



INSTITUTO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES

**REVISTA DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS**

ISSN: 037S-1066

Prevención secundaria del infarto agudo de miocardio en hospitales de Quito-Ecuador: Fundamentos y metodología del estudio

Juan Carlos Maldonado, Marco Gaibor, Alberto Avila, Diego Valarezo, Vinicio Araque, Elisa Calero y Sandra Herrera; en representación del grupo ecuatoriano de investigadores del Estudio PSIAL.

Tipo: Artículo original – Protocolo de investigación.

Referencias: Este artículo cita 35 publicaciones, 1 de las cuales puede ser consultada en números previos de la revista.

Forma de citación:

Maldonado JC, Gaibor G, Avila A, Valarezo D, Araque V, Calero E, Herrera S; en representación del grupo ecuatoriano de investigadores del Estudio PSIAL. Prevención secundaria del infarto agudo de miocardio en hospitales de Quito-Ecuador: Fundamentos y metodología del estudio. Rev Fac Cien Med (Quito) 2006; 31 (1-2): 14 – 20.

Copyright © 2006 – Revista de la Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Central del Ecuador

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas.
Instituto Superior de Investigaciones
Iquique N14-121 y Sodiro. Quito – Ecuador.
POBox: 17-6120

e-mail: rev.fac.cmm.quito@fcm.uce.edu.ec
revfcmquito@yahoo.com

Web: <http://es.geocities.com/revfcmquito>

La Revista de la Facultad de Ciencias Médicas no se responsabiliza de las afirmaciones realizadas por los autores.

La versión PDF de la Rev Fac Cien Med (Quito) se corresponde en contenido y paginación con la versión impresa de los ejemplares.

Prevención secundaria del infarto agudo de miocardio en hospitales de Quito-Ecuador: fundamentos y metodología del estudio

Juan Carlos Maldonado (1), Marco Gaibor (2), Alberto Avila (3), Diego Valarezo (3), Vinicio Araque (2), Elisa Calero (4, 5) y Sandra Herrera (1, 2); en representación del grupo ecuatoriano de investigadores del Estudio PSIAL*.

(1) Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador.

(2) Servicio de Cardiología, Hospital Eugenio Espejo.

(3) Servicio de Cardiología, Hospital General de las Fuerzas Armadas No1.

(4) Servicio de Cardiología, Hospital Metropolitano.

(5) Servicio de Cardiología, Hospital Carlos Andrade Marín.

* Los participantes en el componente Ecuador del Estudio PSIAL se listan en el apéndice del artículo.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan Carlos Maldonado. Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina. Sodiro N14-121 e Iquique. Quito-Ecuador.

POBox: 17-11-6120

e-mail: jcmaldonado@cbm.uce.edu.ec

Resumen

Contexto: La prevención secundaria del infarto agudo de miocardio (IAM) tiene como fines reducir la probabilidad de recurrencias y disminuir la mortalidad. Investigaciones en países desarrollados han revelado que los fármacos necesarios para esta prevención se aplican de manera subóptima a los pacientes. Se presenta el protocolo de un estudio conducido en la práctica clínica habitual, como actividad previa a los análisis finales y difusión de los hallazgos.

Objetivos: Describir las características de los tratamientos farmacológicos prescritos para prevención secundaria del IAM, identificar patrones de uso insuficiente, determinar el mantenimiento/cambio de la terapia a corto plazo e identificar los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes.

Diseño: Estudio de utilización de medicamentos con diseño Indicación - Prescripción.

Lugar y sujetos: Pacientes con un primer infarto agudo de miocardio reclutados consecutivamente en centros hospitalarios de la ciudad de Quito.

Desarrollo y mediciones principales: Período I (intra-hospitalario): registro de datos demográficos, factores de riesgo, patologías concomitantes, complicaciones durante la estancia y tratamientos (fármaco y pauta terapéutica) prescritos al momento del egreso. Período II (seguimiento a los 2 meses del egreso): registro del mantenimiento o cambio del tratamiento inicialmente prescrito, motivo del cambio y nuevos tratamientos.

Conclusiones: El estudio es científicamente independiente y posee una relevante aplicación en el campo docente y en la práctica clínica. Se espera que sus hallazgos permitan mejorar el conocimiento sobre la realidad local y fomentar el uso adecuado de los medicamentos.

Palabras Clave

Cardiopatía isquémica, Infarto agudo de miocardio, Factores de riesgo, Prevención secundaria, Tratamiento farmacológico, Estudio de Utilización de Medicamentos.

Introducción

Durante los últimos años la transición demográfica ha motivado que en los países menos desarrollados aparezcan

patrones de morbilidad cada vez más parecidos a los existentes en los países desarrollados. En estos últimos, las enfermedades cardiovasculares son hoy en día la principal causa de morbilidad.

Considerando la tendencia actual, se estima que para el año 2020 en América Latina siete de cada diez muertes se deberán a enfermedades no transmisibles y la cardiopatía isquémica ocupará el primer lugar.^{1,2} El principal contribuyente para que esto ocurra es el rápido aumento en la prevalencia de los principales factores de riesgo para enfermedad coronaria en la población.^{1,3}

El manejo agresivo de la fase aguda de la cardiopatía isquémica aparentemente ya se encuentra ampliamente adoptado en la práctica clínica habitual. Sin embargo, por lo general se ha puesto menos énfasis en las medidas preventivas y los resultados de varios estudios internacionales sugieren que actualmente muchos pacientes no reciben una prevención secundaria óptima contra la cardiopatía isquémica.

