

# Novedades Terapéuticas

## Dislipidemia



Roberto Wong, «Pregúntale al corazón» acrílico sobre tela, 2003.

### **Destacan la Utilidad de la Proteína C Reactiva como Biomarcador de Riesgo Cardiovascular**

Harvard Medical School, Boston; Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore; EE.UU.  
**Clinical Chemistry**  
55(2):219-228, Feb 2009

### **Comparan la Rosuvastatina con el Ezetimibe sobre la Función Endotelial de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca**

Athens University Medical School, Atenas, Grecia  
**International Journal of Cardiology**  
2009

### **La Relación entre la Rosuvastatina y el Tromboembolismo Venoso**

Harvard Medical School, Boston, EE.UU. y otros centros participantes  
**New England Journal of Medicine**  
360(18):1851-1861, Abr 2009

### **Eficacia y Seguridad de las Estatinas en la Dislipidemia Secundaria a los Antirretrovirales**

University of Bologna Alma Mater Studiorum, Bologna, Italia  
**Current HIV Research**  
6(6):572-578, Nov 2008

# Destacan la Utilidad de la Proteína C Reactiva como Biomarcador de Riesgo Cardiovascular

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo*

## **The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines**

*de los autores*

**Mora S, Musunuru K y Blumenthal RS**

*integrantes de la*

Harvard Medical School, Boston; Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore; EE.UU.

*El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por*

**Clinical Chemistry**

55(2):219-228, Feb 2009

**Los resultados del estudio JUPITER acerca de la utilidad de la proteína C reactiva de alta sensibilidad como marcador de riesgo representan un paso importante para comprender la relación entre inflamación, tratamiento con estatinas y prevención de la enfermedad cardiovascular.**

### Introducción

De acuerdo con diferentes investigaciones, la enfermedad cardiovascular (ECV) comparte diversos elementos con los procesos inflamatorios. Así, se considera que la inflamación es un parámetro fundamental de la aterosclerosis en todas sus etapas. La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) se utiliza como un biomarcador relacionado con la inflamación, si bien no se ha definido si esta molécula contribuye por sí misma a la fisiopatología de la ECV. No obstante, se presume que la determinación de la PCR-as puede resultar útil para optimizar el cálculo del riesgo de ECV.

En esta reseña se analiza el valor de la PCR-as en poblaciones asintomáticas en cuanto a ECV y diabetes y se establecen recomendaciones acerca de su determinación en la práctica clínica.

### La PCR-as y la evaluación de la ECV

En al menos 20 estudios prospectivos se ha demostrado que el incremento de la concentración de PCR-as se asocia con aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, aun después del ajuste estadístico relacionado con los factores de riesgo convencionales. Si bien la PCR-as se correlaciona con los eventos coronarios, esta asociación no parece alcanzar niveles de significación estadística. En los ensayos en los que se aplicaron modelos de análisis multivariado para definir la asociación independiente de distintos parámetros con la ECV, se confirmó que la PCR-as se correlaciona con los eventos cardiovasculares de un modo similar al de la presión sistólica, el tabaquismo o el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). De este modo, mediante la incorporación de la PCR-as en las escalas de evaluación del riesgo cardiovascular, puede observarse una reclasificación

significativa de numerosos sujetos considerados de forma previa de riesgo intermedio.

En coincidencia, el incremento de los niveles de PCR-as se correlaciona de manera independiente con mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), aun después del ajuste estadístico relacionado con otros factores de riesgo. Asimismo, la concentración de PCR-as modifica el nivel de riesgo del síndrome metabólico, en el que los adipocitos participan de los procesos de inflamación vascular. El aumento de la PCR-as se asocia con mayor riesgo de aparición de diabetes en forma independiente de la presencia de otros factores de riesgo como la obesidad. Por otra parte, la concentración de PCR-as permite una mejor estratificación del riesgo cardiovascular aun en los sujetos con diagnóstico previo de diabetes, como consecuencia de la asociación entre la resistencia a la insulina, la inflamación y la ECV.

### La PCR-as y la prevención primaria de la ECV

El *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) fue un estudio clínico internacional, multicéntrico y aleatorizado, diseñado para la evaluación directa de la administración de estatinas en sujetos aparentemente sanos con niveles bajos de LDLc y concentraciones elevadas de PCR-as en los cuales actualmente no está recomendado este tipo de tratamiento.

Las estatinas inhiben a la hidroximetilglutaril-CoA reductasa y se consideran los hipolipemiantes más estudiados. Se estima que estos fármacos pueden reducir la concentración de LDLc y colesterol total en un 20% a 50%, con menor efecto sobre la disminución de los triglicéridos (10% a 40%) y sobre el incremento

del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (5-10%).

En el estudio *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE), publicado en 1999, por primera vez se demostró que la terapia con estatinas se asociaba con el descenso de los niveles de PCR-as. Estos datos coinciden con los resultados de algunos modelos de laboratorio en los que estos agentes se asocian con propiedades antiinflamatorias. Aunque la correlación entre los niveles de LDLc y PCR-as es escasa, se verifica que las estatinas más potentes producen mayor descenso de ambos parámetros. Asimismo, en algunos ensayos se observó la presencia de mayor riesgo cardiovascular en sujetos en los que coexistían bajos niveles de LDLc con concentraciones elevadas de PCR-as.

