

Ronda clínica y epidemiológica

Club de revistas

Carolina Hincapié¹, Carolina Estrada¹, María Fernanda Tibaduiza¹, Fabián Jaimes²

Para esta nueva edición de la sección de Ronda Clínica y Epidemiológica se harán reflexiones y comentarios acerca de cuatro artículos recientes de importancia para la práctica clínica y la salud pública: el ensayo clínico aleatorio de Wang y colaboradores que presenta una promisorio terapia para la prevención secundaria en personas con accidentes isquémicos transitorios (1); la verificación del uso de la cistatina C para determinar el riesgo basado en la función renal según el estudio de Shlipak y colaboradores (2); la controversia sobre el uso de medidas profilácticas para la hemorragia posparto de acuerdo con el ensayo clínico aleatorio de Chen y colaboradores (3) y, por último, una propuesta de protocolo diagnóstico acelerado en pacientes con dolor en el pecho por Than y colaboradores (4).

Promisorio prevención secundaria del accidente cerebrovascular

Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Li H, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369 (1): 11-9.

Pregunta: ¿Tres meses de tratamiento de clopidogrel en combinación con aspirina, en comparación con aspirina sola, reducirán el riesgo de ocurrencia de un accidente cerebrovascular en pacientes que sufrieron un accidente isquémico transitorio (AIT) de alto riesgo de recurrencia o un accidente cerebrovascular isquémico menor?

Diseño: ensayo clínico aleatorio

Asignación: aleatoria

Cegamiento: estuvieron cegados los pacientes y los médicos tratantes. Además, se utilizó placebo de clopidogrel en el grupo control que solo recibió aspirina y los desenlaces fueron verificados por un comité central de adjudicación que desconocía la asignación.

Período de seguimiento: 90 días

Lugar: 114 centros clínicos de China

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 2014-2015

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

Recibido: enero 25 de 2014

Aceptado: enero 27 de 2014

Pacientes: se tamizaron 41.561 pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) o AIT, se ingresaron al estudio 5.170 de ellos: 2.584 que se asignaron de forma aleatoria al grupo clopidogrel-aspirina y 2.586, al grupo de aspirina. Los criterios de ingreso fueron: ser mayor de 40 años, ser diagnosticado con ACV isquémico menor o AIT de alto riesgo de recurrencia, y la posibilidad de iniciar los medicamentos del estudio en las 24 horas siguientes al comienzo de los síntomas. Ambos grupos eran similares en cuanto a la edad, los valores de presión arterial, los antecedentes patológicos cardiovasculares y cerebrovasculares y el riesgo de sufrir un ACV según el puntaje de ABCD₂ (por la siglas en inglés de edad, presión arterial, características clínicas, duración y la presencia o ausencia de diabetes tipo 2). En el seguimiento se perdió un total de 36 pacientes (0,7%): 20 (0,39%) del grupo de clopidogrel-aspirina y 16 (0,31%) del grupo de aspirina. 165 pacientes (6,4%) en el grupo de clopidogrel-aspirina y 146 (5,6%) en el grupo de aspirina descontinuaron los medicamentos antes de la terminación del estudio.

Intervención: ambos grupos recibieron aspirina sin cegamiento en el día 1 con una dosis que variaba entre 75 y 300 mg a discreción del médico tratante. Los pacientes asignados al grupo de clopidogrel-aspirina recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel en el día 1, seguida por 75 mg/día hasta el día 90, más aspirina a la dosis de 75 mg/día desde el día 2 hasta el día 21, y luego placebo de aspirina desde el día 22 hasta el día 90. Los pacientes asignados al grupo de aspirina recibieron placebo de clopidogrel desde el día 1 hasta el día 90 y aspirina a una dosis de 75 mg desde el día 2 hasta el día 90.

Desenlaces de eficacia: el desenlace primario fue la aparición de un nuevo ACV isquémico o hemorrágico en los primeros 90 días. Los secundarios incluyeron la ocurrencia de un nuevo evento clínico de tipo vascular (ACV isquémico, ACV hemorrágico, infarto de miocardio o muerte vascular) analizado como un desenlace compuesto y también con cada desenlace individual.

Desenlace de seguridad: el desenlace primario de seguridad fue la presencia de un evento de sangrado calificado de moderado a grave según la definición del estudio GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*).