Por lo anterior, es relevante que los médicos se mantengan informados y participen en actividades destinadas a evaluar y mejorar el empleo de las alternativas terapéuticas. El propósito de este manuscrito es presentar los fundamentos y la metodología de una investigación conducida en la práctica clínica habitual para estudiar las características de la prevención secundaria para el infarto agudo de miocardio. Esta comunicación es una actividad previa a los análisis finales y la subsiguiente difusión de los hallazgos.

Fundamentos y Justificación del Estudio

El infarto agudo de miocardio (IAM) afecta a miles de personas cada año. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes muere, la mitad de ellos antes de llegar al hospital. Los sobrevivientes poseen un riesgo elevado para desarrollar infartos de miocardio recurrentes, con una tasa de mortalidad del 10% durante el primer año luego del alta y del 5% en cada año subsiguiente, es decir, seis veces mayor que la existente para personas de la misma edad que no sufren de enfermedad isquémica coronaria.⁴ Debido a que las medidas para prevención primaria de la enfermedad coronaria todavía no se muestran suficientemente eficientes, es fundamental que se optimice la aplicación de aquellas destinadas a una prevención secundaria.

La prevención secundaria del IAM tiene como fines reducir la probabilidad de una recurrencia del cuadro y disminuir la mortalidad asociada.^{4,5} En un primer momento, es necesario evaluar el conjunto de los factores de riesgo cardiovascular presentes. La modificación del estilo de vida es prioritaria. Se debe convencer al paciente fumador que deje el hábito, ha de evitarse el sedentarismo y disminuirse la obesidad. De igual forma es importante un tratamiento adecuado de las enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular, tales como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipemia.^{6,7}

Desde hace algunos años se conoce que el uso de algunos fármacos durante el período de recuperación reduce la mortalidad por IAM.⁸ Sin embargo, el incremento en el número de alternativas terapéuticas que de forma específica podrían ser útiles en la prevención secundaria, ha aportado confusión al momento de seleccionar y prescribir el fármaco de elección para cada paciente. A pesar de esto último, conforme a la evidencia científica actual el uso de cuatro tipos de fármacos se traduce en una importante reducción del riesgo relativo para presentar un nuevo infarto de miocardio y de la mortalidad cardiovascular global.^{4,5}

En resumen, salvo que exista alguna contraindicación todos los pacientes que han sufrido un primer IAM deberían recibir: antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico;⁹ un bloqueador beta-adrenérgico,¹⁰ exceptuando los que tienen actividad agonista porque desencadenan angina; un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), aunque no exista disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca;¹¹ y, una estatina, cuya prescripción se considera beneficiosa porque estos fármacos recientemente se han mostrado eficaces en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, incluso de forma independiente a las cifras del LDL-colesterol.¹²

En general, las otras alternativas farmacológicas no se consideran de primera elección y su utilización se encuentra condicionada a determinadas situaciones y características clínicas del paciente. Entre los antiagregantes plaquetarios, el clopidogrel posee una eficacia similar al ácido acetilsalicílico¹³ y la terapia combinada de ambos fármacos se ha mostrado beneficiosa en el síndrome coronario agudo (infarto de miocardio sin elevación del segmento ST);¹⁴ sólo recientemente comienza a existir evidencia de que el uso de ambos fármacos también podría ser beneficioso en el IAM con elevación del ST, pero los resultados se limitan a las recurrencias de IAM en los primeros 30 días y en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico y con fibrinólisis.¹⁵ De los otros antiagregantes, el dipiridamol no ha mostrado eficacia como monofármaco y la ticlopidina posee un desfavorable perfil de seguridad¹⁶ con poca evidencia de su eficacia, por lo que su prescripción debería evitarse.

En el caso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, la evidencia científica de su beneficio en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica es insuficiente⁵ y serían una alternativa en caso de poca tolerabilidad a los IECA. Por su parte, los bloqueadores de los canales de calcio se han asociado con un incremento en el riesgo de eventos isquémicos coronarios (dihidropiridinas), incremento de eventos cardíacos (diltiazem) y baja eficacia para reducir la mortalidad o el reinfarcto (verapamilo), por lo que su uso rutinario debe evitarse.⁴ El uso de otros fármacos (como los nitratos, digitálicos, antiarrítmicos y anticoagulantes), también se ha relacionado con un incremento en los efectos adversos

y sólo tendrían algún lugar cuando una condición clínica del sujeto así lo amerita.

Aunque está claramente establecido que la reducción de los factores de riesgo es beneficiosa y a pesar de la evidencia científica derivada de numerosos ensayos clínicos respecto a que el tratamiento farmacológico previene la aparición de nuevos eventos coronarios y la mortalidad cardiovascular, los resultados de la investigación clínica cardiovascular y las recomendaciones terapéuticas no se han trasladado a la práctica clínica habitual. Así, en los países desarrollados algunos estudios que han considerado períodos de seguimiento entre 6 meses y dos años luego de la isquemia coronaria, han reportado que una gran parte de los pacientes no cambian favorablemente su estilo de vida, mantienen presentes la mayoría de los factores de riesgo que son modificables y la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes persiste en cifras importantes,^{17,18,19} mientras que varias investigaciones han revelado que los fármacos necesarios para la prevención secundaria del IAM se aplican de manera subóptima a los pacientes^{19,20,21,22,23} y que existen ciertos subgrupos en los cuales la infrautilización es más frecuente.^{19,24}

En los países latinoamericanos es probable que ocurran situaciones similares, principalmente como consecuencia de patrones de prescripción inadecuados o por problemas de acceso a los medicamentos.²⁵ Sobre otros problemas de salud, unos pocos estudios en Latinoamérica ya han permitido reconocer que existen distorsiones en la prescripción y consumo de los medicamentos.^{26,27} De ahí que investigar e identificar infrautilizaciones de los recursos terapéuticos, permitiría entre otras cosas formular estrategias destinadas a mejorar el uso de los medicamentos.

