  $p = 0,02$ ). Se enrolaron un total de 3.171 pacientes en 176 hospitales en 10 países distribuidos en Norteamérica, Latinoamérica y Europa. La decisión del manejo de los pacientes fue a discreción del médico tratante. (23)

El análisis de variación geográfica en el manejo y la morbimortalidad consistió en la comparación de la evolución clínica en los seis países que reclutaron más de 100 pacientes: Estados Unidos ( $n = 936$ ), Canadá ( $n = 1.259$ ), Argentina ( $n = 256$ ), Francia ( $n = 133$ ), Holanda ( $n = 206$ ) y el Reino Unido ( $n = 191$ ). En total, estos seis países enrolaron 2.981 pacientes (94% de la muestra total).

En cuanto a las características basales, se destacan menor edad, mayor proporción de hombres y menor frecuencia de angina previa entre los pacientes argentinos. Los pacientes con mayor peso fueron los estadounidenses (Tabla 1). En cuanto a la presentación clínica, los pacientes argentinos se presentaron con mayor prevalencia de IAM no-Q. El tiempo de internación en la Argentina fue de 10 días, menor que Francia (12 días) y mayor que los Estados Unidos (6-7 días). El uso de coronariografía fue de aproximadamente un 50% en la Argentina, superior al Reino Unido (~20%) e inferior a Francia y los Estados Unidos (~60%). Se destaca que casi todos los pacientes sometidos a angiografía en la Argentina fueron revascularizados con cirugía o angioplastia en una proporción similar. Es probable que el uso elevado de cirugía de revascularización haya sido inducido por el alto nivel de inclusión de pacientes en centros con programa quirúrgico predominante.

La evolución clínica de los pacientes fue peor en la Argentina con el 14,8% de muerte y/o IAM a los 30 días, seguido por Francia con el 10,5%. El resto de los países tuvieron una incidencia de muerte y/o IAM a los 30 días de entre el 5% y el 6% (véase Figura 1). Resulta interesante que la peor evolución observada en la Argentina y en Francia no se haya explicado por las diferencias en las características basales y la presentación clínica en el modelo multivariado que incluyó edad  $\geq 65$  años, angina previa, diabetes, uso previo de aspirina, cambios electrocardiográficos basales y diagnóstico de IAM no Q. Por consiguiente, podría interpretarse que el hecho de residir en la Argentina o en Francia se asoció con una incidencia mayor de muerte y/o IAM a los 30 días para pacientes con síndromes coronarios agudos. (20)

Tabla 1  
Características basales de los pacientes incorporados en ESSENCE

	ARG	FRA	UK	CAN	EE.UU.	NL
N	256	133	191	1.259	936	206
Sexo masculino (%)	74,6	69,9	71,2	63,5	65,3	74,8
Edad media (años)	62,0	68,6	63,6	63,9	63,3	62,7
Peso medio (kg)	78,6	73,3	77,5	77,4	83,2	78,5
Tabaquismo (%)	17,6	15,8	21,5	23,4	26,1	32,5
Hipertensión (%)	64,1	53,4	30,4	47,2	68,3	39,3
Hipercolesterolemia (%)	63,3	39,8	19,9	42,9	48,6	33,0
Diabetes (%)	17,2	15,0	14,7	21,7	30,2	9,2

ARG: Argentina. FRA: Francia. UK: Reino Unido de Gran Bretaña. CAN: Canadá.  
EE.UU.: Estados Unidos. NL: Holanda.

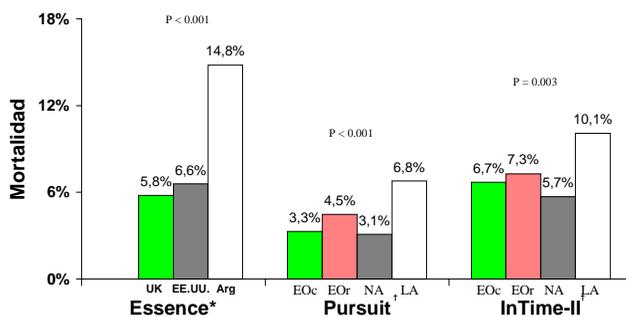


Fig. 1. Diferencias internacionales en eventos adversos a los 30 días. Arg: Argentina. UK: Reino Unido de Gran Bretaña. EE.UU.: Estados Unidos de Norteamérica. EOC: Europa Occidental. EOr: Europa Oriental. NA: Norteamérica. LA: Latinoamérica. \* Muerte y/o IAM no fatal a los 30 días. Las regiones se hallan representadas por EE.UU. para Norteamérica, Reino Unido de Gran Bretaña para Europa Occidental y la Argentina para Latinoamérica. † Muerte a los 30 días.