En este contexto, se definió como criterio principal de valoración del estudio JUPITER la determinación de la utilidad de las estatinas para reducir la tasa de eventos cardiovasculares graves (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ACV, internación por angina de pecho inestable o revascularización arterial) en sujetos con un nivel de LDLc < 130 mg/dl y concentraciones de PCR-as  $\geq 2$  mg/l. Participaron 17 802 individuos asintomáticos (varones de 50 años o más y mujeres de 60 años o más), sin antecedentes de enfermedad coronaria, ACV o diabetes, que fueron divididos de modo aleatorio para recibir ya sea 20 mg diarios de rosuvastatina o bien placebo. Si bien el protocolo original fue diseñado para un seguimiento de 4 años, el estudio fue interrumpido por incompatibilidades éticas a los 2 años de su inicio, debido a que se demostró que la rosuvastatina se asoció con mayores beneficios de los esperados. Así, el tratamiento con este fármaco se asoció con la disminución del 44% en los eventos del criterio principal de valoración y con un descenso del 20% en la mortalidad por todas las causas. Por otra parte, la reducción significativa del riesgo de ACV isquémico no se relacionó con un incremento que acompañó las probabilidades de ACV hemorrágico. Asimismo, se destaca que el menor riesgo de ECV resultó significativo y similar en todos los subgrupos predefinidos del estudio JUPITER, en especial en las mujeres, los individuos ancianos y las personas con síndrome metabólico o sin él. Debido a la inclusión de gran cantidad de mujeres y de representantes de diversos grupos étnicos, los expertos consideran que los datos del ensayo JUPITER permiten destacar la seguridad y los beneficios del uso de estatinas en esta población. No obstante, advierten un incremento significativo de los casos de diabetes descritos por los profesionales en la cohorte de tratamiento en comparación con el placebo. Sin embargo, no se verificaron diferencias de significación en la glucemia en ayunas. Esta mayor prevalencia de diabetes se observó en otros protocolos previos de tratamiento con estatinas, si bien aún debe determinarse si estos hallazgos pueden atribuirse a otros factores, como el mayor peso corporal de los integrantes del grupo de tratamiento.

Por lo tanto, los autores admiten que las conclusiones del estudio JUPITER se asocian con repercusiones para la práctica clínica y la salud pública. Se presume que en los varones de 50 años o más y las mujeres de 60 años o más podrían medirse los niveles de PCR-as junto con la determinación convencional de lípidos, en especial en caso de incertidumbre acerca de la necesidad del uso prolongado de estatinas. Se estima que la mitad de los eventos cardiovasculares y la quinta parte de los fallecimientos por todas las causas pueden evitarse con una terapia apropiada con estatinas en este grupo poblacional. En consecuencia, la identificación de los pacientes con LDLc normal o disminuido y concentraciones elevadas de PCR-as permite una oportunidad para extender los beneficios de la administración en forma profiláctica de estatinas en estos individuos asintomáticos.

Por otra parte, afirman que los resultados del estudio JUPITER podrían simplificar la práctica clínica en términos de la prevención primaria de la ECV. En la actualidad, en las normas vigentes en Europa y los EE.UU. se recomienda el empleo de modelos de predicción del riesgo en los que se incluyen los factores de riesgo tradicionales. Una de las principales limitaciones de estos sistemas de puntuación es su falta de implementación en la práctica cotidiana, por lo que se admite la necesidad de un sistema más simple para la estratificación de riesgo de los individuos asintomáticos. La determinación de la PCR-as en conjunto con los lípidos plasmáticos parece aplicable tanto en varones como en mujeres y puede consolidar la evaluación del riesgo. Se ha calculado que el 30% de las personas con riesgo intermedio de acuerdo con la ecuación de Framingham puede presentar un nivel de PCR-as > 3 mg/l, aun en presencia de un promedio de LDLc de 124 mg/dl. El número necesario de pacientes a tratar para prevenir uno de los eventos del criterio de valoración del estudio JUPITER en un período de 5 años es de 25 personas, que se considera una cifra relativamente pequeña y en un rango de apropiada rentabilidad.

En otro orden, los autores comentan que los sujetos con niveles elevados de PCR-as podrían beneficiarse no sólo de la terapia con estatinas sino con el uso concomitante de bajas dosis de aspirina. Además, otras intervenciones (abandono del tabaquismo, reducción del peso corporal, actividad física) constituyen herramientas eficaces para la disminución de este parámetro. Se ha demostrado que el ejercicio se asocia con efectos cardioprotectores, atribuidos en especial al descenso de los biomarcadores relacionados con la inflamación. En una revisión que incluyó 40 estudios de observación y 12 ensayos clínicos aleatorizados en los que participaron sujetos sanos, la escasa actividad física y el incremento del peso corporal se relacionaron con mayor inflamación y niveles más elevados de PCR-as.

Además, se observa que en los individuos de alto riesgo con ECV establecida, los mayores beneficios

clínicos a largo plazo se obtuvieron cuando las concentraciones de LDLc y PCR-as se situaron por debajo de 70 mg/dl y 2 mg/l, respectivamente. En coincidencia, los pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas que presentan menores concentraciones de PCR-as muestran menor riesgo de ACV y mayor regresión de la aterosclerosis en la evaluación por ecografía intravascular. Se presume que la elección del descenso de la PCR-as como objetivo terapéutico puede resultar de una importancia similar al esta-

blecimiento de la meta de un bajo nivel de LDLc en términos de la prevención de la ECV.

### **Conclusiones**

En función de su repercusión sobre la salud pública, los resultados del estudio JUPITER representan un paso importante para comprender la relación entre la inflamación, el tratamiento con estatinas y la prevención de la ECV, con la posibilidad de modificar las estrategias de prevención y tratamiento.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

# Comparan la Rosuvastatina con el Ezetimibe sobre la Función Endotelial de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo*

**Rosuvastatin but not Ezetimibe Improves Endothelial Function in Patients with Heart Failure, by Mechanisms Independent of Lipid Lowering**

*de los autores*

**Gounari P, Tousoulis D, Stefanadis C y colaboradores**

*integrantes de la*

Athens University Medical School, Atenas, Grecia

*El artículo fue editado por*

**International Journal of Cardiology**

2009

***A diferencia del ezetimibe, la rosuvastatina mejora la función endotelial de los pacientes con insuficiencia cardíaca, lo que indica que, además de las acciones hipolipemiantes, las estatinas ejercen un efecto beneficioso directo en estos individuos.***

## Introducción

En diversos estudios quedó demostrado que los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica presentan deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio. La disfunción endotelial, presente en todos los casos de miocardiopatía, tanto isquémica como no isquémica, se encuentra determinada por el grado de vasodilatación inducida por la isquemia (dilatación mediada por flujo [DMF]).