Adicionalmente, ha de recordarse que la mayoría de los ensayos clínicos más importantes sobre cardiopatía isquémica y su prevención secundaria se han ejecutado en países desarrollados donde las poblaciones poseen un riesgo basal elevado para las enfermedades cardiovasculares,⁷ pero incluso entre los países de Europa ya se han observado distintos perfiles de riesgo y de morbilidad por enfermedad coronaria.^{28,29} Lamentablemente, la falta de estudios destinados a conocer la magnitud del riesgo cardiovascular existente en las poblaciones de América Latina, imposibilita asegurar que en estas el escenario sea comparable. Si se tiene en cuenta que el riesgo basal poblacional se encuentra influenciado por las variaciones socioculturales (incluyendo costumbres dietéticas), económicas y hasta sanitarias, seguramente existen diferencias en las características de presentación de los factores de riesgo para la cardiopatía isquémica.

Además, parece razonable suponer que en un mismo país puede haber diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo según los estratos sociales a los cuales pertenezcan los pacientes y los tratamientos administrados podrían variar según la atención de la salud tenga lugar en unidades de dependencia pública o privada. Todo lo anterior condicionaría la aplicabilidad de los resultados obtenidos en las investigaciones clínicas y afectaría la efectividad de los tratamientos. Por lo tanto, distinguir ciertas áreas de investigación cardiovascular que serían específicamente prioritarias para las poblaciones latinoamericanas, solamente es posible si se conoce la realidad local de los distintos aspectos.

En este contexto, el grupo DURG-LA (Drug Utilization Research Group - Latin America), una red colaborativa confor-

mada por varios investigadores que centran sus actividades en el fomento del uso adecuado de medicamentos, la farmacovigilancia y la docencia en fármaco-terapéutica,³⁰ planificó conducir en distintos centros hospitalarios de países latinoamericanos el estudio "Prevención Secundaria del Infarto agudo en América Latina (Estudio PSIAL)", con el fin de investigar en la práctica clínica habitual las características de los pacientes y los tratamientos farmacológicos prescritos. Por su diseño, permitirá cotejar los hallazgos con la evidencia científica aportada por las distintas investigaciones clínicas, comparaciones conocidas en inglés como "From Clinical Trials to Clinical Practice".

El estudio PSIAL cumplió su fase piloto durante el año 2003 con la participación de varios países (Argentina, Ecuador, Guatemala, Nicaragua, Paraguay y Perú, entre otros) y los primeros hallazgos se revisaron en el marco de la IX Reunión del DURG-LA (Lima, septiembre de 2003). En enero del 2004 el estudio comenzó a ejecutarse con ciertas modificaciones metodológicas y desde entonces se han efectuado revisiones periódicas para verificar el avance y efectuar ajustes puntuales. En el último trimestre del 2006 se prevé iniciar los análisis definitivos del estudio PSIAL.

Por su parte, el estudio "Prevención secundaria del infarto agudo de miocardio en hospitales de Quito-Ecuador", es el componente ecuatoriano del estudio PSIAL. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Central del Ecuador y adicionalmente por los comités de ética o comités revisores institucionales de los centros hospitalarios participantes. El objeto de este manuscrito es presentar el protocolo del estudio utilizado en Ecuador, antes de comenzar con la difusión escalonada de los hallazgos locales. Salvo algunas variaciones puntuales, su metodología se encuentra acorde con el protocolo base del estudio PSIAL, el cual actualmente puede ser consultado en la web del Instituto Catalán de Farmacología (http://www.icf.uab.es/protocolos_invest/psial.html).

Metodología del Estudio

Diseño del estudio

El estudio se planificó como una investigación multicéntrica, observacional, longitudinal, prospectiva y descriptiva. Desde el punto de vista de la Farmacoepidemiología, se trata de un Estudio de Utilización de Medicamentos (EUM) de análisis cualitativo, por cuanto examinará la idoneidad de los tratamientos utilizados y no solamente la frecuencia de uso de los mismos. Por su concepción posee un diseño de Indicación - Prescripción, es decir, aquel que parte desde una condición clínica definida y explora las alternativas terapéuticas prescritas.

Este diseño se seleccionó con el fin de cumplir los siguientes objetivos:

- 1) Describir el tratamiento farmacológico para la prevención secundaria del IAM, prescrito al momento del egreso hospitalario.
- 2) Identificar patrones de uso insuficiente (infrautilización) y/o inadecuado de los medicamentos, a partir de la comparación con las recomendaciones actuales derivadas de la evidencia científica.
- 3) Determinar el mantenimiento o cambio de los tratamientos a corto plazo (primeros meses de seguimiento clínico de los pacientes).
- 4) Identificar los factores de riesgo cardiovascular

presentes en los pacientes con un primer IAM.

- 5) Identificar posibles variaciones (en las características de los pacientes y los tratamientos utilizados) según la dependencia de los centros hospitalarios.