Resultados principales: el ACV ocurrió en 8,2% de los pacientes del grupo de clopidogrel-aspirina comparado con 11,7% del grupo de aspirina (*Hazard Ratio [HR]* de 0,68; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] de 0,57 a 0,81). La hemorragia moderada a grave ocurrió en 7 pacientes (0,3%) del grupo de clopidogrel-aspirina y en 8 (0,3%) del grupo de aspirina ($p = 0,73$). La tasa de ACV hemorrágico fue de 0,3% en cada grupo. Los desenlaces secundarios de eficacia ocurrieron en 216 pacientes (8,4%) en el grupo de clopidogrel-aspirina comparado con 307 (11,9%) del grupo de aspirina ($HR = 0,69$; $IC\ 95\% = 0,58\ a\ 0,82$).

Conclusión: en los pacientes con AIT o ACV menor que puedan iniciar el tratamiento en las siguientes 24 horas después del comienzo de los síntomas, la combinación de clopidogrel y aspirina reduce más el riesgo de ACV en los primeros 90 días en comparación con la aspirina sola y no aumenta el riesgo de hemorragia.

Comentario: en Colombia el accidente cerebrovascular isquémico es la tercera causa de muerte después de la violencia y las cardiopatías, además de ser el principal evento que lleva a la pérdida de años de vida saludable en nuestro país y en el mundo (5). Se debe tener en cuenta que el riesgo de sufrir otro ACV después de un AIT o un ACV menor es de 10% a 20% en un período de tres meses después del caso índice, aunque la mayoría ocurre durante los primeros 2 días (1). De allí la importancia de brindar una prevención secundaria eficaz del evento, tal como lo plantea el presente estudio haciendo uso de la sinergia entre aspirina y clopidogrel como terapia antiplaquetaria. Sin embargo, es probable que la aplicabilidad del estudio sea reducida fuera de la población china, donde se ven adicionalmente diferentes formas de enfermedad arterial subyacente (predominantemente aterosclerosis extracraneanas de grandes arterias) y hay variación respecto a los polimorfismos genéticos de las isoenzimas citocromo P-450 que metabolizan el clopidogrel a sus metabolitos activos (6). A pesar de los promisorios resultados y la facilidad en la aplicación de la intervención, es necesario que se hagan estudios en diferentes poblaciones que validen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en eventos de AIT y ACV, para lograr estimar el verdadero impacto de dicha terapia en la prevención secundaria de este grave problema.

Parecen claras las ventajas de utilizar la cistatina C en la determinación del riesgo basada en la función renal

Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013; 369: 932-943.

Pregunta: ¿Cuál es el efecto de medir adicionalmente cistatina C para determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), en la detección de enfermedad renal crónica (ERC) y en su clasificación de riesgo?

Diseño y participantes: metaanálisis de pacientes individuales de 11 estudios de cohortes en población general con 90.750 participantes y 5 cohortes de pacientes con ERC con 2.960 pacientes.

Exposiciones: se calculó la TFGe con base en los valores de creatinina, cistatina C y su combinación, de acuerdo con las últimas ecuaciones de la colaboración epidemiológica para la enfermedad renal crónica (CKD-EPI) del 2012. Los participantes fueron reclasificados de acuerdo con la TFGe basada en cistatina C y con la TFGe combinada, y estos grupos se compararon con la estadificación previa llevada a cabo con los valores de la TFGe basada únicamente en creatinina.

Desenlaces de interés: muerte por cualquier causa, muerte por causas cardiovasculares y enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Se tuvo en cuenta el riesgo entre los participantes que fueron reclasificados a un grupo con un valor mayor de TFGe o a un grupo con un valor menor de TFGe, respecto a los participantes que no fueron reclasificados.

Resultados: en las cohortes de población general los valores promedio de TFGe medidos con cistatina C, creatinina y su combinación eran de 85 mL, 85 mL y 84 mL, respectivamente, por minuto por 1,73 m². En el caso de las cohortes con ERC dichos valores eran de 38 mL, 39 mL y 38 mL. La prevalencia de una TFGe menor de 60 mL/min/1,73 m² de superficie corporal fue mayor con la TFGe basada en cistatina C que con la TFGe basada en creatinina (13,7% frente a 9,7%), mientras que la prevalencia cuando se tenían en cuenta las dos mediciones combinadas era del 10%. En todas las categorías de TFGe (< 15 mL, 15-29 mL, 30-44 mL, 45-59 mL, 60-89 mL y ≥ 90 mL), la