Al parecer, además de la acción hipolipemiente, el tratamiento con estatinas ejerce otros beneficios, entre los que se incluyen los efectos antiinflamatorios y antiagregantes plaquetarios y la mejoría de la función endotelial. Aún no existe mucha información acerca de si el ezetimibe, un nuevo inhibidor de la absorción del colesterol, tiene propiedades pleiotrópicas. De hecho, no están del todo claros los efectos pleiotrópicos de la terapia hipolipemiente en los pacientes que presentan IC.

En este estudio, los investigadores compararon los efectos de la rosuvastatina y el ezetimibe sobre la función endotelial de pacientes con IC establecida. También se realizó una evaluación de las alteraciones del perfil lipídico de esta población.

## Métodos

**Población del estudio.** El ensayo incluyó 22 sujetos con IC isquémica. La totalidad de estos individuos presentaba hallazgos clínicos compatibles con IC clase funcional II a IV según la clasificación de la *New York Heart Association*, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% (evaluada por ecocardiograma). Se reunieron pacientes ambulatorios que concurrían al *Hippokraton Hospital* de Atenas, que se habían mantenido estables por al menos 3 meses antes del ingreso al estudio. El comité de ética institucional se encargó de aprobar el ensayo y se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los participantes.

Los criterios de exclusión abarcaron hipertrofia del ventrículo izquierdo, enfermedades inflamatorias, tanto agudas como crónicas, que comprometieran otros órganos diferentes del corazón (por ejemplo, enfermedades hepáticas), uso de agentes hipolipemiantes durante los últimos 6 meses, otras condiciones cardíacas, tabaquismo, aterosclerosis vascular periférica, fibrilación auricular y uso de drogas antiagregantes plaquetarias diferentes de la aspirina. Al inicio del estudio, todos los sujetos recibían tratamiento con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y betabloqueantes.

**Protocolo del estudio.** Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir 20 mg/día de ezetimibe o 10 mg/día de rosuvastatina, durante 4 semanas. El diseño del estudio fue cruzado, con un período de reposo farmacológico de 4 semanas entre ambas intervenciones. En cada una de las visitas se obtuvieron muestras de sangre y se evaluó la función endotelial por ecografía por medio de la determinación de la DMF de la arteria braquial.

**Evaluación de la función endotelial.** Como ya se mencionó, en cada visita se evaluó la DMF en la arteria braquial, ya que ésta refleja la disfunción endotelial. Luego de 10 minutos de reposo, se exploró la sección longitudinal de la arteria braquial derecha, 5 cm por encima de la fosa antecubital, para lo que se utilizó un transductor de selección lineal. Los investigadores registraron el diámetro inicial de la arteria braquial. De esta manera, se colocó el manguito neumático del esfigmomanómetro en el antebrazo, que fue inflado hasta una presión suprasistólica, por 5 minutos, a fin de inducir hiperemia reactiva. Se documentó el incremento del flujo a partir de los registros del lumen de la arteria obtenidos por Doppler pulsado, como también el máximo diámetro registrado 60 segundos

luego de desinflar el manguito del esfigmomanómetro. Para evaluar la respuesta vascular independiente del endotelio se realizó una medición adicional de la arteria braquial 3 minutos luego de administrar un aerosol sublingual de trinitrato de glicerilo (aproximadamente, 200 µg). También se evaluó el diámetro de la arteria braquial en reposo y a los 60 segundos luego de desinflar el manguito del esfigmomanómetro; la DMF se registró como la diferencia entre estas cifras en valores absolutos y en porcentajes. Los investigadores registraron la dilatación independiente del endotelio como un cambio absoluto y porcentual del diámetro del vaso luego de la administración sublingual de trinitrato de glicerilo.

*Determinaciones bioquímicas.* En la visita inicial y en todas las posteriores se obtuvieron muestras de sangre venosa de todos los participantes. En cada una de estas consultas se les solicitó que tomaran la última dosis del compuesto de la intervención 12 horas antes del inicio del protocolo. Todas las determinaciones se realizaron por la mañana, en una habitación tranquila y oscura, a una temperatura constante de 22-25° C. Para evaluar los niveles séricos de lípidos se utilizó un analizador automático por medio de técnicas colorimétricas.

*Análisis estadístico.* La prueba de Kolmogorov-Smirnov permitió confirmar la distribución normal de todas las variables, que se expresaron como medias  $\pm$  error estándar de la media. Los investigadores utilizaron la prueba de la *t* para los datos independientes con el objeto de comparar todas las variables entre ambos grupos. Los efectos del tratamiento sobre cada una de las variables se evaluaron mediante un análisis de varianza bidireccional (ANOVA).

A fin de analizar los efectos del orden se utilizó un factor adicional entre los grupos comparados (grupos rosuvastatina en primer lugar contra ezetimibe en primer lugar) y se empleó ANOVA con tres factores (a fin de determinar el orden del grupo por el tratamiento por el tiempo de las interacciones). También se utilizó un análisis unifactorial para establecer las relaciones entre las variables y se calculó el coeficiente *r* de Pearson.

Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis se llevaron a cabo por medio de un programa estadístico.

## Resultados

Inicialmente, no se observó una relación significativa entre la DMF y los niveles de colesterol total ( $r = -0.208$ ,  $p = 0.408$ ), triglicéridos ( $r = -0.429$ ,  $p = 0.075$ ), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad ( $r = 0.179$ ,  $p = 0.477$ ) o de baja densidad (LDL;  $r = 0.070$ ,  $p = 0.770$ ). La reducción de las concentraciones séricas de colesterol total y de LDLc fue similar en ambos grupos de tratamiento ( $p =$  no significativa [NS]).