Centros hospitalarios participantes

En cada país donde se ha ejecutado el estudio PSIAL han participado un número variable de centros hospitalarios. En el estudio conducido en Ecuador, las actividades se han cumplido en el Hospital Eugenio Espejo, Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1, Hospital Metropolitano y Hospital Quito N°1, todos de la ciudad de Quito y con distinta dependencia administrativa. El Hospital Enrique Garcés participó durante la fase piloto del 2003, debiendo ser excluido posteriormente a causa de serias limitaciones para el reclutamiento de pacientes.

Población de estudio y selección de los sujetos

Se definió como población fuente del estudio a todos los pacientes ingresados en los centros hospitalarios por un cuadro de cardiopatía isquémica. Solamente fueron incluidos en la investigación aquellos que tuvieron un diagnóstico de primer IAM (conforme criterios internacionalmente aceptados) y para los cuales existía información disponible sobre los tratamientos farmacológicos prescritos al momento del egreso hospitalario. Como principal criterio de exclusión se consideró el desarrollo de un segundo IAM durante la estancia hospitalaria del paciente.

Los sujetos que luego del egreso hospitalario presentaron un reinfarcto (mortal o no mortal) dentro de los siguientes dos meses y aquellos que durante el período de seguimiento no pudieron ser localizados hasta un máximo de 4 meses, se los definió como casos válidos sólo para la primera parte de la investigación (factores de riesgo y tratamientos al egreso) y el análisis correspondiente al mantenimiento de los tratamientos considerará la exclusión de estos pacientes.

Método de muestreo y número de sujetos

El estudio internacional PSIAL tuvo como propósito incluir a prácticamente la totalidad de pacientes con diagnóstico de primer infarto agudo de miocardio. Para el efecto, el muestreo utilizado fue de tipo no probabilístico basado en el método de reclutamiento consecutivo conforme el cumplimiento de los criterios de selección. El mismo método se utilizó en el componente ecuatoriano del estudio.

En Ecuador, la inclusión de pacientes se ha efectuado desde marzo del 2003 (inicio de la fase piloto del estudio PSIAL), pero considerando que la capacidad de reclutamiento difiere según las características asistenciales de los centros participantes, es probable que al terminar las actividades operativas se disponga de un número aproximado de 246 casos válidos para el análisis primario de la investigación. Este total de pacientes permitiría detectar con un 95% de confianza una frecuencia del 20% $\pm$ 5% respecto a la infrautilización de las alternativas farmacológicas más eficaces para la prevención secundaria del IAM. Finalizar con un menor número de sujetos se prevé que solamente condicionará una mayor amplitud en el intervalo de confianza al 95% del estimador puntual principal.

Desarrollo del estudio y método de recogida de datos

El Comité de Bioética de la Universidad Central del Ecuador,

que posee acreditación internacional, aprobó el protocolo del estudio PSIAL - componente Ecuador. Adicionalmente, en cada centro hospitalario se obtuvo la aprobación de su comité de ética, comité revisor institucional, comité de docencia o autoridad sanitaria, según correspondiera. En los distintos servicios de cardiología de los centros participantes, el equipo de investigadores fue responsable (en su respectivo hospital) de valorar sistemáticamente los pacientes ingresados por un IAM y de recolectar los datos. En todos los pacientes el manejo clínico se ha realizado conforme la práctica clínica habitual y según los procedimientos establecidos en cada servicio. Durante esta investigación no se ha sometido a los pacientes a tratamientos con fines experimentales.

En los pacientes idóneos para el estudio, se siguió un procedimiento uniforme para la captura de la información. La primera etapa de la investigación (Período I - intrahospitalario) consistió inicialmente en el registro de los datos demográficos generales, identificación de factores de riesgo cardiovascular y otras patologías concomitantes. Adicionalmente se registró el desarrollo de complicaciones durante la estancia del paciente. El seguimiento intrahospitalario de los sujetos concluyó con el registro de los tratamientos farmacológicos prescritos en el momento del egreso hospitalario. La distinta información se obtuvo tanto a partir del expediente clínico del paciente como por entrevista personal efectuada cuando la condición clínica del sujeto lo permitía. Los datos dudosos o ausentes (incluso por omisión) en el expediente clínico fueron verificados durante la entrevista.

La segunda etapa de la investigación (Período II - seguimiento) consistió en el registro de la situación del tratamiento inicialmente prescrito luego de transcurridos dos meses del egreso hospitalario. Este contacto de seguimiento fue programado para cada paciente y se efectuó por entrevista durante la consulta médica de control. En los casos en los cuales no fue posible registrar los datos en el medio hospitalario, se utilizó como alternativa un contacto por vía telefónica. Se determinó el tratamiento farmacológico que el paciente consumía en ese momento y la pauta terapéutica utilizada. Cuando se detectó la falta de un mantenimiento en la terapia, se registró el momento y el motivo de la modificación o interrupción. Por último se interrogó sobre la presencia de nuevos medicamentos. El período máximo permitido para el contacto de seguimiento fue hasta de 4 meses posteriores al egreso, momento a partir del cual los pacientes no localizados fueron considerados perdidos para esta etapa de la investigación.