reclasificación de la TFGe a un valor mayor con la medición de la cistatina C, comparada con la medición basada únicamente en creatinina, se asoció con una reducción del riesgo de los tres desenlaces de interés y la reclasificación a un valor más bajo de TFGe se asoció con un aumento del riesgo. Por ejemplo, de los participantes de las 11 cohortes de población general con TFGe de 60 a 89 mL/min/1,73 m² según la creatinina (n = 43.630), 14% fueron reclasificados a una TFGe basada en cistatina C menor de 60 mL/min/1,73 m² y tuvieron un mayor riesgo relativo de muerte durante el seguimiento con respecto a los no reclasificados (HR = 1,57, IC 95% = 1,39 a 1,78). Por el contrario, aquellos que fueron reclasificados a una categoría de mayor TFGe (32%), igualmente con base en la cistatina, tuvieron una reducción relativa del riesgo ajustado de muerte (HR = 0,88, IC 95% = 0,76 a 1,01).

Conclusión: el uso de la cistatina C para calcular la TFGe fortalece la asociación entre las categorías de la TFGe y los riesgos de muerte y ERCT en diversas poblaciones.

Comentario: durante los últimos años ha tomado fuerza la utilización de la cistatina C para la estimación de la TFGe sobre la base de sus ventajas con respecto a la creatinina. Esta última es un marcador secretado por los túbulos renales de forma variable y muy heterogénea, ya que al ser producto del recambio celular de creatina en el músculo estriado se ve alterada por factores como la masa muscular, la actividad física, el consumo de carne en la dieta y, en general, por el estado de salud de los individuos. Por el contrario, la cistatina C, una proteína no glicosilada de 120 aminoácidos, es sintetizada y secretada a una tasa casi constante por virtualmente todas las células nucleadas, es liberada constitutivamente al torrente sanguíneo y filtrada libremente en el glomérulo para ser metabolizada en el túbulo proximal sin ninguna excreción urinaria. Estos factores sugieren que la cistatina C es un marcador más uniforme de función renal, a pesar de que podría verse afectada en pacientes con rápido recambio celular, con enfermedad tiroidea no controlada o con el uso continuado de corticosteroides. Con la publicación en el 2012 de las ecuaciones de la CKD-EPI para una estimación más exacta de la TFGe con base en la cistatina C y con esta más la creatinina; y con la recomendación en las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

de la utilización de dichas ecuaciones en pacientes con diagnóstico de ERC quienes como único criterio tuvieran una TFGe basada en creatinina entre 45 y 60 mL/min/1,73 m² sin otras manifestaciones (7), pareciera apremiante la necesidad de incorporar la medición de cistatina C a las pruebas estándar de laboratorio. El presente estudio, a pesar de sus potenciales limitaciones para generalizar los resultados a poblaciones hispanas y de tener apenas un 9% de diabéticos en los pacientes de las cohortes con ERC, parece corroborar que la cistatina C permite clasificar mejor los riesgos de muerte y progresión a enfermedad renal crónica terminal, por lo que algunos expertos consideran que su utilidad en tamización podría extenderse a poblaciones con TFGe basada en creatinina en valores límite, en personas con alto riesgo de ERC y en aquellos en quienes la creatinina puede disminuir su sensibilidad para el diagnóstico como los de edad avanzada o en los extremos de masa corporal (8).

El masaje uterino: ¿una maniobra incómoda y poco útil?

Chen M, Chang Q, Duan T, He J, Zhang L, Liu X. Uterine massage to reduce blood loss after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (2 Pt 1): 290-5.

Pregunta: ¿el masaje uterino transabdominal, adicional a la oxitocina intramuscular, reduce la pérdida de sangre después del parto vaginal comparado con el uso de oxitocina sola?

Diseño: ensayo clínico aleatorio

Asignación: aleatoria

Cegamiento: debido a la naturaleza de la intervención, ni las participantes ni el personal de investigación podrían ser cegados a la asignación de grupo.

Período de seguimiento: posparto inmediato y hasta el alta hospitalaria (no menos de 24 horas después del parto).

Lugar: cuatro hospitales universitarios en China

Pacientes: se tamizaron 3.829 pacientes y se incluyeron 2.340 que cumplían con los siguientes criterios de elegibilidad: mujeres que dieron a luz por vía vaginal, con edades comprendidas entre 20 y 35 años, con embarazo único, edad gestacional de 36 semanas o

mayor, y con menos de tres partos anteriores. Se excluyeron 776 por cumplir con alguno de los siguientes criterios de exclusión: mala presentación fetal, cesárea de emergencia, tercera etapa del parto mayor de 30 minutos, cesárea previa, tres o más abortos inducidos, trastornos hipertensivos asociados al embarazo, muerte fetal, índice de líquido amniótico (ILA) de 20 cm o más, hemoglobina de 9 g/L o menos antes del nacimiento, coagulopatía o pared abdominal muy gruesa que impedía palpar el fondo uterino o hacer masaje uterino después del parto. Las 713 madres restantes se excluyeron por su negativa a participar.