### Estudio PURSUIT

El ensayo "Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy" (PURSUIT) es otro buen ejemplo para el estudio de las diferencias internacionales. Este estudio se realizó entre noviembre de 1995 y enero de 1997 y comparó eptifibatide *versus* placebo en 10.948 pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST, aleatorizados en 726 hospitales de 28 países pertenecientes a cuatro regiones geográficas diferentes (Norteamérica [41% del enrolamiento], Europa Occidental [39%], Europa Oriental [16%] y Latinoamérica [4%]). Las decisiones con respecto al manejo de los pacientes (tratamiento médico, cateterismo y revascularización) fueron a entera discreción del médico tratante. La reducción relativa en el punto final primario (muerte y/o infarto no fatal a los 30 días) con eptifibatide fue del 9,6% y la absoluta del 1,5% (14,2% *versus* 15,7%;  $p = 0,042$ ). (16) Cabe destacar que se observó una amplia variación en el efecto del tratamiento de acuerdo con la región geográfica. El mayor beneficio con eptifibatide se observó en Norteamérica, donde la reducción absoluta de muerte y/o infarto fue

del 3,5% a los 30 días (11,9% *versus* 15,4%, eptifibatide *versus* placebo;  $p = 0,003$ ). Aunque en Europa Occidental los pacientes tratados con eptifibatide tuvieron menos eventos, la magnitud del efecto fue menor, mientras que no se observó efecto alguno en Latinoamérica y en Europa Oriental. Es posible que las diferencias en el efecto del tratamiento se deban al mayor uso de revascularización precoz (< 72 h) en Norteamérica. Tanto es así que un subanálisis del estudio PURSUIT mostró que los 1.228 pacientes tratados con intervención percutánea precoz tuvieron una reducción en el punto final primario del 30% (11,8% *versus* 16,8%;  $p = 0,0013$ ), mientras que los 8.149 pacientes restantes, no intervenidos precozmente, obtuvieron un beneficio relativo modesto (7%) con inhibición IIb-IIIa (14,6% *versus* 15,7%,  $p = 0,185$ ). (24) Debe tenerse en cuenta que el 25% de las revascularizaciones percutáneas en Norteamérica se realizaron durante la infusión de eptifibatide, mientras que esto sólo ocurrió en el 2% y el 3% de los casos en Europa Oriental y Latinoamérica, respectivamente.

El reclutamiento del estudio PURSUIT en Latinoamérica fue de 585 pacientes en 72 hospitales distribuidos en la Argentina, Chile, Colombia, Venezuela, Uruguay, El Salvador, Guatemala y México (Tabla 2). Como se mencionó en la introducción, el análisis multivariado mostró que el hecho de haber sido tratado en Latinoamérica se asoció independientemente con mayor mortalidad a los 30 días. El valor de Latinoamérica en el pronóstico fue mayor que el de otros factores clásicos, como presión arterial sistólica, infradesnivel del ST o insuficiencia cardíaca. (19) Los pacientes con síndromes coronarios agudos (enzimas elevadas y/o cambios electrocardiográficos) tuvieron prácticamente el doble de mortalidad a los 30 días (6,8% *versus* 3,1%;  $p < 0,001$ ) y a los 6 meses (10,7% *versus* 5,2%;  $p < 0,0001$ ) en Latinoamérica que en Norteamérica, respectivamente. El proceso de atención médica de los pacientes latinoamericanos fue diferente del de los norteamericanos en que fueron internados con más frecuencia en áreas de cuidados intensivos (85,1% *versus* 56,7%,  $p = 0,001$ ) y permanecieron hospitalizados por más tiempo (10 [7, 15] *versus* 6 [4, 9] días,  $p < 0,001$ ). Asimismo, los médicos

Tabla 2  
Características basales de los pacientes incorporados en PURSUIT

	Latinoamérica	Norteamérica	p
N	585	4.358	-
Edad (años)	60 (52, 67)	63 (53, 71)	< 0,001
Sexo femenino	37,1	34,3	0,19
Hipertensión	62,4	60,5	0,39
Diabetes	24,3	26,1	0,34
Hipercolesterolemia	37,1	44,6	0,001
Tabaquismo	30,5	31,1	0,78
Enfermedad vascular periférica	5,3	8,3	0,012
IAM al ingreso	32	48,4	0,001
Alteraciones del ST	57,4	52,8	0,001
Sin cambios electrocardiográficos	2,9	13,5	0,001
PA sistólica (mm Hg)	127 (110, 140)	128 (113, 142)	0,008
FC (lat/min)	75 (64, 83)	71 (62, 82)	0,0008

Las variables categóricas se expresan en unidades porcentuales (%) y las variables continuas en mediana (rango intercuartilo).

latinoamericanos trataron a sus pacientes en forma conservadora con un uso menor de coronariografía y procedimientos de revascularización. Se podría especular que el uso menor de coronariografía hubiera estado justificado por el uso mayor de estratificación no invasiva, pero esto no fue así ya que los estudios no invasivos se usaron sólo en el 16,1% de los pacientes latinoamericanos y en el 14,0% de los norteamericanos ( $p = \text{NS}$ ). Por último, el uso de fármacos basados en la evidencia, como heparina endovenosa, agentes hipolipemiantes y betabloqueantes fue menor en Latinoamérica que en Norteamérica. (21)

