

Ronda clínica y epidemiológica

Club de revistas

Carolina Estrada¹, Carolina Hincapié¹, Fabián Jaimes²

En esta sección de club de revistas de la ronda clínica y epidemiológica se expondrán cuatro investigaciones de distintas áreas de la medicina con resultados de relevancia clínica para la comunidad médica y sus pacientes. El estudio REDUCE, de Leuppi y colaboradores, sugiere que un ciclo de 5 días de glucocorticoides en pacientes con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es inferior a la terapia convencional de 14 días (1). Por otro lado, el estudio de Rai y colaboradores muestra otro punto en contra de la terapia farmacológica con antidepresivos en las mujeres en embarazo, pues relacionó dicha intervención con un riesgo aumentado de trastornos del espectro autista en la descendencia (2). El estudio de Feig y colaboradores amplía la perspectiva que se tenía respecto al seguimiento de las mujeres que han sufrido algún trastorno hipertensivo durante el embarazo, pues mostró una asociación entre estos trastornos y la incidencia de diabetes mellitus en los años posteriores a la gestación (3). Por último, la investigación de Nidorf y colaboradores plantea una nueva opción para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria estable con dosis bajas de colchicina (4).

En la terapia para las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) menos es más

Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs. conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(21): 2223-2231. doi:10.1001/jama.2013.5023.

Pregunta: ¿Es el ciclo corto de esteroides sistémicos (5 días) no inferior al ciclo convencional (14 días), en el tratamiento de las exacerbaciones de EPOC con respecto a una nueva exacerbación en un período de 180 días?

Diseño: ensayo clínico aleatorio.

Asignación: aleatoria.

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Profesor Titular, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Investigador, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Financiación: trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia 2013-2014

Correspondencia: Fabián Jaimes; fjaim@quimbaya.udea.edu.co

Recibido: julio 19 de 2013

Aceptado: julio 24 de 2013

Cegamiento: se hizo cegamiento a los pacientes, los médicos tratantes, los evaluadores del desenlace, los recolectores de datos, los bioestadísticos y al resto de los investigadores hasta que se terminó el análisis primario.

Período de seguimiento: seis meses.

Lugar: cinco hospitales universitarios en Suiza.

Pacientes: 314 pacientes que se presentaron al servicio de urgencias con una exacerbación de EPOC, definida como al menos dos de los siguientes criterios: cambio en el patrón de disnea, de tos o de esputo en cantidad o purulencia; edad mayor de 40 años e historia de tabaquismo de 20 paquetes/año o más. Los dos grupos, el de control y el de tratamiento, eran similares en cuanto a edad, estadio GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) y tratamientos previos con glucocorticoides.

Intervención: 157 pacientes fueron asignados al grupo de tratamiento, y recibieron el curso de 5 días de esteroides y desde el día 6 al día 14 tomaron placebo; y 157 al grupo control, quienes recibieron 14 días de esteroides. Todos tomaron 40 mg de metilprednisolona el día 1, seguidos de 40 mg de prednisolona oral diarios del día 1 al día 5.

Desenlace primario: tiempo hasta el desarrollo de una exacerbación de EPOC en un período de seis meses, definida como un deterioro clínico agudo que va más allá de la variación diaria de la enfermedad y que requiere atención médica.

Desenlaces secundarios: mortalidad por todas las causas, cambio en el volumen espiratorio forzado del primer segundo, dosis acumulada de corticosteroide, mejoría clínica, tiempo de estancia hospitalaria y necesidad de ventilación mecánica.

Resultados principales: en el grupo de tratamiento corto se excluyó a un paciente por diagnóstico de tromboembolismo pulmonar y en el grupo de 14 días se excluyeron dos por diagnóstico de neumonía e inadecuada clasificación como EPOC, para un análisis final de 156 y 155 pacientes, respectivamente. El riesgo relativo (*Hazard ratio [HR]*) de exacerbación en los siguientes seis meses para el grupo de ciclo corto frente al de tratamiento convencional fue de 0,95 (90% CI = 0,70-1,29; $p = 0,006$ para no inferioridad) por intención de tratar; y 0,93 (90% CI = 0,68-1,26; $p = 0,005$