Intervención: en ambos grupos se administraron 10 unidades de oxitocina intramuscular inmediatamente después del nacimiento y se hizo alumbramiento asistido de la placenta. Se ligó el cordón aproximadamente un minuto después del nacimiento. Después del alumbramiento de la placenta se abrió un sobre opaco para revelar la asignación; a las pacientes asignadas al grupo de solo oxitocina se les hizo manejo expectante, mientras que a las asignadas para masaje uterino se les efectuó masaje transabdominal sostenido durante 30 minutos. Al menos dos miembros del personal de investigación permanecieron con las pacientes para asegurar los 30 minutos de masaje.

Desenlace primario: pérdida de sangre de 400 mL o más en las primeras 2 horas después del nacimiento. Dicha pérdida se cuantificó por medio de compresas puestas bajo la pelvis inmediatamente después del parto y pesadas en una balanza electrónica.

Desenlaces secundarios: pérdida de sangre de 1.000 mL o más en las primeras 2 horas después del nacimiento, pérdida total de sangre medida en mililitros dentro de las dos horas siguientes al parto, uso terapéutico de uterotónicos, uso de otras medidas hemostáticas (taponamiento uterino, compresión bimanual, procedimientos quirúrgicos o embolización de la arteria uterina), hemoglobina menor de 8 g/L antes del alta y necesidad de transfusión.

Resultados principales: el análisis por intención de tratar mostró que la incidencia de pérdida de sangre de 400 mL o más 2 horas después del nacimiento no fue significativamente diferente entre los dos grupos (12,2% frente a 12,3%; RR = 0,99, IC 95% = 0,88 a 1,13). La cantidad promedio de pérdida de sangre en las 2 horas después del parto fue mayor en el grupo de masaje

uterino que en el de solo oxitocina (266 frente a 259 mL, respectivamente), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,23$). No se encontraron diferencias en los demás desenlaces secundarios y en el grupo de intervención 378 mujeres (32,3%) reportaron dolor o malestar al recibir el masaje uterino.

Conclusión: los hallazgos del estudio indican que en el parto por vía vaginal el masaje uterino no proporciona beneficio adicional cuando se ha administrado la dosis apropiada de oxitocina como profilaxis de la hemorragia posparto.

Comentario: la hemorragia posparto es una de las principales causas de muerte materna y morbilidad grave, particularmente en países con bajos recursos (9), lo que resalta la importancia de establecer medidas profilácticas adecuadas y eficaces. En la última década se han publicado investigaciones que sugieren la poca utilidad del masaje uterino después de la administración de oxitocina (10,11), y las recomendaciones de la OMS en hemorragia posparto lo señalan como una intervención con bajo nivel de evidencia y aparentemente no recomendable como medida adjunta a la oxitocina en la hemorragia posparto (12). No obstante, dichas investigaciones tienen limitaciones importantes en cuanto al tamaño de la muestra y la realización no estandarizada del procedimiento. Además, el masaje uterino sigue siendo sugerido por expertos y en algunos textos clásicos como estrategia preventiva en la cuarta etapa del trabajo de parto. El presente estudio parece mostrar evidencia irrefutable no solo de la inutilidad de dicho masaje posterior a la aplicación de oxitocina en la prevención de la hemorragia posparto, sino de la clara incomodidad y dolor que genera de manera innecesaria. En los sitios con disponibilidad de uterotónicos y acceso a otras medidas hemostáticas quirúrgicas y no quirúrgicas para el control de la hemorragia posparto, el uso rutinario del masaje uterino debería eliminarse de la práctica habitual de la atención del parto.

Nueva propuesta para disminuir el tiempo de diagnóstico del síndrome coronario agudo

Than M, Aldous S, Lord SJ, Goodacre S, Frampton CM, Troughton R, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: A randomized clinical trial. *JAMA Intern-Med* 2014; 174 (1): 51-8.