### Estudio InTIME-II

El estudio "Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II" (InTIME-II) fue una comparación aleatorizada entre lanoteplase (nPA) y alteplase (tPA) en pacientes con infarto agudo de miocardio y supradesnivel del ST. Aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto mortalidad a los 30 días entre ambos grupos de tratamiento (6,6% *versus* 6,8%, alteplase *versus* lanoteplase,  $p = 0,04$  para equivalencia), hubo una incidencia mayor de ACV hemorrágico con lanoteplase (0,64% alteplase *versus* 1,12% lanoteplase,  $p = 0,004$ ). (25) El análisis de diferencias internacionales incluyó las cuatro regiones, Norteamérica, Latinoamérica, Europa Occidental y Europa Oriental. En América latina se enrolaron 407 pacientes en 54 hospitales distribuidos en la Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay. La mortalidad no ajustada a los 30 días por región geográfica fue baja en Norteamérica (5,7%), intermedia en Europa Occidental (6,7%) y Oriental (7,3%) y elevada en América latina (10,1%). Estas diferencias persistieron en el seguimiento alejado a 6 meses y 1 año. El análisis estratificado por revascularización muestra resultados interesantes, con una mortalidad mayor en América latina (8,6%) en comparación con cada una de las otras regiones (Europa

Occidental 3,2%,  $p = 0,005$ ; Europa Oriental 2,6%,  $p = 0,02$ ; Norteamérica 2,8%,  $p = 0,003$ ). Para los pacientes no revascularizados se observó una tendencia similar, aunque no estadísticamente significativa (10,5% *versus* 7,7% en el resto de las regiones combinadas,  $p = 0,067$ ). Cabe mencionar que los pacientes seleccionados para revascularización en América latina no tenían mayor riesgo que aquellos seleccionados en otras regiones. El análisis multivariado mostró que la mortalidad ajustada para características basales y complicaciones preprocedimiento fue significativamente mayor en América latina que en las otras regiones (OR IC 95%: 3,7[1,6-8,7],  $p = 0,002$ ), mientras que no se observaron diferencias significativas entre el resto de las regiones. Entre las características basales de los pacientes latinoamericanos que podrían haber influido en la mortalidad, se destacan demoras mayores en el tratamiento trombolítico y una prevalencia menor de pacientes con infarto previo y clase Killip = 2 (Tabla 3). El tiempo de hospitalización en América latina fue de 8 (6-11) días, similar al de Europa Occidental con 9 (6-11) días, y significativamente mayor que el de Norteamérica con 6 (5-9) días. Entre los tratamientos médicos se destaca un uso menor de agentes hipolipemiantes en Latinoamérica en comparación con Norteamérica y Europa. (22)

### DISCUSIÓN

#### ¿Por qué los resultados en América latina son diferentes?

Lo más probable es que la explicación del exceso de morbimortalidad en el manejo de los síndromes coronarios agudos en América latina sea multifactorial y no dependa sólo de factores habitualmente estudiados en un ensayo clínico, como las características basales de los pacientes y el mayor o menor uso de procedimientos invasivos, sino de otras causas rela-

Tabla 3  
Características basales de los pacientes en InTIME-II

	Europa Occidental	Europa Oriental	Norteamérica	Latinoamérica
N	8.884	2.894	2.875	407
Edad <sup>3</sup> 75 años (%)	14	10	17	10
Sexo femenino (%)	24	26	27	22
Tabaquismo (%)	45	48	42	44
Diabetes (%)	13	13	17	17
Hipertensión (%)	28	36	32	37
IAM anterior (%)	42	46	38	45
Killip <sup>3</sup> 2 (%)	14	14	9	7
Trombolíticos > 3 h (%)	46	49	37	67

cionadas con el sistema sanitario y las condiciones de cada país, entre ellas:

1. Factores socioeconómicos.
2. Educación médica – Programas de residencia.
3. Desproporción en el número de médicos por habitantes y médicos por enfermera.
4. Presión asistencial por los sistemas gerenciados de salud.
5. Variables no cuantificadas en ensayos multicéntricos.
6. Errores médicos.

### Factores socioeconómicos

A pesar de las diferencias sociales, culturales y étnicas, los países latinoamericanos poseen ciertos denominadores comunes. Durante las últimas décadas, América latina sufrió crisis políticas y económicas dramáticas que condujeron a recesión y aumento de las tasas de desempleo que probablemente hayan tenido un impacto desfavorable en la atención sanitaria. (26) Concuerda con este hecho la tasa elevada de mortalidad infantil, dos a seis veces mayor en Latinoamérica que en Norteamérica. Asimismo, es probable que el porcentaje del producto bruto interno dedicado a la salud, significativamente menor en América latina, se asocie con un uso restringido de recursos y con desigualdades en la atención médica. (27)

Se supone además que individuos de clase socioeconómica alta tienen un nivel mayor de educación, un acceso más fácil a la atención médica y un estilo de vida más sano en comparación con individuos de clase socioeconómica baja.