Desenlaces y otras variables del estudio

La variable principal del estudio es el tratamiento farmacológico para prevención secundaria del IAM que fue prescrito al momento del egreso hospitalario. Para el efecto la captura de datos ha considerado el nombre del medicamento prescrito (en comercial o genérico), principio activo, dosis diaria e intervalo de administración. En un momento posterior al registro, los distintos tipos de fármacos identificados se han codificado conforme la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química de los medicamentos para facilitar su agrupación.³¹

Los patrones de utilización de medicamentos serán calificados en cinco categorías posibles: uso adecuado, infrautilización absoluta, infrautilización relativa, sobreutilización absoluta y sobreutilización relativa. En resumen, para la primera categoría, salvo que en el paciente existieran condiciones que contraindican el uso de los medicamentos, se ha defi-

nido que los sujetos deberían haber recibido fármacos con eficacia clínica comprobada en esta indicación. Así, expresados por subgrupos terapéuticos el tratamiento incluiría lo siguiente: antiagregante plaquetario, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueador beta-adrenérgico y estatina.^{4,5}

La infrautilización absoluta se ha definido como la falta de empleo/prescripción de un fármaco/subgrupo terapéutico eficaz, en pacientes que no presentaban alguna condición que contraindicara el uso del mismo. Cuando la alternativa farmacológica con mayor evidencia de su eficacia se ha empleado en menor frecuencia que otras, se considerará una forma de infrautilización relativa. Análogamente, el empleo de un fármaco que se consideraría contraindicado para el paciente, corresponderá a una sobreutilización absoluta. En igual categoría estarán los medicamentos sin evidencia científica de eficacia y aquellos con evidencia de una relación beneficio/riesgo claramente desfavorable. Mientras tanto, el uso de fármacos con alguna evidencia de eficacia, pero que no poseen mejores ventajas que otros similares, será considerada una forma de sobreutilización relativa. La pauta terapéutica indicada para el fármaco (dosis e intervalo) no será evaluada para cumplir los análisis primarios y calificar los patrones de utilización, aunque de ser pertinente se prevé considerarla para análisis de datos secundarios.

La variable secundaria del estudio es la condición de mantenimiento o cambio del tratamiento inicialmente prescrito al paciente. La evaluación de este desenlace incluirá la revisión del momento y motivo de la modificación (decisión del médico o del paciente, a consecuencia de efectos indeseados, falta de medicamento, etc.); así como los nuevos fármacos y pautas terapéuticas prescritas durante el período de seguimiento.

Los cuadros concurrentes o recientes del paciente se han empleado para identificar las posibles contraindicaciones en el uso de los fármacos, algunos factores condicionantes de la prescripción y ciertas condiciones relacionadas con el pronóstico del paciente. Así, independientemente de la etiología y severidad, se registraron las siguientes: hipersensibilidad conocida al ácido acetilsalicílico, antecedente positivo de úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal, trastornos de la coagulación y discrasias, estenosis de la arteria renal, edema angioneurótico y otras hipersensibilidades a IECAs, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bloqueo aurículo-ventricular, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, enfermedad periférica arterial, hemorragia cerebral, déficit neurológico e ictus, enfermedad tiroidea, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda o crónica, hipercolesterolemia no tratada, gota o hiperuricemia y presencia de embarazo al momento del estudio.

Con fines similares se registraron variables relacionadas con las complicaciones del cuadro clínico desarrolladas durante el tiempo de hospitalización, concretamente: bradicardia sinusal, edema agudo de pulmón, fibrilación y/o flutter auricular, presencia de aneurisma ventricular, bloqueo aurículo-ventricular de II y III grado, paro cardíaco o fibrilación ventricular primaria, insuficiencia cardíaca, shock cardiovascular, angina vasoespástica y angina severa.

El grupo de variables destinadas a describir la presencia de factores de riesgo cardiovascular incluyó los antecedentes personales de hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, ausencia de ejercicio físico

regular, dislipemia (valorada según las concentraciones de colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol) y los antecedentes familiares (en padre y madre) de IAM. Por su parte, datos correspondientes al lugar de atención (centro hospitalario), la edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal de los pacientes, se han empleado para la descripción general de los sujetos. Algunas de estas variables serán utilizadas también para identificar posibles factores condicionantes de la prescripción.

Manejo de datos y plan de análisis

Todos los formularios cumplimentados en cada centro hospitalario han sido anónimos y la identificación del paciente (dentro del estudio local y del estudio PSIAL) se ha realizado mediante un código único asignado consecutivamente. Antes del vaciamiento de los formatos para reporte de caso en la base de datos, se ha efectuado una revisión manual de los ítems cumplimentados y una codificación adicional en algunos de estos.

Dentro del estudio PSIAL, en Ecuador el Centro Coordinador Local es la Unidad de Farmacología del Centro de Biomedicina, bajo cuya responsabilidad se encuentra la gestión de datos y el envío de la información al Centro de Gestión de Datos del estudio PSIAL, con sede en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología de Cuba, lugar donde tiene lugar la unificación de las bases procedentes de los distintos países participantes. Los distintos formatos para reporte de caso, la base de datos y otros documentos del estudio ecuatoriano serán conservados en archivo durante un mínimo de dos años posteriores a la finalización del estudio.

Al igual que en otros países participantes, la base de datos del componente ecuatoriano del estudio PSIAL podrá ser explotada de forma independiente a la base general. Durante el análisis de los datos se empleará un enfoque por protocolo. Para optimizar el aprovechamiento de la distinta información (primera y segunda etapa de captura de datos), los análisis y la difusión de los hallazgos serán efectuados de forma escalonada.

En general, para los distintos grupos de variables los resultados de los datos categóricos se resumirán como porcentajes y en los más relevantes se calculará el intervalo de confianza al 95% (IC95%) de la proporción. Los datos cuantitativos serán expresados como media $\pm$ desviación estándar y en caso de que existan distribuciones anormales de las frecuencias se empleará la mediana y percentiles. Con el fin de detectar posibles diferencias entre subgrupos (por ejemplo, centros de estudio), se utilizarán las pruebas para comparación de proporciones, Student t o análisis de la varianza, según corresponda para el tipo de variable y el número de subgrupos comparados. Para cada comparación independiente un valor menor a 0.05 será considerado como estadísticamente significativo.