para no inferioridad) en el análisis por protocolo, que en ninguno de los dos tipos de análisis superó el límite de no inferioridad planteado inicialmente de un HR de 1,515. El desenlace primario se cumplió en el grupo de ciclo corto de esteroides en 56 pacientes (35,9%) y en 57 (36,8%) en el grupo convencional. En los desenlaces secundarios se presentaron diferencias significativas en la dosis acumulada de esteroides (promedio de 793 mg en el grupo de tratamiento convencional frente a 379 mg en el de ciclo corto, $p < 0,001$) y en la mediana de tiempo de estancia hospitalaria (9 frente a 8 días, respectivamente, $p = 0,04$). La mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica fueron de 8,4% y 13,6%, respectivamente, en el grupo de tratamiento convencional frente a 7,7% y 11% en el grupo de ciclo corto.

Conclusión: en pacientes admitidos al servicio de urgencias con exacerbación de EPOC, el tratamiento con glucocorticoides sistémicos por 5 días no fue inferior al tratamiento de 14 días con respecto a la ocurrencia de exacerbaciones durante un período de seis meses, pero redujo significativamente la exposición a glucocorticoides.

Comentario: la enfermedad pulmonar obstructiva, cuarta causa de muerte en el mundo, bloquea progresivamente el flujo de aire; se caracteriza por tos y esputo y, además, cursa con exacerbaciones de los síntomas que hacen necesaria la atención médica urgente a quienes las padecen. En Colombia, el Estudio Sectorial de Salud (1991) estimó que el número de pacientes con EPOC podría ser de 600.000, lo que establecía para ese momento una prevalencia cercana al 2% en la población general y del 12% en la población mayor de 40 años (5). Las exacerbaciones son muy comunes en estos pacientes y aproximadamente uno de cada dos tendrá una exacerbación en el año. La fisiopatología hasta ahora conocida de estos eventos recalca el gran estado inflamatorio provocado por una infección o colonización del tracto respiratorio y, por lo tanto, reivindica el consecuente tratamiento con esteroides para contrarrestarlo. La mayoría de las guías internacionales recomiendan 40 mg/día de prednisona durante 10 a 14 días, una intervención que se ha asociado con efectos adversos como hiperglicemia, ganancia de peso e insomnio. Sumado a esto, el 10% de los pacientes sufren exacerbaciones frecuentes (dos o más al año) exponiéndose a dosis

acumulativas de esteroides que pueden conducir a más ganancia de peso, diabetes, osteoporosis, fracturas, supresión adrenal y complicaciones oculares (6). Debido a todo lo anterior, el estudio de Leuppi y colaboradores cobra gran importancia en la práctica médica, ya que da un indicio de la dosis mínima efectiva para resolver las exacerbaciones. Aunque el tamaño de la muestra se calculó únicamente para el desenlace primario de la proporción de exacerbaciones en los siguientes seis meses posteriores al tratamiento, es tranquilizante ver que el grupo de ciclo corto de esteroides no tuvo mayor frecuencia de requerimiento de ventilación mecánica ni mayor mortalidad. Este estudio trae como implicaciones clínicas que la mayoría de los pacientes con exacerbaciones de EPOC se pueden tratar con un régimen de 5 días de 40 mg/día de prednisona, además de todos los otros medicamentos indicados para estos episodios, evitando así exposiciones a dosis mayores de esteroides y sus consecuentes efectos adversos (7).

Otro punto a favor de la terapia no farmacológica en el trastorno depresivo en mujeres embarazadas

Rai D, Lee B, Dalman C, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ* 2013; 346: f2059. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f2059>.

Pregunta: ¿Cuál es la asociación de la depresión parental y el uso de antidepresivos durante el embarazo con los trastornos del espectro autista en la descendencia?

Diseño: estudio de casos y controles anidado en la cohorte de jóvenes de Estocolmo.

Lugar: Estocolmo, Suecia.

Participantes: se eligieron 4.429 casos tomados del registro nacional y los registros regionales de trastornos del espectro autista (1.828 con discapacidad intelectual y 2.601 sin esta) y 43.277 controles emparejados por sexo y fecha de nacimiento.

Exposición (factores de riesgo): depresión parental y uso materno de antidepresivos durante la gestación. Los datos acerca del consumo de antidepresivos durante el embarazo de las madres de los niños de

la cohorte se obtuvieron del registro médico de nacimientos de Suecia.