Shibata y colaboradores realizaron un análisis muy interesante para investigar la relación entre la estatura, el índice de masa corporal (IMC) y los factores socioeconómicos con las diferencias internacionales en morbimortalidad cardiovascular. (28) Con respecto a la estatura, los resultados muestran que los pacientes norteamericanos son más altos que en el resto del mundo y que este factor se asocia con una mortalidad menor, incluso luego de ajustar para otras variables,

como edad, tabaquismo, sexo y peso corporal. Con respecto al IMC, el pronóstico es peor para los individuos con IMC aumentado que para aquellos cuyo valor es normal. Sin embargo, esta relación es compleja, dado que a pesar de un IMC mayor, los pacientes norteamericanos tienen mejor pronóstico. Por último, los autores examinaron el impacto de factores socioeconómicos en el pronóstico de los síndromes coronarios agudos. Para ello se realizó un análisis de mortalidad en diversos ensayos multicéntricos estratificado por PBI *per cápita* (un indicador de nivel socioeconómico), en el que se encontró una incidencia mayor de eventos adversos en países con PBI bajo. Los autores concluyen que las diferencias socioeconómicas son las que mayor impacto tienen en las diferencias internacionales. (Figura 2). Cabe destacar que los países considerados en el grupo PBI bajo (3.000 a 8.000 dólares estadounidenses *per cápita*) fueron la Argentina, Brasil y México. (28)

Otro estudio que incluyó a los Estados Unidos y diferentes países de Europa Occidental muestra que las desigualdades socioeconómicas se correlacionan con diferencias en los factores de riesgo y la mortalidad cardiovascular. (29)

### Educación médica

La educación médica es uno de los pilares en los que se apoya el sistema sanitario. Tanto es así que el grado de actividad educativa hospitalaria incide en el uso de tratamientos basados en la evidencia para el IAM y esto a su vez con un pronóstico hospitalario mejor. (30)

Durante los últimos años hemos observado un achi-que sustancial en el presupuesto destinado a educación en países latinoamericanos como la Argentina que tienen una tradición reconocida por el nivel educativo de la población. Un índice que demuestra este hecho es la reducción en la proporción del PBI que se emplea en salud o educación. Es posible que la reducción en el presupuesto destinado a educación en conjunto con el ingreso irrestricto a la carrera de medicina en las universidades públicas haya impactado desfavorablemente en la calidad de la formación universitaria.

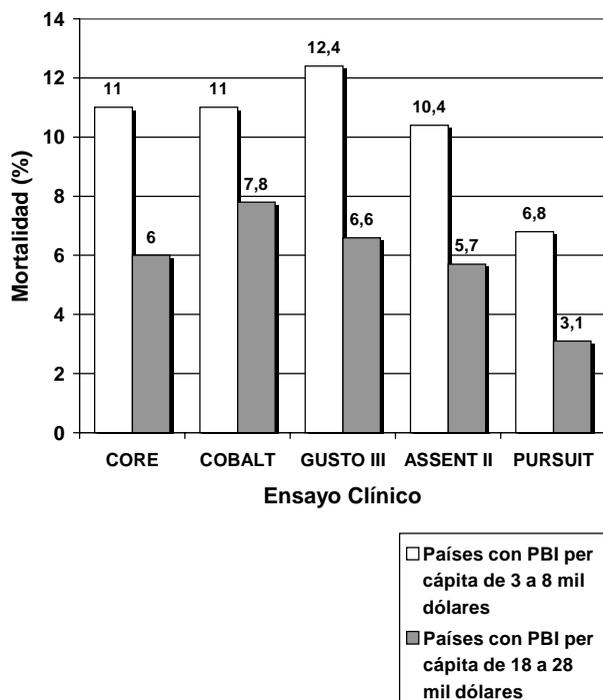


Fig. 2. Mortalidad estratificada por PBI per cápita en ensayos clínicos internacionales.

Asimismo, el exceso de estudiantes en universidades públicas y la apertura de numerosas universidades privadas ha saturado el mercado laboral con cupos insuficientes en residencias médicas para una formación profesional óptima. (31) Más aún, se observan falencias en el sistema de residencias de acuerdo con una encuesta realizada por el Consejo Nacional de Residentes de Cardiología, que mostró que más de la mitad de los residentes se hallan disconformes con la educación brindada en sus programas de residencia. Otros datos de la encuesta muestran además que los residentes consideran que las remuneraciones y los beneficios sociales son escasos en relación con las exigencias laborales, que la actividad docente depende fundamentalmente de ellos y que el trabajo cotidiano es supervisado inadecuadamente. (32)

