

Al Director

He recibido y disfrutado el primer número de la Revista Argentina de Cardiología correspondiente a 2003.

La nueva composición del Comité Editor revela la formación de un homogéneo grupo de relevantes y probos colegas (lo destaco, pese a ser obvio, por tratarse de una excepción en la comunidad contemporánea).

A ello deseo agregar la más cordial bienvenida a Raúl Oliveri al Comité Honorario. Desde hace tiempo he manifestado la sensible deuda de reconocimiento de la cardiología argentina para con él; ésta resulta una buena forma de hacer justicia.

Agrada también el cambio de formato de la revista. Paulatinamente han logrado que su contenido incrementa el interés; ha llegado la hora de añadir un "envoltorio" más artístico. Bienvenido.

Entre la propuesta de nuevas secciones, todas interesantes, se destaca la de "Carta de lectores", ámbito que permite un intercambio más informal pero no menos trascendente. En reiteradas ocasiones he tratado de "instalar" un foro de discusión, sin mayor éxito; es de desear que ahora la respuesta sea más favorable.

Hasta aquí lamento haber casi agotado el espacio prudencial sin haberme referido al tema científico que motiva estas líneas: el trabajo del Dr. Mauricio Cohen sobre el exceso de riesgo en el paciente latinoamericano.

Este espinoso tema ya había llamado la atención de muchos, pero es la primera vez que se expone en forma ordenada y hasta con la búsqueda de posibles explicaciones.

Al analizarlo coincidiremos con que el hecho obedece a múltiples causas, entre las que sin duda se destacan las enumeradas por el autor. Como en muchos otros aspectos de nuestra vida cotidiana, la educación postergada y el control ausente o corrupto son la génesis de los factores bien señalados por el Dr. Cohen.

A la luz de algunos hallazgos recientes en el campo de la genética, me permito sugerir que así como ciertas particularidades han contribuido a explicar diferencias en otras latitudes, bien podría ser éste otro factor para considerar en Latinoamérica (aunque de menor peso que los anteriores).

Podríamos proponer que el artículo comentado constituya una fuente de reflexión cada vez que un "investigador" (foráneo o local) intente seducirnos con el "fantástico" resultado de disminuir eventos en un pálido 1%-2% o, aun peor, cuando el hallazgo científico sea un *me too* en otras latitudes.

Por desgracia, el progreso médico no se da con equidad; aunque cueste creerlo, la geografía es el principal determinante actual del nivel de atención médica del ser humano.

Aunque por el momento no podamos modificarlo, el tener presente lo que el Sr. Director acertadamente llama "modo de vida" nos permitirá ajustar más nuestra conducta, haciendo oídos sordos al "canto de la sirena".

Dr. Carlos A. Bertolasi

Al Director

He leído con extremo interés el artículo publicado por el Dr. Mauricio Cohen (1) en relación con las dife-

rencias interregionales que emergen de los ensayos clínicos.

Este aspecto extremadamente delicado en cardiología merece un comentario adicional desde el momento que dos de los ensayos clínicos que el autor menciona tuvieron a mi persona como responsable científico para la Argentina.

El autor señala para su análisis algunos de los estudios conducidos en la región como el Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb / IIIa With Eptifibatide in Patients with Acute Coronary Syndromes (The PURSUIT) Trial (2) publicado en 1998 y el subanálisis del ESSENCE. (3) Es una pena que el autor no señale (aunque lo invito a hacerlo) que el 95% de los intervalos de confianza de los *odds ratios* comunicados para América latina fueron imprecisos en el primer ejemplo citado e incluyendo el valor de nulidad. Más aún, apenas sólo el 3% de los 10.000 enfermos de ese ensayo han provenido de esta región. En el segundo estudio mencionado, el autor no ha explorado el dato que de los únicos 256 pacientes argentinos ingresados (7% del total de pacientes del ensayo), el 80% provinieron de un solo centro (hubo 7 en total incluido Uruguay) de recepción de una población de un riesgo tal no conducible en hospitales de menor complejidad. Para información del lector de la Revista Argentina de Cardiología y el autor del artículo en discusión, repetimos estos análisis en Buenos Aires y Harvard utilizando el ensayo Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. (4) Luego de analizar a través de las variables habituales aplicadas en los ensayos que el autor menciona, y aun por el recientemente publicado TIMI Risk Score, no hubo ninguna diferencia de mortalidad hospitalaria a los 43 días y a un año de seguimiento, como tampoco de otro evento adverso indeseable para la población de dicho estudio. Por cierto, en el ensayo mencionado ahora, América latina aportó el 20% del total de los enfermos. Este subanálisis está en prensa y va por completo en dirección opuesta a lo anterior. (5)

De ninguna manera podemos negar que existen diferencias interregionales atribuidas a numerosas circunstancias sociales y económicas.

Simplemente, antes es preciso pensar qué análisis matemático se requiere para obtener conclusiones de una muestra del 3% sobre 10.000 pacientes, o incluso del 7% de más de 3.000 enfermos. Un muerto sobre 2 sujetos es el 50%. Un muerto entre 100 es apenas el 1%. Empecemos por lo evidente antes de lo que parece oculto.