El análisis primario abordará los tratamientos farmacológicos prescritos al momento del egreso hospitalario, considerando el total de pacientes disponibles para esa etapa de la investigación. Las frecuencias de los patrones de utilización (por ejemplo, infrautilización) se expresarán como porcentaje y su precisión mediante el IC95%. Para estimar la asociación entre ciertos factores condicionantes de la prescripción y los patrones de utilización de los medicamentos, se crearán modelos univariados para medidas de magnitud (se prevé emplear la razón de prevalencias y el odds ratio, según sea apropiado para la etapa y tipo de análisis), acompañando el

estimador puntual con su respectivo IC95%. Si los límites del intervalo calculado no incluyen la unidad se considerará que el resultado es estadísticamente significativo. De forma complementaria, el nivel de significancia estadística de estas asociaciones también se estimará mediante la prueba de χ^2 considerado un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. En caso de que exista un limitado número de observaciones se utilizará la prueba exacta de Fisher.

Los pacientes perdidos en el seguimiento no serán considerados para el análisis de datos de la segunda etapa de la investigación. La probabilidad de un cambio en el tratamiento del paciente será estimada mediante el riesgo relativo y su IC95%, considerando como variables predictivas ciertos factores condicionantes de la prescripción y de la modificación (por ejemplo, centro hospitalario, condiciones clínicas del paciente, desarrollo de efectos indeseados).

En la explotación de los datos correspondientes a los factores de riesgo y otras variables de descripción complementarias, así como durante otros análisis de subgrupos y en estudios de datos secundarios, se seguirán enfoques similares a los anteriores o los más apropiados según corresponda.

Manejo, organización y comunicación del estudio

El estudio internacional PSIAL se encuentra organizado en cuatro niveles principales: Comité Científico del estudio, Centros Coordinadores Locales, Centro de Gestión de Datos y Centros Hospitalarios. Análisis interinos y reportes periódicos del progreso del estudio se han efectuado bajo responsabilidad del Centro de Gestión de Datos, siendo presentados y discutidos con los distintos coordinadores locales en el marco de las reuniones 2003, 2004 y 2005 del grupo DURG-LA. No se han efectuado publicaciones de resultados parciales.

En el estudio ecuatoriano, el comité científico local se encuentra conformado por cinco miembros del equipo de investigadores (JCM, MG, AA, SH y ET) y bajo su responsabilidad recae la interpretación general de los hallazgos y la preparación de las publicaciones del estudio. JCM cumple como director del proyecto y coordinador local para el estudio PSIAL, teniendo como responsabilidad el manejo general del estudio, la experticia en Farmacoepidemiología, el manejo y análisis principales de los datos.

MG, AA y SH se encuentran encargados de la evaluación de los hallazgos en aspectos netamente cardiovasculares. La coordinación para las actividades de capacitación derivadas del proyecto y las subsecuentes difusiones parciales de información en el medio hospitalario y universitario, se encuentran delegadas en SH y ET. La coordinación entre universidades, transferencia adicional de resultados, gestión de publicaciones y formulación de actividades subsecuentes, son responsabilidad de ET.

El centro de gestión de datos local tiene como sede la Unidad de Farmacología del Centro de Biomedicina de la Universidad Central del Ecuador, siendo su personal el encargado de la coordinación general de actividades, recepción y control de los reportes de caso, gestión de documentos y de bases de datos. Los centros hospitalarios participantes se encuentran representados por los médicos cardiólogos y médicos residentes de cardiología vinculados con el estudio (véase apéndice del artículo), todos los cuales han sido responsables del reclutamiento de pacientes, seguimiento y medición de desenlaces; además, participarán en las activi-

dades de interpretación y discusión de los hallazgos, revisión de manuscritos y en actividades de difusión parcial de la información.

Del componente ecuatoriano del estudio PSIAL, hasta el momento solamente se han difundido parcialmente algunos datos de la fase 2003 de la investigación, dentro de una publicación efectuada por el Centro de Biomedicina.⁷ Los resultados definitivos, comunicados en forma de artículos científicos, serán presentados a revistas biomédicas nacionales y/o extranjeras según se considere pertinente para el tipo de información y comunidad científica lectora.

Discusión

En 1985 la Organización Mundial de la Salud expuso la necesidad de que los pacientes reciban los fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, en dosis correctas para sus requerimientos, por el tiempo adecuado y considerando una adecuada relación beneficio/coste. Estas consideraciones han sido motivo de diversas investigaciones destinadas a conocer las características con las que se emplean las alternativas terapéuticas de tipo farmacológico.³² Metodológicamente, para la evaluación de estos patrones se realizan Estudios de Utilización de Medicamentos (o Drug Utilization Studies, por sus términos en inglés). Distintos trabajos han determinado que las distorsiones más frecuentes en el uso adecuado de los medicamentos tienen lugar en los actos de prescripción y de consumo.³³