El patrón de práctica conservador en el manejo de los síndromes coronarios agudos observado en los ensayos clínicos descritos previamente se halla avalado por la evidencia bibliográfica, dado que ensayos clínicos aleatorizados no han mostrado beneficios con la estrategia invasiva en términos de mortalidad. (33, 34) Pero se debe tener en cuenta además que menos cardiólogos en América latina están entrenados para realizar cateterismo cardíaco en forma independiente, ya que la mayoría de las residencias de cardiología no incluye una rotación de hemodinamia con participación práctica activa. Otro ejemplo es México, donde el volumen de casos es bajo y sólo el 16% de los hospitales con cateterismo ofrecen programas de entrenamiento. (35)

### Desproporción en el número de médicos por habitantes y médicos por enfermera

Un sistema hospitalario óptimo funciona gracias al trabajo en equipo de médicos, personal paramédico y enfermeras. El personal no médico desempeña tareas importantes y es el que más tiempo pasa con el paciente, especialmente en áreas de cuidados intensivos. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud, en 1992 había una proporción de un médico cada 367 habitantes en la Argentina, con una variación desde 1 médico cada 113 habitantes en Buenos Aires a uno cada 911 en Formosa. La proporción médico-enfermera se halla invertida, con una enfermera cada 4 médicos y 5,4 enfermeras por 10.000 habitantes. (31)

### Presión asistencial por los sistemas gerenciados de salud

Durante la última década hemos observado cómo en América latina han florecido los sistemas gerenciados de salud. Organismos internacionales como el Banco Mundial y el Fondo Monetario Internacional han ejercido presión para que los gobiernos realicen recortes presupuestarios con privatizaciones en sistemas y financiadores públicos de salud y así se favoreció la penetración de compañías aseguradoras multinacionales con fines de lucro, propiedad de inversionistas. Los problemas que los sistemas gerenciados de salud traen aparejados son la restricción en la atención médica de grupos vulnerables (ancianos, discapacitados, indigentes) y recortes en gastos para servicios médicos como resultado de la desviación de fondos para pagos a administradores y retorno a inversionistas. (36) Debe tenerse en cuenta además que las gerenciadoras propiedad de inversionistas prestan atención de menor calidad que otros sistemas sin fines de lucro en términos de uso de medicinas basadas en la evidencia, planes de inmunización, de prevención (mamografías y prueba de Papanicolaou), cuidados prenatales, exámenes oculares periódicos en pacientes diabéticos y hospitalizaciones psiquiátricas. (37) En un editorial publicado en *New England Journal of Medicine*, Pérez-Stable se refiere al arribo de las gerenciadoras de salud a Latinoamérica como una oportunidad económica, a pesar del riesgo financiero, lo cual representaría un avance para la salud del pueblo si ello condujera al establecimiento de sistemas que enfatizan la atención coordinada, la promoción de la educación médica y la investigación. Sin embargo, pareciera que éste no es el caso, sino más bien un nuevo tipo de imperialismo corporativo en la atención de la salud. (38)

Es de esperar que los cambios producidos en el sistema afecten a los médicos en su práctica diaria al verse inmersos en un sistema desfavorable que prioriza las ganancias sobre la calidad de atención con reducciones sustanciales en los honorarios médicos y en la condición del ámbito laboral. A estas frustraciones de la

práctica diaria se le suma la pérdida del control sobre decisiones médicas con mayor tiempo dedicado a actividades burocráticas para conseguir la autorización de prácticas o procedimientos. Por lo tanto, los médicos deben dedicar un tiempo menor a cada paciente en el consultorio y trabajar más horas para mantener un ingreso mínimo. Como consecuencia, el tiempo personal dedicado a la familia, la reflexión personal, la actividad física y la actualización queda sustancialmente comprometido. En estas condiciones, ¿cabe esperar que los pacientes reciban una atención adecuada si la mayoría de los médicos se sienten frustrados e insatisfechos? (39)

### **Variables no cuantificadas en ensayos multicéntricos**

Los métodos de regresión logística constituyen una herramienta valiosa para el análisis de estudios observacionales, pero no pueden ajustar para variables ocultas que no son registradas en los formularios de datos. Muchas de estas variables se superponen con los factores mencionados anteriormente e incluyen:

1. Factores relacionados con los profesionales de la salud: que incluyen factores como el juicio médico, el nivel de actualización y la calificación profesional. Otro factor para tener en cuenta es el grado de capacitación del personal de enfermería y el número de camas por enfermero en áreas de cuidados intensivos.
2. Factores relacionados con el sistema: aquí se incluye no sólo la disponibilidad de recursos, lo cual es fácilmente cuantificable, sino también la calidad de los recursos disponibles. Por ejemplo, no bastan el excelente juicio clínico y la calidad técnica de un cirujano cardiovascular si los cuidados posoperatorios se realizan en clínicas de baja complejidad con personal médico y paramédico no capacitado para reconocer y tratar las complicaciones posoperatorias. Otro ejemplo es la calidad del equipo de angiografía en las salas de hemodinamia; un equipo de mala calidad no permite visualizar adecuadamente el posicionamiento de un *stent* ni la presencia de disecciones residuales, causa potencial de oclusión subaguda e infarto posprocedimiento. Para citar un ejemplo ajeno al sistema hospitalario, la mala calidad en los fármacos puede impedir que un paciente obtenga el máximo beneficio de un tratamiento dado. Existen numerosas comunicaciones anecdóticas sobre eventos adversos causados por anticoagulación subóptima a pesar de la dosificación adecuada de heparinas no fraccionadas que se encuentran disponibles en el mercado. Así, pueden citarse numerosas falencias en el sistema sanitario, las cuales no son discriminadas adecuadamente en estudios de investigación y que pueden comprometer la evolución y el pronóstico de pacientes con síndromes coronarios agudos.