Desenlace: diagnóstico de trastornos del espectro autista con o sin discapacidad intelectual.

Resultados principales: el 1% (n = 44) de las madres de los niños con autismo sufrieron depresión diagnosticada antes del nacimiento del niño índice, comparado con 0,6% (n = 272) de 43.277 madres de los niños control. La historia de depresión materna (OR = 1,61; IC 95% = 1,17-2,23) pero no paterna (OR = 1,21; IC 95% 0,75-1,96) se asoció a un riesgo elevado de trastornos del espectro autista en la descendencia (OR ajustado=1,49; 95% IC=1,08-2,08). El riesgo evaluado entre la depresión materna detectada únicamente antes del nacimiento del niño y el trastorno del espectro autista en la descendencia, ajustado por el uso de antidepresivos durante el embarazo, tuvo un OR = 1,24 (IC 95% = 0,79-1,94) para el trastorno autista en general. En la submuestra en la que se pudo determinar qué fármacos se usaron en la gestación, la asociación se confinó a las mujeres con depresión que tomaron medicamentos antidepresivos (OR = 3,34; IC 95% = 1,50-7,47), sin diferencia entre los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos. La asociación fue mayor en los casos de autismo sin discapacidad intelectual (OR = 4,94, IC 95% = 1,85-13,23).

Conclusión: la exposición *in útero* tanto a los inhibidores de la recaptación de serotonina como a los antidepresivos tricíclicos se asoció con un riesgo elevado de trastornos del espectro autista, particularmente en aquellos casos que no tienen discapacidad intelectual.

Comentario: en la literatura se ha ligado la exposición a ISRS con malformaciones congénitas, desenlaces obstétricos desfavorables, efectos adversos neonatales y efectos negativos en el neurodesarrollo de los niños que estuvieron expuestos *in útero* a estos medicamentos. Respecto a la asociación con el desarrollo de trastornos del espectro autista (TEA), Rai y colaboradores lograron probar su hipótesis del riesgo elevado de TEA con la terapia antidepresiva, tanto ISRS como antidepresivos tricíclicos. Estos hallazgos corroboran los resultados de Croen y colaboradores, quienes encontraron que cualquier exposición a ISRS durante la gestación incrementa 2,2 veces el riesgo

de un diagnóstico de TEA, siendo mayor en el primer trimestre con un riesgo de 3,8 veces (8). Previamente se había demostrado que la exposición de ratones gestantes a dosis significativas de antidepresivos alteraba tanto la arquitectura como el funcionamiento del cerebro del ratón descendiente causando comportamientos aberrantes, lo que se podría traducir desde modelos animales a las diversas presentaciones de autismo (9). No obstante, no es posible confirmar con este estudio de manera inequívoca una relación causal entre antidepresivos y TAE, ya que el riesgo subyacente puede corresponder principalmente a la presencia de depresión grave durante el embarazo. Lo anterior representa un claro dilema con respecto a las recomendaciones en la mujer embarazada con depresión: si los antidepresivos aumentan el riesgo de autismo, podría ser razonable suspenderlos, pero si el riesgo es principalmente debido a los efectos "no genéticos" de la depresión grave en el embarazo, entonces el tratamiento con antidepresivos podría reducir dicho riesgo. Una decisión informada necesitaría balancear cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales de estas dos estrategias alternativas. Desde el punto de vista de la salud pública, por otra parte, aunque el uso de antidepresivos fuera una causa del TEA correspondería a menos del 1% de los casos y, por lo tanto, sería una explicación improbable para el considerable aumento en la prevalencia de la enfermedad que se ha observado en los últimos 30 años (2).

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo alertan acerca del padecimiento de diabetes en el futuro

Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2013; 10(4): e1001425. doi:10.1371/journal.pmed.1001425

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de que mujeres con preeclampsia (PEC) o hipertensión gestacional (HG) desarrollen diabetes en el futuro? ¿La presencia de uno de esos dos eventos asociado a diabetes gestacional (DG) aumenta dicho riesgo?

Diseño: cohorte retrospectiva.

Lugar: hospitales de Ontario, Canadá.