En el caso del tratamiento farmacológico para la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, la evidencia científica aportada por varios ensayos clínicos controlados sugiere que solamente un número limitado de medicamentos posee eficacia clínica comprobada para reducir el riesgo de mortalidad.^{9,12} Por lo tanto, estos fármacos son los que deberían considerarse de primera elección para el tratamiento de los pacientes que han sufrido y sobrevivido a un primer infarto agudo de miocardio. Solamente cuando en los pacientes existan claras contraindicaciones absolutas para su uso, podría considerarse adecuado el empleo de las otras alternativas farmacológicas (de segunda o tercera línea). Además, el uso de otras medicaciones cabría esperar sólo bajo ciertas condiciones clínicas específicas de los pacientes. De no ser así, se estaría frente a patrones de uso inadecuado, generalmente adquiridos por influencia de la industria farmacéutica, falta de información independiente de la industria, deficiencias en la educación médica continuada, etc.³⁴

La implementación efectiva de la prevención secundaria es un gran desafío, pero una falta de la misma se ha descrito internacionalmente como una falla colectiva de la práctica médica. En este sentido, investigaciones realizadas en países desarrollados han reportado que los hallazgos de las investigaciones clínicas sobre la prevención secundaria del IAM, no se traducen o aplican en la práctica clínica habitual, condicionando que los pacientes no siempre reciban el mejor tratamiento farmacológico.^{21,24} No obstante, en ese tipo de países también se ha observado que durante los últimos años los patrones de utilización han cambiado en un sentido favorable, principalmente como consecuencia de actividades destinadas a mejorar el uso de estos medicamentos.³⁵

Esto último sería uno de los aspectos contribuyentes para que la mortalidad por enfermedad coronaria comience a tener una tendencia para disminuir en los países desarrollados. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo y en varios de Europa del este, la mortalidad por cardiopatía

isquémica sigue incrementándose^{1,2} y se ha estimado que durante la próxima década será la principal causa de muerte por patologías crónicas no transmisibles en América Latina.¹ Ante este panorama, optimizar el uso de las herramientas terapéuticas significará mejorar la calidad de la atención y reducir el gasto sanitario.

Lamentablemente, actualmente se desconoce mucho sobre el perfil de riesgo cardiovascular existente en la población latinoamericana y sobre las características de uso de las mejores alternativas farmacológicas. Considerando las diferencias socio-culturales y también la brecha científica existente con los países desarrollados, es probable que el riesgo basal poblacional sea distinto y que la situación de uso de los medicamentos no sea la más idónea.

La investigación que se ha presentado, precisamente se diseñó para responder algunos de estos vacíos en el conocimiento. El estudio PSIAL es científicamente independiente y el primero de su clase que se realiza en América Latina. Una explotación adecuada de su información tendría una relevante aplicación en el campo docente y en la práctica clínica. Además, se espera que sus hallazgos también aporten información útil para identificar áreas de mejora potencial y áreas de investigación que podrían ser prioritarias en la población latinoamericana, respecto a la enfermedad isquémica cardíaca, su tratamiento y prevención. En cuanto al componente Ecuador del estudio PSIAL, se trata de la primera investigación farmacoepidemiológica en la línea cardiovascular con la cual el país participa en el marco del DURG-LA, una red colaborativa internacional que previamente ya ha conducido otros estudios sobre el uso de medicamentos.^{27,30}

Los hallazgos preliminares del estudio PSIAL han permitido observar diferentes características de presentación de los factores de riesgo cardiovascular entre los países [DURG-LA, datos no publicados]. En el caso de Ecuador, los datos de la fase piloto sugieren que en nuestra población los factores de riesgo para infarto agudo de miocardio más frecuentes serían el tabaquismo, sobrepeso e hipertensión arterial (frecuencias detectadas del 72%, 51% y 44%, respectivamente), mientras que la presencia de dislipemia (18%) sería menos común, es decir, una situación distinta a la existente en otros países.⁷ Además, se ha notado ciertos patrones de uso inadecuado en los medicamentos, destacándose por ejemplo, la sobreutilización relativa de algunos antiagregantes plaquetarios y de calcio-antagonistas. A finales del año 2003 observaciones como las anteriores resaltaban la relevancia de continuar la investigación, con el objeto de determinar con mejor precisión las posibles variaciones en el perfil de riesgo poblacional y conocer las características de empleo de los fármacos.

El estudio PSIAL inicialmente se planificó para un año de ejecución. Sin embargo, distintas situaciones propias de los países participantes perturbaban la fase operativa en varios centros hospitalarios. Ante la pérdida de algunos de estos centros y para mejorar la validez externa de los resultados, durante la segunda revisión avance, el comité científico y el grupo de coordinadores locales decidieron prolongar la duración de la investigación. El estudio ecuatoriano precisamente obtuvo una subvención de la Fundación para la Ciencia y la Tecnología (FUNDACYT) para cumplir su última fase (Diciembre 2005 – Diciembre 2006).

Debido a que el estudio ecuatoriano se ha ejecutado simultáneamente en más de un hospital de especialidades, se espera que permita mejorar el conocimiento sobre la realidad

local del problema de salud investigado, fomentar el uso adecuado de los medicamentos y generar actividades posteriores similares. Además, puede ser un primer paso para llegar a conformar en nuestro medio un grupo de investigadores que participen en proyectos promovidos por instituciones distintas a la industria farmacéutica.