Los pacientes que recibieron rosuvastatina presentaron una mejoría más significativa de la DMF ( $p < 0.05$ ), mientras que no se observaron cambios luego del tratamiento con ezetimibe ( $p =$  NS). Las modificaciones en la DMF, posteriores a la terapia con rosuvastatina, fueron significativamente superiores que los cambios obtenidos luego del tratamiento con ezetimibe ( $p = 0.05$ ).

## Discusión

En este estudio se compararon los efectos a corto plazo de la terapia con rosuvastatina con los del tratamiento con ezetimibe sobre la función endotelial de pacientes que presentan IC congestiva. De esta manera, se halló que la rosuvastatina es capaz de mejorar la función endotelial de estos pacientes por medio de mecanismos independientes de la reducción de lípidos. Por otro lado, se comprobó que el tratamiento hipolipemiante con ezetimibe no influye sobre la función endotelial de los individuos con IC congestiva.

### *Función endotelial y estatinas en la IC*

La asociación entre la IC y la disfunción endotelial puede ser consecuencia de diversos mecanismos, entre los que se incluyen el aumento de los niveles de citoquinas, las alteraciones de las vías de transducción de las señales de los receptores endoteliales y el incremento de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina que, a su vez, aumenta la descomposición de la bradicinina. El incremento de los niveles de vasoconstrictores derivados del endotelio que se observa en la IC y la mayor generación de especies reactivas de oxígeno y LDL oxidadas también contrarrestan los efectos vasodilatadores del óxido nítrico (NO).

Sobre la base de diversos hallazgos se ha sugerido que, en los pacientes con IC, las estatinas pueden mejorar la función endotelial mediante el aumento de la expresión de la NO sintasa endotelial (NOS<sub>e</sub>), mientras que disminuyen la generación del anión superóxido vascular, reducen la respuesta y la generación de LDL oxidadas e incrementan los niveles de antioxidantes naturales. Por consiguiente, las estatinas conducen al aumento de la biodisponibilidad de NO por medio del incremento de la producción y de la reducción de la inactivación oxidativa. De acuerdo con los resultados de estudios previos, el uso de estatinas puede ser beneficioso en el tratamiento de la IC debido al aumento de la biodisponibilidad de NO. Asimismo, en un estudio experimental llevado a cabo en ratas con IC se halló que la administración de cerivastatina, durante un período de 3 semanas, restableció la disfunción endotelial de las grandes arterias mediante el incremento de la expresión de la proteína NOS<sub>e</sub>. De manera similar, en otro modelo experimental de IC, el tratamiento con simvastatina retrasó el momento de la descompensación al aumentar la biodisponibilidad de NO en los vasos coronarios. Recientemente, los investigadores evaluaron los efectos de las estatinas sobre

el endotelio vascular de los sujetos con IC y hallaron que luego de 4 semanas de tratamiento con 10 mg diarios de atorvastatina se produjo una mejoría de la respuesta vasodilatadora a la hiperemia reactiva en el antebrazo.

Del mismo modo, se observó que luego de 4 semanas de tratamiento con atorvastatina, los pacientes con IC congestiva no isquémica y concentraciones promedio de colesterol presentaron una mejoría a corto plazo de la función endotelial, tanto en los vasos de conductancia como en los de resistencia. Por el contrario, la terapia con rosuvastatina no afectó la función endotelial en los individuos con hiperlipidemias familiares combinadas. Después de 12 semanas de tratamiento con altas dosis de rosuvastatina (40 mg/día) no se obtuvieron efectos beneficiosos sobre la función endotelial de los grandes vasos de conductancia ni en los vasos de resistencia, a pesar de la mejoría sustancial en los niveles plasmáticos de lípidos, lipoproteínas e inflamación de bajo grado.

### ***Ezetimibe e IC***

Recientemente, se han evaluado los efectos del ezetimibe sobre la función endotelial. Al parecer, una combinación de 10 mg diarios de atorvastatina y 10 mg diarios de ezetimibe resultó ser más eficaz para mejorar la función endotelial que 40 mg/día de atorvastatina sola, en pacientes con síndrome metabólico, luego de 8 semanas de tratamiento. Sobre la base de esta observación, se ha sugerido que el ezetimibe puede

atenuar los efectos beneficiosos adicionales de las estatinas, mientras que no está del todo claro si este agente afecta la función endotelial cuando se administra como monoterapia.

Otro estudio que incluyó pacientes con IC crónica, que fueron asignados en forma aleatoria a recibir tratamiento con simvastatina (10 mg/día) o ezetimibe (10 mg/día), por un período de 4 semanas, demostró que la función endotelial mejoró significativamente luego del tratamiento con simvastatina, aunque esto no ocurrió en los sujetos que recibieron ezetimibe. Esta investigación respalda los hallazgos que señalan que el ezetimibe puede ser incapaz de afectar la función endotelial o que actúa de manera diferente que las estatinas.

### **Conclusiones**

Sobre la base de los resultados del presente estudio, los autores concluyen que, a diferencia del ezetimibe, la rosuvastatina tuvo un efecto significativo sobre la función endotelial. Los pacientes del grupo de rosuvastatina presentaron una mejoría significativa en la dilatación mediada por el flujo, mientras que no hubo cambios relevantes en el grupo de ezetimibe. Al parecer, el tratamiento hipolipemiante con este último agente no es capaz de afectar la función endotelial en estos pacientes. Estos hallazgos indican que las estatinas ejercen un efecto beneficioso directo sobre la función endotelial de los individuos con IC congestiva, independiente de la reducción de los lípidos.