Prof. Dr. Enrique Gurfinkel

Jefe de la Unidad Coronaria de la Fundación Favaloro
Av. Belgrano 1746 - (1093) Buenos Aires
Tel: 54-11-4378-1357 - E-mail: epgurfinkel@ffavaloro.org

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen M. 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.
2. No authors listed. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The

PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.

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;21:1433-9.

4. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.

5. Gurfinkel E, Bozovich G, Mautner B. International comparison of mortality rates in patients with non-ST elevation acute coronary events. *Heart* 2003 (en prensa).

Al Director

Agradezco al Dr. Gurfinkel su comentario adicional con respecto al artículo sobre Latinoamérica recientemente publicado en la Revista, (1) ya que por este medio me permite agregar nueva información publicada en fecha posterior a la aceptación del artículo (abril de 2002). Me permite además cumplir con uno de los objetivos tácticos de la publicación, que es el de generar debate sobre este tema en la comunidad cardiológica.

Quisiera destacar que el artículo fue escrito con sumo cuidado y recaudo, lo que se evidencia en el párrafo final que enumera las múltiples limitaciones de la información disponible. Asimismo, el artículo concluye que los resultados de estos análisis secundarios de ensayos multicéntricos internacionales no son definitivos, pero son generadores de hipótesis que deberían estudiarse en forma prospectiva. (1)

Con respecto al estudio PURSUIT, se señala claramente en el texto que la proporción de pacientes latinoamericanos fue del 4%, pero en un megaensayo esto representa 585 pacientes, un número comparable al de un registro de la Sociedad Argentina de Cardiología publicado en una revista de renombre internacional. (2) Desconozco la fuente de los análisis estadísticos en los cuales se basó el Dr. Gurfinkel para indicar que el 95% de los intervalos de confianza para muerte a los 30 días incluyen el valor de nulidad. El análisis multivariado del estudio PURSUIT mostró que el OR (IC 95%) para muerte a los 30 días en pacientes latinoamericanos fue de 3,04 (1,93-4,78). Más aún, la región geográfica tuvo mayor importancia pronóstica en el modelo que otras variables clásicas, como la presión arterial sistólica, el infradesnivel del ST y la insuficiencia cardíaca. (3) Es evidente que no nos referimos a un análisis realizado en dos pacientes tal cual la comparación del Dr. Gurfinkel, sino de varios cientos, lo cual brinda suficiente poder para utilizar pruebas estadísticas como la de chi cuadrado y la de regresión logística múltiple.

Agradezco la información adicional suministrada por el Dr. Gurfinkel que indica que en el estudio ESSENCE el 80% de los pacientes argentinos fueron incorporados en un solo centro. Este dato complica la interpretación del análisis internacional, ya que los resultados fueron ajustados de acuerdo con un modelo de regresión logística que incluyó las principales variables de riesgo basal. (4) ¿Significa esto que hay una variable oculta para la

cual no se puede ajustar y relacionada al centro en cuestión que aumenta el riesgo de los pacientes?

Un análisis del estudio GRACE, un registro internacional conducido en nuestro país por el Dr. Gurfinkel, mostró tasas más elevadas de muerte/IAM intrahospitalarios en pacientes con IAM o angina inestable tratados en la Argentina y en Brasil con respecto al resto de las regiones (Estados Unidos, Europa Occidental y Australia/Nueva Zelanda/Canadá). El número de pacientes incorporados en la Argentina y en Brasil en este análisis fue de 860 con IAM y 1.408 con angina inestable, lo cual representa el 21% y 28% del total de la incorporación global, respectivamente. (5)

El análisis internacional del estudio HERO-2, que incorporó 1.820 pacientes en Latinoamérica (11% del total), mostró mayor mortalidad en Latinoamérica (10,8%) que en los países de occidente (Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica), donde la mortalidad fue del 6,7%. Cabe destacar que el puntaje de riesgo de acuerdo con el modelo del estudio GUSTO fue de 60 en los países de occidente y 58 en Latinoamérica. (6)

Es obvio que todos estos estudios muestran una tendencia desfavorable para los pacientes tratados en Latinoamérica. Pese a las limitaciones de los análisis, esta información no debería pasarse por alto y es, por lo tanto, responsabilidad de la comunidad cardiológica latinoamericana confirmar si estos resultados son reales mediante estudios diseñados para tal fin y, si así fuera, instrumentar los cambios necesarios para mejorar el cuidado de nuestros pacientes.

Dr. Mauricio G. Cohen

Assistant Professor of Medicine. Division of Cardiology
The University of North Carolina at Chapel Hill
130 Mason Farm Road, CB # 7075
Bioinformatics Building, Suite 4128. Chapel Hill, NC 27599
Tel. (919) 843-1507 - Fax: (919) 966-1743
E-mail: mgcohen@med.unc.edu

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen M. 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.
2. Ferreiros ER, 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;23:1021-9.
3. 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.
4. 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.
5. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-89.
6. Simes J, White HD, Marschner IC, Varshavsky S, Díaz R, Wilcox RG, et al. International differences in patients, care, and outcomes associated with acute myocardial infarction: the HERO-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:280A (abstract).