### **Errores médicos**

Es probable que los factores mencionados interactúen sinérgicamente en detrimento de la atención médica y conduzcan a una incidencia mayor de errores médicos, lo cual a su vez dará por resultado un exceso de morbimortalidad. Aunque el impacto de los errores médicos no se ha estudiado en América latina, debemos admitir que a nuestros oídos llegan numerosas anécdotas en las que un evento adverso, resultado de un error médico, podría haberse evitado fácilmente. Un informe del Instituto de Medicina de los Estados Unidos brinda una idea de la magnitud del problema, al indicar que los errores médicos ocurren en el 2,9% a 3,7% de las internaciones, lo cual ocasiona aproximadamente 44.000 a 98.000 muertes anuales. De modo que los errores médicos constituyen la octava causa de muerte, por encima de los accidentes de tránsito, el cáncer de mama y el SIDA. Los errores médicos tienen además un costo monetario para el sistema, ya que si la atención médica fuese apropiada no habría necesidad de incurrir en gastos adicionales para tratar eventos adversos. No todos los costos ocasionados por los errores se pueden medir directamente; los errores también son costosos en términos de pérdida de confianza en el sistema e insatisfacción por parte de médicos y pacientes. La sociedad paga los costos de los errores en términos de reducción de productividad, inasistencia escolar y un deterioro en el nivel de la salud pública. (40)

### **CONCLUSIONES**

Las diferencias internacionales en la evolución del síndrome coronario agudo existen. Las causas no es clara pero parece ser multifactorial. Los factores socioeconómicos, la formación médica subóptima, la presión asistencial por gerencadoras de salud, la inversión en la proporción médico-enfermera, las restricciones en la disponibilidad de recursos y la calidad de los recursos disponibles interactúan en detrimento de la salud del paciente (Figura 3). Tal como se expresó, los resultados de los análisis internacionales de los estudios multicéntricos no son definitivos y tienen limitaciones, pero deberían plantear la posibilidad de investigaciones serias destinadas a responder en forma confiable estos interrogantes.

### **Limitaciones de la información disponible**

Es importante destacar que la información descripta no se halla exenta de limitaciones. Entre éstas se destacan el carácter retrospectivo de los análisis, el número limitado de pacientes, el sesgo en la selección de pacientes dado que la incorporación se realizó con criterios definidos y, por último, el sesgo de selección en cuanto a los centros participantes, ya que para poder participar en un ensayo internacional los hospitales deben cumplir con requerimientos mínimos y sus médicos estar lo suficientemente motivados y entre-

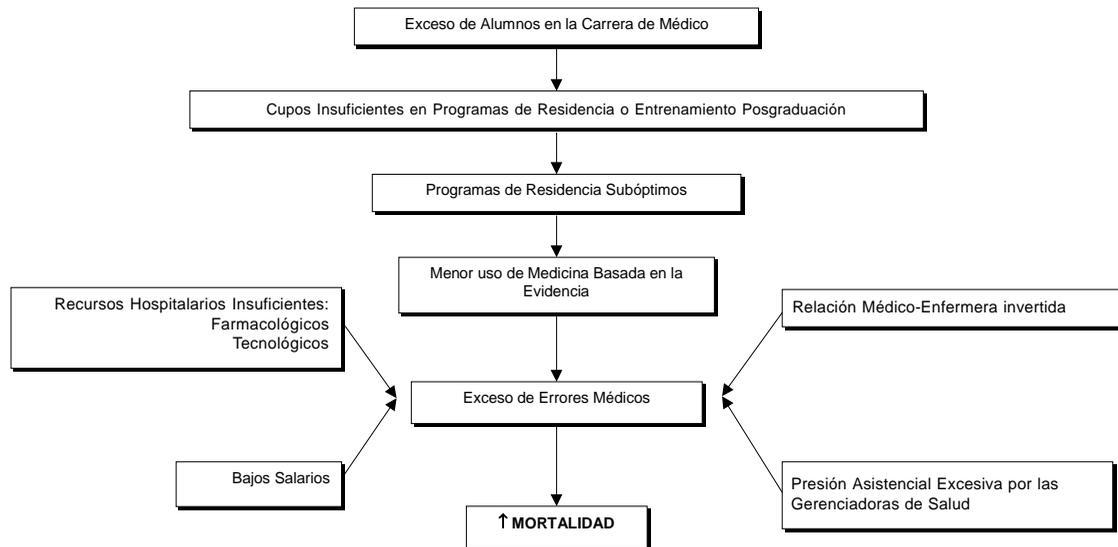


Fig. 3. Interacción de factores posiblemente relacionados con el exceso de mortalidad observado en Latinoamérica.

nados como para participar en estudios de investigación. A esto se le suma la heterogeneidad en los sistemas sanitarios en América latina y las notorias diferencias que existen entre centros públicos y privados. Por lo tanto, la información no debe interpretarse como una realidad concluyente sino más bien generadora de hipótesis.