Pacientes: 1.010.068 mujeres embarazadas con un rango de edad entre 15 y 50 años que dieron a luz en algún hospital de Ontario en el período comprendido entre 1994 y 2008. Se clasificó como PEC aislada a 22.933; como HG aislada a 27.605; como DG aislada a 30.852; DG+HG a 2.100 y DG+PEC a 1.476 mujeres.

Exposición (factores de riesgo): presencia de PEC o HG durante el embarazo.

Desenlace: diagnóstico nuevo de diabetes en los años siguientes al parto.

Resultados: la mediana de seguimiento fue de 8,5 años con un rango de 1 a 16,5 y 3,5% (n = 35.077) de las mujeres desarrollaron diabetes. Las mujeres con HG o PEC tuvieron tasas de incidencia de diabetes más altas que quienes no tuvieron trastornos hipertensivos en el embarazo (5,26; 6,47 y 2,81 por 1.000 personas/año, respectivamente). Las mujeres con DG que además sufrían de PEC o HG tuvieron una mayor tasa de incidencia de diabetes que quienes sufrieron solo de DG (55,02; 55,09 y 39,77 por 1.000 personas/año, respectivamente). Según el análisis de regresión de Cox, las mujeres que sufrieron de HG o PEC tienen el doble de riesgo de desarrollar diabetes en los 16 años siguientes al parto, comparadas con las mujeres que no sufrieron de ninguna de estas enfermedades durante su embarazo. Después de ajustar por edad, ingresos, hipertensión previa al embarazo y comorbilidades se obtuvieron los siguientes resultados: para HG, HR = 1,95 (IC 95% = 1,83-2,07); para PEC, HR = 2,08 (IC 95% = 1,97-2,19); para DG, HR = 12,77 (IC 95% = 12,44-13,10); para DG+HG, HR = 18,49 (IC 95% = 17,12-19,96) y para DG+PEC, HR = 15,75 (IC 95% = 14,52-17,07).

Conclusiones: las mujeres con PEC/HG tienen el doble de riesgo de desarrollar diabetes después del embarazo implicado, inclusive en ausencia de DG. Además, la presencia concomitante de HG o PEC con DG también aumenta el riesgo de diabetes más allá que la DG sola.

Comentarios: previamente se venía planteando la relación entre la detección de resistencia a la insulina en el segundo trimestre del embarazo y la aparición de preeclampsia, independientemente de la obesidad y de la intolerancia a la glucosa (10). Los hallazgos del estudio de Feig y colaboradores comprueban los de Callaway y colaboradores en el 2007, quienes

encontraron que de las mujeres sin ningún trastorno hipertensivo del embarazo solo 7,4% reportaron a los 21 años del posparto sufrir de diabetes, comparado con 15,3% de las mujeres que sí presentaron estos trastornos (odds ratio [OR] ajustado de 1,76; IC 95% = 1,21 -2,56) (11). Un antecedente de PEC o HG durante el embarazo, enfermedades que afectan aproximadamente al 8% de todos los embarazos, debe alertar a los médicos y a las mujeres acerca de un riesgo elevado de diabetes, y generar acciones preventivas como el inicio de tamización en el posparto.

Otro uso benéfico de la colchicina

Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(4): 404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027.

Pregunta: ¿Qué impacto tiene el uso de dosis bajas de colchicina, adicionado a las terapias estándar de prevención secundaria, en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria clínicamente estable?

Diseño: ensayo clínico.

Asignación: aleatoria.

Cegamiento: solo para los evaluadores del desenlace.

Período de seguimiento: entre 24 y 44 meses con mediana de 36 meses.

Lugar: Instituto de Investigación del Corazón de Australia Occidental (*The Heart Research Institute of Western Australia*).

Pacientes: se incluyeron 532 pacientes entre 35 y 85 años de edad a quienes se les hubiera demostrado enfermedad coronaria por angiografía, clínicamente estable al menos por seis meses y sin comorbilidades mayores o contraindicaciones para la colchicina. Si tenían historia de cirugía de revascularización coronaria eran elegibles solo si la cirugía se había realizado más de 10 años atrás, tenían falla del injerto vascular evidenciada por angiografía o habían necesitado un *stent* luego de la cirugía.

Intervención: el grupo de tratamiento recibió 0,5 mg/día de colchicina y el grupo control no recibió colchicina. Los pacientes de ambos grupos continuaban con la terapia prescrita por el médico de cabecera.