Pregunta: ¿Cuál es la eficacia de un protocolo diagnóstico rápido, comparado con el protocolo estándar, para la valoración del paciente con dolor en el pecho de posible origen cardíaco en un entorno de práctica clínica habitual?

Diseño: ensayo clínico aleatorio

Asignación: aleatoria

Cegamiento: la secuencia de asignación fue desconocida para el personal de reclutamiento, los médicos encargados del análisis también fueron cegados, aunque no se pudo cegar a los pacientes y los médicos tratantes por el tipo de intervención.

Período de seguimiento: 30 días

Lugar: departamento de emergencia, Hospital de Christchurch, Nueva Zelanda

Pacientes: se tamizaron 3.594 pacientes de los cuales ingresaron 273 al grupo control y 271 al grupo experimental. Los criterios de inclusión fueron: edad de 18 años o mayor, que tuvieran síntomas compatibles con síndrome coronario agudo (SCA) o a quienes al ingreso, además de la observación/admisión por parte del personal médico, se les ordenara troponina para investigar un posible infarto agudo de miocardio. Se utilizó la definición de la Asociación Americana del Corazón para posibles síntomas cardíacos (por ejemplo: dolor agudo en el tórax, epigastralgia, dolor en el cuello, la mandíbula o el brazo, molestias u opresión sin una causa no cardíaca aparente).

Se excluyó a los pacientes por cualquiera de las siguientes razones: infarto con elevación del segmento ST, una causa inicial clara para los síntomas (por ejemplo neumonía), incapacidad para dar el consentimiento informado, el personal consideró que el reclutamiento era inapropiado (por ejemplo, recibir tratamiento paliativo), tiempo desde el inicio del dolor mayor de 12 horas, persistencia del dolor, traslado de otro hospital, embarazo, inclusión previa en el estudio o la incapacidad para ser contactado después.

Intervención: el grupo control recibió un protocolo estándar para dolor en el pecho, que consistía en hacer un ECG al ingreso y tomar una muestra de sangre para obtener los primeros resultados de troponina I (TnI). Se programó llevar a cabo la segunda muestra para TnI de 6 a 12 horas después de la aparición de los posibles síntomas cardíacos. La atención estándar

implica generalmente la observación/admisión bajo el cuidado de un equipo hospitalario. Al alta se dieron consejos a los pacientes sobre las modificaciones de estilo de vida recomendadas y se orientaron acerca de la forma de responder a cualquier futuro síntoma. Se indicó a los pacientes visitar a su médico de atención primaria dentro de los 7 días siguientes al egreso.

A los pacientes del grupo experimental se les hacía un ECG, se obtenía la primera muestra para la prueba de TnI al ingreso y se les calculaba un TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) modificado. Si no se evidenciaba nueva isquemia en el primer ECG, si el resultado de la prueba inicial de TnI era normal y si el puntaje TIMI era 0, se trasladaba a los pacientes a una cama de observación de urgencias sin monitorización del ECG. Dos horas después de las pruebas iniciales se les hacía otro ECG y se les tomaba otra muestra de sangre para las segundas pruebas. Si todos los resultados eran negativos, se clasificaba a los pacientes como de bajo riesgo y se los daba de alta. Se programó a todos los pacientes que recibieron el alta temprana basada en el protocolo diagnóstico acelerado para volver al hospital dentro de 72 horas como pacientes ambulatorios a una prueba de esfuerzo.

Desenlace primario: alta hospitalaria exitosa, definida como alta del servicio de emergencia dentro de las primeras 6 horas y sin eventos cardíacos mayores dentro de los 30 días posteriores al alta.

Resultados principales: la proporción de pacientes dados de alta con éxito dentro de 6 horas de la llegada fue mayor en el grupo experimental (52 de 270 [19,3%]) que en el grupo de atención estándar (30 de 272 [11,0%]). La diferencia de 8,3% fue estadísticamente significativa (IC 95% = 1,8 a 14,0; número necesario a tratar de 13). Con el uso de la atención estándar se requieren 20 horas para alcanzar la misma proporción de pacientes dados de alta en 6 horas que con el uso del protocolo de experimentación. Treinta y cinco pacientes (13,0%) clasificados como de bajo riesgo en el grupo experimental fueron ingresados a una sala de hospitalización para una mayor investigación de su posible SCA, pero a ninguno se le hizo finalmente ese diagnóstico.