# La Relación entre la Rosuvastatina y el Tromboembolismo Venoso

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism

de los autores

**Glynn RJ, Danielson E, Ridker PM y colaboradores**

integrantes de la

Harvard Medical School, Boston, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

**New England Journal of Medicine**

360(18):1851-1861, Abr 2009

**La rosuvastatina ha demostrado ser capaz de reducir el riesgo de tromboembolismo venoso en personas inicialmente sanas, más allá del beneficio conocido anteriormente sobre el riesgo de trombosis arterial.**

## Introducción

La trombosis arterial y venosa son procesos graves relativamente frecuentes con el avance de la edad, con algunos factores de riesgo en común, que pueden aparecer en forma conjunta. Pese a esto, se discute acerca de la existencia de vías comunes y de si la eficacia del tratamiento para una de las dos condiciones (anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, trombolíticos y estatinas) implica la capacidad de evitar la otra. Se postuló que los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos de las estatinas podrían ser útiles en estas enfermedades. Además, en estudios de observación y de casos control se señaló una reducción del riesgo de trombosis venosa asociada con el uso de estatinas, aunque otros trabajos no constataron esa asociación. El *Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) evaluó si el tratamiento con 20 mg/día de rosuvastatina (ROS), en comparación con placebo, reducía la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores. La aparición de episodios de tromboembolismo venoso (TEV) constituyó un criterio de valoración secundario.

## Métodos

El JUPITER fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y realizado en 1 315 sitios de 26 países. Incluyó hombres  $\geq$  50 años y mujeres  $\geq$  60 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con niveles iniciales de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc)  $<$  130 mg/dl (3.4 mmol/l), proteína C reactiva (PCR)  $\geq$  2 mg/l y triglicéridos (TG)  $<$  500 mg/dl (5.6 mmol/l). Los criterios de exclusión abarcaron el uso de algún tratamiento hipolipemiente dentro de las 6 semanas previas, terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica en el momento del estudio, cáncer en los 5 años anteriores

(excepto el carcinoma basocelular o escamoso de piel), diabetes e hipertensión arterial no controlada.

Luego de un período de 4 semanas en el que se evaluó la adhesión al tratamiento con placebo, los 17 802 participantes seleccionados fueron aleatorizados a 20 mg/día de ROS o placebo entre el 14 de marzo de 2003 y el 15 de diciembre de 2006. Las visitas de control se realizaron a las 13 semanas y a los 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60 meses. Se efectuó otra visita posterior al finalizar el estudio (visita de cierre), en la que se les informó a los participantes en qué grupo habían estado incluidos. En cada control se evaluó la presencia de síntomas clínicos compatibles con trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP). También se analizó si se habían agregado nuevos tratamientos farmacológicos y sus indicaciones, específicamente anticoagulantes, ya que las estatinas pueden potenciar el efecto de la warfarina. Además, se contactó a los participantes entre las visitas de control para evaluar su estado de salud y para aclarar cualquier duda surgida.

Ante cada caso nuevo de TEV, los investigadores completaron un formulario donde se señalaron los estudios que confirmaron el evento, tales como ecografía venosa o venografía en el caso de TVP y angiografía o tomografía computarizada o centellograma de ventilación-perfusión en caso de TEP.

Los eventos de TEV comprendieron todos los casos de TVP y TEP. Tanto los episodios de TVP como de TEP se consideraron idiopáticos en ausencia de trauma, internación o cirugía recientes (dentro de los 3 meses previos) o de enfermedad maligna diagnosticada hasta 3 meses antes o después del evento, en tanto que se establecieron como secundarios en presencia de cáncer o si hubiesen tenido lugar al poco tiempo de algún trauma, internación o cirugía.

El 30 de marzo de 2008 el estudio se interrumpió dada la obtención de datos convincentes acerca de la eficacia de la ROS en relación con el criterio principal combinado de valoración de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización arterial, internación por angina inestable o muerte por causas cardiovasculares confirmadas. Se continuó el seguimiento referido a los criterios de valoración asociados con la seguridad, en relación con los criterios de valoración secundarios (por ejemplo, TEV, diabetes, interrupción de la medicación en estudio por eventos adversos, fracturas, cualquier muerte de causa no cardiovascular). La última visita de cierre tuvo lugar el 20 de agosto de 2008.

Todos los análisis referidos a TEV se realizaron sobre la base del principio de intención de tratar e incluyeron sólo el primer episodio diagnosticado luego de la aleatorización. Los criterios terciarios analizados comprendieron TEV idiopáticos y secundarios, TEP y TVP. También se analizaron subgrupos para comparar las tasas de TEV en relación con la presencia o ausencia de determinantes posibles o probables de estos episodios. Dado que éstos suelen suceder cercanamente a los eventos cardiovasculares, los autores realizaron análisis adicionales para evaluar si el efecto aparente de la ROS, respecto del TEV, podría ser secundario al beneficio observado sobre los eventos cardiovasculares.

## Resultados

Entre los 17 802 participantes, el 32% tenía una edad  $\geq 70$  años al inicio del estudio, el 38.2% eran mujeres y el 25.2%, de raza blanca o hispanos. En ambos grupos, el de ROS y el de placebo, el 36.7% presentaba un índice de masa corporal (IMC), definido por la división del peso por la altura al cuadrado,  $\geq 30$ . El promedio de circunferencia de la cintura era de 100 cm en los hombres y de 95 cm en las mujeres. El 41.7% de los participantes tenía síndrome metabólico y el 41.3%, un nivel de PCR  $\geq 5$  mg/l. Al momento de la aleatorización, el 1.4% de los sujetos incluidos en el grupo de ROS y el 1.2% de los que formaron el grupo placebo recibían anticoagulantes.

Hubo 94 pacientes con TEP o TVP sintomáticos (34 en el grupo de ROS y 60 en el grupo placebo) desde la aleatorización hasta el 30 de marzo de 2008 (tiempo de seguimiento promedio de 1.9 años). Las tasas de TEV fueron de 0.18 y 0.32 episodios por 100 personas/años de seguimiento en los grupos de ROS y de placebo, respectivamente (*hazard ratio* [HR] para ROS: 0.57; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.37 a 0.86;  $p = 0.007$ ).