A pesar de las limitaciones en la información disponible, la morbilidad excesiva observada en América Latina es consistente en los tres estudios citados (Figura 1) y se mantiene a lo largo en el tiempo. También se observa consistencia en los patrones de práctica, con menor uso de coronariografía y revascularización precoz, mayor uso de cuidados intensivos y tiempos de internación prolongados. Además, esta información coincide con publicaciones locales. (41-46) Por último, debido al sesgo en la selección de investigadores y hospitales es posible que esta información no sea representativa del cuadro real de la atención del síndrome coronario agudo en América latina.

## SUMMARY

**Latin America in international clinical trials. Where is the difference? Is it in the patients, the physicians, or the system?**

During the past 15 years, more than 15,000 Latin-American patients have been enrolled in international randomized clinical trials. However, few publications have discriminated patient characteristics, outcomes, and hospital practice patterns in Latin America. International comparisons can help to identify factors associated with higher risk in a given geographic region. In addition, race, ethnicity, and regional practice patterns can influence the treatment effect of a given therapy. We identified 3 reports from international clinical trials that have reported the outcomes of patients with acute coronary syndromes and practice pat-

terns in Latin America. The results of these analyses are consistent, showing excessive morbidity and mortality, and a similar resource use in Latin America compared to other regions. Further multivariate analyses have excluded patient baseline characteristics as responsible of the differences in the outcomes. It is plausible that the cause for the worse outcomes of Latin American patients with acute coronary syndromes is the result of many factors not included in the data forms of international trials. These factors include socioeconomic status, medical education, pressure from managed-care organizations, inverted physician-nurse proportion, medical errors, and others. Future studies collecting information on these factors could help to identify the actual causes for the excessive mortality in Latin America.

**Key Words:** Geographic differences - Acute coronary syndromes - Latin America

## Agradecimientos

Se agradece al Dr. Daniel Berrocal por la lectura crítica del trabajo y sus observaciones apropiadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-85.
2. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
3. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338: 1488-97.
4. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT)

- Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1124-30.
5. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
  6. Jang IK, Brown DF, Giugliano RP, Anderson HV, Losordo D, Nicolau JC, et al. A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: Myocardial infarction with novastan and TPA (MINT) study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1879-85.
  7. [No authors listed] Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343: 311-22.
  8. Mark DB, Naylor CD, Hlatky MA, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, et al. Use of medical resources and quality of life after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med* 1994;331:1130-5.
  9. Pilote L, Bourassa MG, Bacon C, Bost J, Detre K, Mark DB, et al. Better functional status in American than Canadian patients with heart disease: an effect of medical care? *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1115-20.
  10. Fu Y, Chang WC, Mark D, Califf RM, Mackenzie B, Granger CB, et al. Canadian-American differences in the management of acute coronary syndromes in the GUSTO IIb trial: one-year follow-up of patients without ST-segment elevation. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) II Investigators. *Circulation* 2000;102:1375-81.
  11. Pilote L, Granger C, Armstrong PW, Mark DB, Hlatky MA. Differences in the treatment of myocardial infarction between the United States and Canada. A survey of physicians in the GUSTO trial. *Med Care* 1995;33:598-610.
  12. Pilote L, Racine N, Hlatky MA. Differences in the treatment of myocardial infarction in the United States and Canada. A comparison of two university hospitals. *Arch Intern Med* 1994;154:1090-6.
  13. Rouleau JL, Moye LA, Pfeffer MA, Arnold JM, Bernstein V, Cuddy TE, et al. A comparison of management patterns after acute myocardial infarction in Canada and the United States. The SAVE investigators. *N Engl J Med* 1993;328:779-84.
  14. Van de Werf F, Topol EJ, Lee KL, Woodlief LH, Granger CB, Armstrong PW, et al. Variations in patient management and outcomes for acute myocardial infarction in the United States and other countries. Results from the GUSTO trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *JAMA* 1995;273:1586-91.
  15. Holmes DR Jr, Califf RM, Van de Werf F, Berger PB, Bates ER, Simoons ML, et al. Difference in countries' use of resources and clinical outcome for patients with cardiogenic shock after myocardial infarction: results from the GUSTO trial. *Lancet* 1997;349:75-8.
  16. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
  17. Akkerhuis KM, Deckers JW, Boersma E, Harrington RA, Stepinska J, Mahaffey KW, et al. Geographic variability in outcomes within an international trial of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes. Results from PURSUIT. *Eur Heart J* 2000;21:371-81.
  18. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998;352:507-14.
  19. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-67.
  20. 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;21:1433-9.
  21. Cohen MG, Pacchiana CM, Corbalan 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 Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial. *Am Heart J* 2001;141:391-401.
  22. 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.
  23. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
  24. Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC, Pieper KS, Wilcox RG, Berdan LG, et al. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatid, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:751-7.
  25. [No authors listed] Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early; InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:2005-13.
  26. Inter-American Development Bank. A decade of structural reforms. Available at [http://www.iadb.org/exr/english/index\\_english.htm](http://www.iadb.org/exr/english/index_english.htm). Accessed August 1, 1999.
  27. Statistical Annex of the 1999 World Health Report. Most recent values of national HFA indicators (1996). Available at <http://www.who.int/whosis/hfa/>. Accessed July 28, 1999.
  28. Shibata MC, Flather MD, de Arenaza DP, Wang D, O'Shea JC. Potential impact of socioeconomic differences on clinical outcomes in international clinical trials. *Am Heart J* 2001;141:1019-24.
  29. Mackenbach JP, Cavelaars AE, Kunst AE, Groenhouf F. Socioeconomic inequalities in cardiovascular disease mortality; an international study. *Eur Heart J* 2000;21:1141-51.
  30. Allison JJ, Kiefe CI, Weissman NW, Person SD, Rousculp M, Canto JG, et al. Relationship of hospital teaching status with quality of care and mortality for Medicare patients with acute MI. *JAMA* 2000;284:1256-62.
  31. Pan American Health Organization. Health in the Americas, 1998 Edition. Washington DC: PAHO; 1998.
  32. Carballido R, Ayala Paredes F, Amarilla A, Salazar C, Masoli O, Iglesias R. Estado actual de las residencias de cardiología. Encuesta nacional de residentes 1997. *Rev Argent Cardiol* 1998;66:269-76.
  33. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
  34. [No authors listed] Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-56.
  35. Gaspar HJ, Guadalajara Boo JF, de la Llata Romero M. [Heart catheterization in Mexico. Results of the 1996 census of heart catheterization services by the Mexican Society of Cardiology]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;66:449-54.