Apéndice

Equipo de investigadores ecuatorianos del estudio PSIAL

Participan actualmente o colaboraron en las distintas fases del estudio (2003, 2004, 2005 y 2006), los siguientes profesionales (institución): Juan Carlos Maldonado (Centro de Biomedicina, UCE), Marco Gaibor (Hospital Eugenio Espejo), Alberto Ávila (Hospital General de las Fuerzas Armadas No 1), Gilberto González (Hospital Carlos Andrade Marín), Elisa Calero (Hospital Metropolitano y Hospital Carlos Andrade Marín), Sandra Herrera (Hospital Eugenio Espejo y Centro de Biomedicina), Enrique Terán (Universidad San Francisco de Quito y Centro de Biomedicina), Irma Flores (Hospital Quito No 1), Luis González (Hospital Enrique Garcés), Diego Valarezo (Hospital General de las Fuerzas Armadas No 1), Vinicio Araque (Hospital Eugenio Espejo), César Delgado (Hospital Metropolitano), Andrés Orozco (Hospital Carlos Andrade Marín y Universidad San Francisco de Quito), Fausto Coronel (Hospital Carlos Andrade Marín), Walter Delgado (Hospital Eugenio Espejo), Katty Arcentales (Hospital Quito N°1) y Juan Pablo Córdova (Hospital Metropolitano).

Presentaciones parciales del estudio

- IX Reunión DURG-LA (Lima - Perú, septiembre de 2003).
- X Reunión DURG-LA (Bogotá - Colombia, noviembre de 2004).
- XI Reunión DURG-LA (Ciudad de Guatemala - Guatemala, septiembre de 2005).

Agradecimiento

A las autoridades sanitarias y personal médico de los centros hospitalarios, por las distintas facilidades prestadas para la ejecución del estudio. A los doctores Fernando Torres y Catherine Paredes, quienes colaboraron en las actividades de monitoreo del estudio durante las fases 2003 y 2004 de ejecución. A Javier López y Liesel Pérez, de la Unidad de Farmacología del Centro de Biomedicina, por su colaboración durante las fases 2005 y 2006 de ejecución.

El estudio "Prevención secundaria del infarto agudo de miocardio en hospitales de Quito-Ecuador" [Estudio PSIAL - Ecuador], se ejecuta en su última fase (2005-2006) gracias a un convenio de financiamiento [Proyecto PIC-032] entre la Universidad Central del Ecuador y la Fundación para la Ciencia y la Tecnología (FUNDACYT). La Universidad San Francisco de Quito participa como institución asociada del proyecto PIC-032.

Referencias

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-53.
2. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Global burden of diseases and injury series. Vol I. Geneva: World Health Organization, 1996.
3. Kmetowicz Z. WHO warns of heart disease threat to developing world. *BMJ* 2002; 325: 853.
4. Mehta RH, Eagle KA. Secondary prevention in acute myocardial infarction. *BMJ* 1998; 316: 838-42.
5. Dalal H, Evans PH, Campbell JL. Recent developments in secondary pre-

6. ventation and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *BMJ* 2004; 328: 693-97.
6. Daly LE, Mulcahy R, Graham IM, Hickey N. Long-term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. *BMJ* 1983; 287: 324-26.
7. Maldonado JC. Cardiopatía isquémica, dislipemia y control genómico del colesterol. En: Estévez E, Maldonado JC, eds. Principios básicos de Nutrigénómica. Quito: Centro de Biomedicina, 2005: 130-40.
8. Lau J, Animán EM, Jiménez-Silva J, Kupelnik B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-54.
9. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
10. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-37.
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
13. CAPRI Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRI). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
14. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
15. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al., for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
16. Blann AD, Landray MJ, Lip GYP. An overview of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002; 325: 762-65.
17. EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
18. Grupo de Investigación del Estudio PREMISE. Prevención secundaria del infarto de miocardio y calidad de vida relacionada con la salud. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 9-12.
19. Brady AJ, Oliver MA, Pittard JB. Secondary prevention in 24431 patients with coronary heart disease: survey in primary care. *BMJ* 2001; 322: 1463.
20. Eccles M, Bradshaw C. Use of secondary prophylaxis against myocardial infarction in the north of England. *BMJ* 1991; 302: 91-2.
21. Agustí A, Arnau JM, Laporte JR. Clinical trials versus practice in the secondary prevention of myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 95-9.
22. Martínez M, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Laporte JR. Trends of prescribing patterns for the secondary prevention of myocardial infarction over a 13-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 203-08.
23. Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM. Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice. *BMJ* 1998; 316: 1430-34.
24. Ramsay SE, Whincup PH, Lawlor DA, Papacosta O, Lennon LT, Thomas MC, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in older patients after the national service framework: population based study. *BMJ* 2006; 332: 144-5.
25. Donald A. Technology transfer. The problem with "trickle down" theory. *BMJ* 1999; 328: 1322.
26. Bapna JS, Tripathi CD, Tekur U. Drug utilization patterns in the Third World. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 286-94.
27. Drug Utilization Research Group, Latin America. Multicenter study on self-medication and self-prescription in six Latin American countries. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 488-93.
28. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, et al. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
29. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
30. Buschiazzi H, Chávez A, Figueras A, Laporte JR. Drug utilization in Latin America - the example of DURG-LA. *Essential Drugs Monitor* 2003; 32: 17-18.
31. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification and DDD assignment. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1996.
32. Le Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. *Health Policy and Planning* 1999; 14: 89-102.
33. Maldonado JC. Los estudios de utilización de medicamentos. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2003; 28 (1): 64-5.
34. Maldonado JC. Medicamentos: ¿bienes para la salud o para el consumo? En: Institut Català de Cooperació Iberoamericana, ed. Tendencias actuales en Investigación Social. Barcelona: Institut Català de Cooperació Iberoamericana, 2001: 122-32.
35. Holt N, Johnson A, de Belder M. Patient empowerment in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 2000; 356: 314.