Entre los 94 casos mencionados, 44 se presentaron en presencia de cáncer o de trauma, internación o cirugía recientes. Las reducciones del riesgo observadas fueron similares, más allá de que se considerasen sólo los eventos idiopáticos o sólo los secundarios (en el

primer caso, HR para los participantes tratados con ROS: 0.61; IC: 0.35 a 1.09;  $p = 0.09$ ; en los episodios secundarios, HR para los sujetos que recibieron ROS: 0.52; IC: 0.28 a 0.96;  $p = 0.03$ ). En el grupo de ROS, la mitad de los pacientes presentaron TEP, en tanto que en el grupo de placebo esta cifra fue del 37% ( $n = 22$ ), aunque los porcentajes no difirieron de manera significativa ( $p = 0.21$ ).

Cuando el seguimiento se prolongó hasta la última visita de cierre, se habían producido 5 casos adicionales de TEV, lo que elevó la cantidad total de casos a 35 en el grupo de ROS y a 64 en el grupo placebo. Los resultados finales fueron similares a los del análisis primario. Tres casos (1 tratado con ROS y 2 que recibieron placebo) no se comprobaron fehacientemente con una prueba confirmatoria, inicio de tratamiento anticoagulante o muerte probablemente relacionada con TEV. Los análisis que excluyeron estos casos no difirieron de los correspondientes al análisis primario, al igual que los referidos sólo a los participantes que no recibían tratamiento anticoagulante al inicio del estudio.

Ninguna de las características iniciales de los participantes de los subgrupos analizados modificó de manera significativa la relación entre la ROS y el riesgo de TEV. Los subgrupos con mayores tasas de TEV, entre los pacientes que recibieron placebo, fueron aquellos de  $\geq 70$  años, los que presentaban IMC  $\geq 30$  y con circunferencia de la cintura por encima del promedio de cada sexo (95 cm en mujeres y 100 cm en hombres). Las reducciones estimadas del riesgo de TEV resultaron similares en estos subgrupos de alto riesgo, aunque con IC más amplios y efectos no siempre significativos. El grupo placebo también mostró tasas más altas de TEV con un seguimiento  $> 2$  años. En relación con el perfil lipídico, las tasas de TEV fueron similares en los pacientes que recibieron placebo respecto de aquellos tratados con ROS en el grupo con niveles de LDLc por debajo y por encima de 100 mg/dl (2.6 mmol/l), concentraciones de colesterol asociada por lipoproteínas de alta densidad (HDLc) por encima o por debajo de 40 mg/dl (1 mmol/l) en los hombres o de 50 mg/dl (1.3 mmol/l) en las mujeres, y con valores de TG por encima o por debajo de 150 mg/dl (1.7 mmol/l).

Se intentó identificar algún beneficio adicional de la ROS en relación con el TEV, más allá de los descriptos sobre las trombosis arteriales.

Un total de 173 participantes del grupo de ROS presentaron ya sea TEV o un evento cardiovascular mayor (32 con TEV como primer evento) y 305 del grupo placebo (56 pacientes con TEV como primer evento). Entre los que presentaron ambos tipos de eventos, en 6 casos el episodio de TEV sucedió al evento cardiovascular primario y en 3, lo precedió. El riesgo relativo de TEV como primer episodio no difirió significativamente del de un evento cardiovascular mayor asociado con el uso de ROS en prevención prima-

ria ( $p = 0.99$ ). Las tasas del criterio de valoración compuesto de TEV o evento cardiovascular primario fueron de 0.93 por 100 personas/año de seguimiento en el grupo de ROS y de 1.66 por 100 personas/año de seguimiento en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ).

El número estimado de pacientes a tratar durante 4 años para evitar un episodio de TEV o un evento cardiovascular fue de 26, y el proyectado para 5 años de tratamiento, de 21. Estos números fueron menores que los estimados para evitar sólo un evento cardiovascular, 31 a tratar durante 4 años y 25, durante 5 años.

Entre los 94 sujetos que presentaron un TEV, 21 habían fallecido para el 30 de marzo de 2008; 14 pertenecían al grupo que recibió placebo. En el grupo de ROS, 320 pacientes presentaron un primer evento cardiovascular o TEV frente a 483 en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). El número estimado de pacientes a tratar durante 4 años para evitar ambos tipos de episodios fue de 23; en el caso de 5 años de tratamiento, de 18.

En cuanto a los eventos adversos, 258 participantes del grupo de ROS y 275 del grupo placebo presentaron hemorragias ( $p = 0.45$ ). Se informaron otros eventos adversos anteriormente.

## Discusión

Los resultados de este subanálisis de un estudio aleatorizado y amplio con sujetos inicialmente sanos señaló una reducción significativa en la aparición de TEV con el uso de 20 mg/día de ROS. Este efecto fue similar, aunque independiente, al observado previamente sobre los episodios arteriales, y no se hallaron diferencias entre los TEV idiopáticos o secundarios. El efecto fue mayor en los casos de TVP que en los de TEP. Se observaron mayores beneficios en los pacientes con alto riesgo, como los de mayor edad y mayor medida de circunferencia de la cintura.

El TEV es una complicación frecuente, de difícil diagnóstico y costoso tratamiento. Sus consecuencias suelen ser la insuficiencia venosa crónica y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; esto determina la necesidad de estrategias de prevención con costos accesibles y eventos adversos aceptables. La frecuencia detectada de TEV en el estudio JUPITER fue similar a

la del accidente cerebrovascular fatal y no fatal (97 casos) y de infarto de miocardio fatal y no fatal (99 casos), lo que coincide con datos de trabajos previos. El JUPITER no mostró relación entre los episodios de TEV y los niveles de LDLc, TG y HDLc, circunstancia también informada en trabajos previos, con la excepción de un estudio de observación que encontró una asociación entre episodios recurrentes de TEV y niveles bajos de HDLc. Tampoco hay datos previos sobre el efecto del tratamiento con hipolipemiantes diferentes de las estatinas sobre la frecuencia de TEV. En el JUPITER, un nivel de PCR  $> 5$  mg/l se asoció con una frecuencia algo más elevada de TEV, si bien otros trabajos señalan que no constituye un factor de predicción sustancial una vez ajustado al IMC.