Desenlace primario: tiempo hasta la aparición del desenlace combinado de síndrome coronario agudo (definido como: infarto agudo de miocardio, evidenciado por dolor agudo en el pecho con elevación de troponinas séricas; o angina inestable, evidenciada por aceleración reciente de la angina de pecho no asociada a elevación de troponinas, pero sí a cambios angiográficos o paro cardíaco fuera del hospital (fatal o no fatal) o enfermedad cerebral isquémica no cardioembólica.

Desenlaces secundarios: componentes individuales del desenlace primario.

Resultados principales: el desenlace ocurrió en 15 de 282 pacientes (5,3%) asignados al tratamiento con colchicina y 40 de 250 pacientes (16%) asignados al grupo control (HR = 0,33; IC 95% = 0,18-0,59; número necesario a tratar de 10). La reducción en el desenlace primario estuvo explicada principalmente por la reducción del síndrome coronario agudo: 13 de 282 (4,6%) frente a 34 de 250 (13,4%); HR = 0,33; IC 95% = 0,18-0,63. Adicionalmente, se hizo un análisis ajustado por el uso de bloqueadores de canales de calcio y de betabloqueadores, al igual que en la población del estudio que recibió el tratamiento completo, y estos resultados fueron consistentes con los encontrados en el análisis inicial. Un 11% (n = 32) de los pacientes asignados a colchicina suspendieron el tratamiento en el primer mes por intolerancia gástrica, y 30 pacientes la suspendieron en promedio luego de 2,36 años por diversas causas. El efecto de la colchicina en el resultado primario fue evidente en forma temprana, y sus beneficios continuaron acumulándose a lo largo del seguimiento.

Conclusión: el uso de colchicina 0,5 mg/día, junto con estatinas y otras terapias de prevención secundaria, parece ser eficaz y seguro para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria estable.

Comentarios: desde hace más de 20 años se ha estado escribiendo acerca de la relación entre colchicina y enfermedad coronaria, aunque los estudios previos se llevaron a cabo en pacientes previamente intervenidos mediante angioplastia coronaria con resultados fallidos (12,13). Una investigación preliminar de los mismos autores del actual trabajo demostró que el uso de colchicina puede reducir significativamente

los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad en los pacientes con enfermedad coronaria estable (14). Este hallazgo, dado el reconocido papel de los mecanismos moleculares de inflamación en la fisiopatología de los síndromes coronarios, ya sugería una utilidad potencial para el medicamento en dicho contexto clínico. La implicación más importante de la presente investigación es la posibilidad de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria estable usando dosis bajas de colchicina. A pesar de los problemas de intolerancia temprana, y del riesgo potencial aumentado de mialgias y excepcionalmente rhabdomiolisis con la combinación de colchicina y estatinas en dosis altas en pacientes con insuficiencia renal, el medicamento parece ser buen candidato para futuras investigaciones acerca de intervenciones adecuadas para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria estable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The REDUCE Randomized Clinical Trial. 2013;309(21):2223-2231
2. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013 Jan;346:f2059.
3. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2013 Jan;10(4):e1001425.
4. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):404-10.
5. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Comité de EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica – EPOC : Diagnóstico y manejo integral: Recomendaciones. *Rev Colomb Neumol*. 2003;15 (supl):S1-S34.
6. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340(25):1941-7.
7. Sin DD, Park HY. Steroids for treatment of COPD exacerbations: less is clearly more. *JAMA*. 2013 Jun 5;309(21):2272-3.
8. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Nov;68(11):1104-12.
9. Simpson KL, Weaver KJ, de Villiers-Sidani E, Lu JY-F, Cai Z, Pang Y, et al. Perinatal antidepressant exposure alters cortical network function in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Nov 8;108(45):18465-70.
10. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):327.e1-6.
11. Callaway LK, Lawlor DA, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, McIntyre HD. Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):492.e1-7.
12. Muller DW, Ellis SG, Topol EJ. Colchicine and antineoplastic therapy for the prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1991 May;17(6 Suppl B):126B-131B.
13. O'Keefe JH, McCallister BD, Bateman TM, Kuhnlein DL, Ligon RW, Hartzler GO. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jun;19(7):1597-600.
14. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 15;99(6):805-7.