Conclusión: utilizando el protocolo de diagnóstico acelerado experimental casi se duplica la proporción de pacientes con dolor en el pecho dados de alta

tempranamente. Los médicos podrían dar de alta en menos de 6 horas aproximadamente a 1 de cada 5 pacientes con dolor torácico, con control de seguimiento ambulatorio. Esta estrategia de diagnóstico se podría replicar fácilmente en otros centros porque no se requieren recursos adicionales.

Comentario: el dolor torácico es una queja frecuente de los pacientes en el servicio de urgencias, y representa una carga diagnóstica importante para el personal médico además de implicar grandes costos en los servicios de salud (13,14). Por esta razón, es clara la necesidad de buscar medidas diagnósticas más eficaces. Previamente los mismos autores habían hecho el estudio ADAPT (15), que fue observacional prospectivo con 1.975 pacientes en el que se exploró la capacidad predictiva del protocolo con TIMI modificado y realización de ECG y TnI a las 0 y 2 horas. El valor predictivo negativo para un evento cardíaco mayor fue del 99,7% con el uso de este algoritmo, pero dada la naturaleza del diseño del estudio los investigadores no podían controlar las intervenciones. De aquí se planteó la hipótesis, evaluada en el presente ensayo clínico, de que el protocolo diagnóstico acertado podría clasificar rápidamente el 20% de los pacientes que acuden a los servicios de emergencias con dolor en el pecho, evitando la hospitalización o la observación prolongada.

Si se sigue esta estrategia, que requiere únicamente una adecuada historia clínica, ECG y troponina, se podría alentar a los clínicos para dar de alta del servicio de urgencia con rapidez a los pacientes con dolor torácico de bajo riesgo. Teniendo en cuenta las complicaciones de una estancia hospitalaria innecesaria y los costos que esto acarrea al sistema de salud, además de las limitaciones para el acceso a los servicios de urgencias que se evidencian día a día, la disponibilidad del ECG y de la prueba de TnI en todos los niveles de atención parece una necesidad impostergable en Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369(1):11-9.
2. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in

- determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932–43.
3. Chen M, Chang Q, Duan T, He J, Zhang L, Liu X. Uterine massage to reduce blood loss after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):290–5.
 4. Than M, Aldous S, Lord SJ, Goodacre S, Frampton CMA, Troughton R, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):51–8.
 5. Silva FA, Díaz GA, Díaz-Quijano FA, Ardila MA, Savedra MF, García Gómez RG, et al. [Correlation between socioeconomic factors and in-hospital mortality from ischemic stroke in a hospital cohort in Colombia, 2003-2006]. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(6):439–44.
 6. Hankey GJ. Dual antiplatelet therapy in acute transient ischemic attack and minor stroke. *N Engl J Med.* 2013;369(1):82–3.
 7. Ingelfinger JR, Marsden PA. Estimated GFR and risk of death--is cystatin C useful? *N Engl J Med.* 2013;369(10):974–5.
 8. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):595–603.
 9. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066–74.
 10. Abdel-Aleem H, Hofmeyr GJ, Shokry M, El-Sonoosy E. Uterine massage and postpartum blood loss. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93(3):238–9.
 11. Abdel-Aleem H, Singata M, Abdel-Aleem M, Mshweshwe N, Williams X, Hofmeyr GJ. Uterine massage to reduce postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;111(1):32–6.
 12. World Health Organization. Box 2: Recommendations for the prevention of PPH – cord management and uterine massage. In: WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO Library Cataloguing; 2012. p. 16–7.
 13. Zhao Z, Winget M. Economic burden of illness of acute coronary syndromes: medical and productivity costs. *BMC Health Serv Res.* 2011;11(1):35.
 14. Groarke J, O'Brien J, Go G, Susanto M, Owens P, Maree AO. Cost burden of non-specific chest pain admissions. *Ir J Med Sci.* 2013;182(1):57–61.
 15. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(23):2091–8.

FE DE ERRATAS

En el artículo “Caracterización fenotípica y genotípica de *Salmonella Typhimurium* variante 5- asociada a un brote de enfermedad transmitida por alimentos en el municipio de Paz de Río, Boyacá, 2010” (*Iatreia* 2014;27(1): 23-30) hubo un error en los datos de algunos autores, por lo cual nos permitimos publicar sus verdaderas filiaciones:

1. Las autoras Paula Lucía Díaz Guevara y Lucy Angeline Montaña Valencia son profesionales universitarias del Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, Bogotá.
2. Las autoras Mabel Idaliana Medina Alfonso y Gloria Isabel González Patiño son profesionales del Laboratorio Departamental de Salud Pública de Boyacá.