Entre los mecanismos de las estatinas que podrían reducir la incidencia de TEV figuran una disminución en la producción de trombina, la degradación del fibrinógeno y en la activación de los factores V y VII. Por otro lado, aumenta la actividad del factor de transcripción Kruppel-símil 2 y se promueve la expresión de la trombomodulina en las células endoteliales, que incrementa la actividad de la vía de anticoagulación dependiente de la proteína C.

Los autores señalan como ventajas de este trabajo su carácter prospectivo, la aleatorización a doble ciego y la inclusión del TEV como criterio final de valoración. Como limitaciones, mencionan la inclusión sólo de pacientes inicialmente sanos y el tiempo limitado de seguimiento, la falta de identificación de los mecanismos protectores de la ROS frente a los episodios de TEV o la relación entre éstos y la dosis empleada. El hecho de haber analizado sólo los eventos sintomáticos puede haber generado una subestimación del riesgo absoluto.

Los autores destacan la necesidad de confirmar estos hallazgos y analizar los mecanismos involucrados mediante amplios estudios aleatorizados en personas de alto riesgo, como aquellos con antecedentes de TEV.

La reducción del riesgo de TEV hallada en personas inicialmente sanas a partir del uso de 20 mg/día de ROS parece ser independiente de la disminución conocida del riesgo de trombosis arterial, lo que conlleva más beneficios secundarios al uso de estatinas.

# Eficacia y Seguridad de las Estatinas en la Dislipidemia Secundaria a los Antirretrovirales

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo*

**Rosuvastatin, Pravastatin, and Atorvastatin for the Treatment of Hypercholesterolaemia in HIV-Infected Patients Receiving Protease Inhibitors**

*de los autores*

**Calza L, Manfredi R, Chiodo F y colaboradores**

*integrantes de la*

University of Bologna Alma Mater Studiorum, Bologna, Italia

*El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por*

**Current HIV Research**

6(6):572-578, Nov 2008

***Las estatinas parecen un tratamiento eficaz y son bien toleradas en la dislipidemia asociada con los inhibidores de la proteasa en los pacientes con infección por VIH que reciben terapia antirretroviral de gran actividad.***

## Introducción

A partir de la mayor difusión de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la dislipidemia constituye un fenómeno creciente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tanto la hipercolesterolemia como la hipertrigliceridemia se han relacionado con el uso de los inhibidores de la proteasa (IP). Debido a que la TARGA se ha asociado con importante extensión de la expectativa de vida, las alteraciones metabólicas podrían ejercer efectos sobre el pronóstico a largo plazo de estos pacientes. De acuerdo con algunos estudios prospectivos, se observa mayor incidencia de infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular en relación con la exposición prolongada a la TARGA, aun en sujetos con bajo riesgo absoluto de eventos cardiovasculares.

Si bien mediante la dieta adecuada y la actividad física, la dislipidemia puede mejorarse, la terapia farmacológica se convierte en una herramienta indispensable en personas con alto riesgo cardiovascular o cuando el aumento de los lípidos séricos es excesivo o persistente. Sin embargo, la elección del tratamiento resulta difícil, como consecuencia de las interacciones farmacológicas con los antirretrovirales, la toxicidad, la intolerancia, las comorbilidades y la falta de adhesión a múltiples tratamientos.

Las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa) son útiles en la población general y se asocian con menor riesgo de eventos coronarios. Pese a su baja toxicidad, algunos de estos fármacos no pueden administrarse en el contexto de la terapia con IP, debido a sus interacciones a nivel de la actividad de la isoenzima 3A4 del sistema enzimático citocromo P450. En cambio, el metabolismo de la rosuvastatina (ROS), la estatina de mayor potencia en relación con la dosis, no depende de esta isoenzima y su utilización

podría considerarse en los sujetos tratados con IP. A pesar de los escasos datos disponibles, se presume que la ROS resulta una alternativa eficaz y bien tolerada en estos individuos.

## Pacientes y métodos

Los autores presentaron un ensayo abierto, aleatorizado, prospectivo y de un único centro, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la ROS, la pravastatina (PRA) y la atorvastatina (ATO) en el tratamiento de la dislipidemia asociada con el uso de IP. Participaron 94 sujetos adultos que habían recibido terapia estable con IP durante al menos 12 meses, con una carga viral < 50 copias/ml por 6 meses o más y la presencia de dislipidemia durante al menos 3 meses sin respuesta terapéutica a un plan de dieta y ejercicios elaborado. Se excluyeron los individuos con dislipidemias congénitas, diabetes, alteraciones endocrinas, insuficiencia renal aguda o crónica, enfermedades hepáticas y aquellos que recibían tratamientos hormonales, betabloqueantes, diuréticos u otros hipolipemiantes.

La hipercolesterolemia se definió ante un nivel plasmático de colesterol > 250 mg/dl, mientras que se consideró hipertrigliceridemia a la determinación de triglicéridos (TG) > 200 mg/dl. Se confirmó la presencia de redistribución de tejido graso o de lipodistrofia por medio del examen físico y se estimó el riesgo de infarto de miocardio mediante la ecuación de Framingham.

La población de estudio fue dividida de modo aleatorio para recibir tratamiento hipolipemiante con 10 mg de ROS, 20 mg de PRA o 10 mg de ATO, con controles trimestrales y un seguimiento extendido durante 12 meses. Se efectuaron determinaciones de colesterol total y sus fracciones asociadas a lipoproteínas de alta (HDLc) o de baja densidad (LDLc), así como de TG, carga viral, recuento de linfocitos CD4+, función

renal, hepatograma y enzimas musculares, entre otros parámetros.

El descenso de los niveles de colesterol total y LDLc se consideró criterio principal de valoración, mientras que entre los criterios secundarios se destacaron las variaciones de los TG, el HDLc, la carga viral y el recuento de linfocitos CD4+, en asociación con la evaluación de los eventos clínicos y bioquímicos adversos.