36. Stocker K, Waitzkin H, Iriart C. The exportation of managed care to Latin America. *N Engl J Med* 1999;340:1131-6.
37. Himmelstein DU, Woolhandler S, Hellander I, Wolfe SM. Quality of care in investor-owned vs not-for-profit HMOs. *JAMA* 1999;282:159-63.
38. Pérez-Stable EJ. Managed care arrives in Latin America. *N Engl J Med* 1999; 340:1110-12.
39. Kassirer JP. Doctor discontent. *N Engl J Med* 1998;339:1543-45.
40. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
41. Bazzino O, Díaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999;137:322-31.
42. Díaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98:2227-34.
43. [No authors listed] Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. *Lancet* 1993;342:767-72.
44. Hirschson Prado A, Trivi M, Tajer C, Charask A, Mauro V, Salvatti A y col. Infarto agudo de miocardio en la Argentina. Tercera encuesta nacional SAC 1996. [Acute myocardial infarction in Argentina. Third national survey 1996]. *Rev Argent Cardiol* 1998;66:63-72.
45. Corbalan R, Chavez E, Prieto JC, Castro P, Yovanovich J, Nazzari C, et al. [Prognostic value of noninvasive makers of coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis]. *Rev Med Chil* 1996;124:1423-30.
46. Ferreirós E, Kevorkian R, Fuselli JJ, Guetta J, Boissonnet CP, Di Toro D, et al. First national survey on management strategies in non ST-elevation acute ischaemic syndromes in Argentina. Results of the STRATEG-SIA study. *Eur Heart J* 2002; In press.

## **VII WORLD CONGRESS OF ECHOCARDIOGRAPHY AND VASCULAR ULTRASOUND**

*10 al 12 Octubre de 2003  
Buenos Aires Sheraton Hotel*

### **XXX CONGRESO ARGENTINO DE CARDIOLOGÍA**

*Auspiciado por:  
INTERNATIONAL SOCIETY OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND  
Y  
SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA*

#### **Autoridades**

<i>Presidente Internacional</i>	Dr. Navin Nanda
<i>Presidente</i>	Dr. Luis María Amuchástegui
<i>Secretario General</i>	Dr. Daniel Piñeiro
<i>Presidente Comité Organizador</i>	Dr. Jorge Roisinblit
<i>Presidente Comité Científico</i>	Dr. Miguel Bustamante Labarta

#### **Información**

*Azcuénaga 980-1115 - Buenos Aires - Argentina  
Tel: (5411)4961-6027 - Fax: (5411) 4961-6020  
Web site: [www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar) - E mail: [secretariat.echo2003@sac.org.ar](mailto:secretariat.echo2003@sac.org.ar)*