Todos los datos reunidos se procesaron con las pruebas de la *t* de Student, exacta de Fisher y chi cuadrado y se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Un total de 85 participantes completó el seguimiento de un año. No se describieron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en relación con la edad, la distribución por sexos, la categoría de riesgo para la infección por VIH, el estadio de la enfermedad, el promedio del recuento de linfocitos CD4+, la clase y duración del tratamiento antirretroviral y los niveles iniciales de TG, colesterol, HDLc y LDLc. La prevalencia de hipertrigliceridemia y de síndromes de lipodistrofia se calculó en 47.9% y 54.2%, respectivamente.

Nueve individuos fueron excluidos de la evaluación debido al escaso cumplimiento terapéutico o a la aparición de efectos adversos leves. No se mencionaron diferencias significativas relacionadas con la interrupción del tratamiento entre los tres grupos.

Los autores aseguran que la administración de estatinas se asoció con modificaciones significativas de los niveles de colesterol total, LDLc, HDLc y TG después de 6 meses de tratamiento. Asimismo, estas modificaciones se mantuvieron a lo largo de todo el período de seguimiento. De este modo, al concluir un año de tratamiento, los promedios de las concentraciones de colesterol total y de LDLc se estimaron en  $209 \pm 61.5$  mg/dl y  $132 \pm 35.8$  mg/dl, en orden respectivo. No obstante, el descenso del colesterol total obtenido con la administración de ROS fue significativamente superior al logrado con el uso de PRA ( $p = 0.01$ ) y ATO ( $p = 0.03$ ). De la misma manera, el promedio de la reducción del LDLc en los pacientes que recibieron ROS fue más importante que los resultados verificados con el uso de PRA ( $p = 0.04$ ) o ATO ( $p = 0.02$ ).

En relación con el incremento del HDLc y la disminución de los TG, la eficacia de los tres fármacos fue similar y no se observaron diferencias significativas entre los esquemas terapéuticos. Se destaca que no se describieron cambios relevantes en la prevalencia o en la magnitud de los signos clínicos de redistribución grasa o lipodistrofia a lo largo del período de evaluación. La adhesión al tratamiento con estatinas fue del 95%.

Por otra parte, no se verificaron diferencias apreciables en los efectos adversos entre los tres grupos de trata-

miento. Así, la prevalencia de síntomas gastrointestinales leves fue de 14.1% y no requirieron tratamiento sintomático o suspensión de la terapia hipolipemiente. En coincidencia, no se observaron episodios de miositis, mialgias o alteraciones de las enzimas musculares y hepáticas. En relación con el control de la infección por VIH, en el 98.8% de los participantes que completó el período de seguimiento ( $n = 84$ ), la carga viral se mantuvo por debajo de las 50 copias/ml. En un único paciente tratado con PRA se verificó un incremento de este parámetro (carga viral de 32 000 copias/ml), en el contexto de una mutación D30N en la proteasa viral, vinculada con la resistencia al nelfinavir.

En otro orden, en los tres grupos de tratamiento se confirmó un incremento en el recuento de linfocitos CD4+, sin diferencias significativas entre las tres cohortes.

## Discusión

Las estatinas se consideran el tratamiento de primera elección para la hipercolesterolemia primaria y se asocian con beneficios clínicos relacionados con la reducción del colesterol total y del LDLc en los sujetos con infección por VIH. Debido a que estos fármacos se metabolizan por medio de la isoenzima 3A4 del complejo citocromo P450, se describen interacciones con los inhibidores de esta enzima, como los anticoagulantes orales, la ciclosporina y los IP, con la posibilidad de incremento de la toxicidad.

Mientras que la lovastatina y la simvastatina son prodrogas que se activan después de la acción de la isoenzima 3A4, la PRA y la ATO se administran como drogas activas. De acuerdo con datos experimentales y con información clínica, la simvastatina y la ATO no deberían utilizarse en sujetos que reciben IP o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. Si bien la PRA se consideraba una alternativa segura, se ha sugerido que la coadministración de IP y PRA puede provocar modificaciones relevantes en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

La mayor parte de la bibliografía disponible acerca del tratamiento de la dislipidemia asociada con la TARGA con estatinas (PRA, ATO o fluvastatina) consiste en estudios clínicos no controlados y no aleatorizados, con un número pequeño de participantes. La ROS es una nueva estatina que modifica de modo favorable los lípidos plasmáticos y que no se metaboliza por la vía de la isoenzima CYP 3A4. Se estima que el 90% de la dosis administrada se elimina por excreción fecal. Por otra parte, la ROS parece bien tolerada en los estudios clínicos, si bien la incidencia de toxicidad muscular se asemeja a la de las otras estatinas en los controles posteriores a la comercialización. Se ha descrito, además, la aparición de proteinuria y microhematuria en asociación con la utilización de altas dosis.

Las estatinas parecen reducir las alteraciones del perfil lipídico asociadas con el uso de IP en sujetos con infección por VIH. Además, estos fármacos parecen afectar la replicación viral e inducen la depleción del colesterol intracelular y la menor producción de lípidos de membrana en modelos *in vitro*, los que se vinculan con menor replicación y menor infectividad de las partículas virales. No obstante, los autores advierten que, en estudios clínicos, no se han demostrado efectos antivirales definidos de las estatinas en individuos crónicamente infectados que reciben TARGA. En este ensayo, estos hipolipemiantes se relacionaron con un tratamiento eficaz de la dislipidemia asociada con los

IP en los pacientes sin respuesta terapéutica a la terapia nutricional. Además, estos beneficios se relacionaron tanto con adecuados niveles de tolerabilidad y cumplimiento terapéutico como con la ausencia de cambios significativos desde el punto de vista virológico e inmunológico.

### Conclusiones

Los expertos afirman que se requieren estudios con mayor cantidad de participantes para investigar la eficacia, la tolerabilidad y las interacciones de las estatinas en los pacientes con infección por VIH con dislipidemia asociada con la TARGA.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Temis Lostaló S.A. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Laboratorios Temis Lostaló S.A. no se hace responsable por los conceptos que se expresan en esta publicación. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, enero de 2010. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.