

Ronda clínica y epidemiológica

Club de revistas

Carolina Hincapié¹, María Fernanda Tibaduiza¹, Fabián Jaimes²

En esta nueva publicación para la sección de ronda clínica y epidemiológica traemos comentarios y reflexiones sobre cuatro artículos que consideramos relevantes para la práctica clínica y la salud pública: el ensayo clínico de Miller y colaboradores, un seguimiento a largo plazo de un estudio clásico, que cuestiona la edad de inicio de la mamografía de rutina (1); la verdadera necesidad de todos los elementos del protocolo de Rivers para el manejo de la sepsis grave es interrogada por Yealy y los demás investigadores del ProCESS(2); Hoberman y su grupo de investigadores (RIVUR) replantean la utilidad de la profilaxis antibiótica en niños con reflujo vesicoureteral (3); y finalmente, en el estudio de Rao y colaboradores (4), parece resolverse la controversia acerca del riesgo cardiovascular asociado con el uso de azitromicina.

MAMOGRAFÍA: ¿A QUÉ EDAD COMENZARLA?

Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *Brit Med J* 2014; 348: g366.

Pregunta: ¿puede la mamografía, comparada con no hacer este procedimiento como tamización de rutina, reducir la mortalidad a 25 años en las mujeres de 40 a 59 años de edad?

Diseño: ensayo clínico aleatorio.

Asignación: aleatoria estratificada por centro y por grupos de 5 años de edad.

Cegamiento: no se cegó a las pacientes ni a los médicos tratantes, pero se cegaron los oncólogos que analizaron la causa de muerte.

Período de seguimiento: de 6 a 25 años (media de 21,9 años).

Lugar: quince centros de detección en seis provincias de Canadá.

Pacientes: se ingresaron 89.835 pacientes entre 40-59 años que no hubieran tenido mamografía en los últimos 12 meses, que no tuvieran historia de cáncer de mama y que no estuvieran embarazadas. De acuerdo con su edad, se las incluyó en dos grupos, el primero compuesto por

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.
Correspondencia: Fabián Jaimes Barragán; fabian.jaimes@udea.edu.co

Recibido: julio 28 de 2014

Aceptado: julio 31 de 2014

50.430 mujeres entre 40-49 años y el segundo formado por 39.405 mujeres de 50-59 años.

Intervención: en el grupo de 40-49 años se les hizo mamografía a 25.214 y la atención médica habitual junto con un cuestionario anual a 25.216 mujeres. En el grupo de 50-59 años se les hizo únicamente examen de mama a 19.694 y mamografía junto con el examen de mama a 19.711 mujeres. Se tomó como período de cribado los primeros 5 años después de la asignación aleatoria, que terminó en 1988, y el período de seguimiento varió de 6 a 25 años. En el grupo de intervención se ofrecieron cuatro rondas anuales de mamografía y examen físico, y hubo 100% de cumplimiento con la mamografía del primer examen, que varió del 90% en la segunda al 86% en la última cita. Más del 93% de las participantes en el grupo de control de 40 a 49 años de edad devolvió el cuestionario anual, mientras que el cumplimiento del examen de mama anual para las mujeres de 50 a 59 años varió entre el 89% para el segundo examen y el 85% para el quinto examen.

Desenlace primario: muerte por cáncer invasivo de mama diagnosticado durante el período de cribado.

Resultados: durante los 5 años de cribado se diagnosticaron 666 cánceres invasivos de mama en el grupo de la mamografía ($n = 44.925$ participantes) y 524 en los controles ($n = 44.910$); y de ellas, 180 y 171 mujeres, respectivamente, murieron por esta causa durante el período de seguimiento de 25 años. El riesgo relativo (HR) de muerte por cáncer de mama diagnosticado durante el período de tamización en el grupo de mamografía comparado con el control fue de 1,05 (IC 95% = 0,85 a 1,30). Los resultados para las mujeres de 40-49 y 50-59 años de edad fueron casi idénticos. Durante todo el período de estudio (1 a 25 años), 3.250 mujeres en el brazo de la mamografía y 3.133 en el grupo de control tuvieron un diagnóstico de cáncer de mama; y 500 y 505, respectivamente, murieron por esta causa. La mortalidad acumulada por cáncer de mama fue similar en los dos grupos (HR = 0,99; IC 95% = 0,85 a 1,30).

Conclusión: la mamografía anual en pacientes entre 40-59 años no reduce la mortalidad por cáncer de mama más allá de lo que lo hacen el examen físico de mama y el cuidado médico usual, cuando la terapia adyuvante para cáncer de mama es de libre disposición.

Comentario: las estadísticas de incidencia y prevalencia de cáncer varían según el año y la fuente, pero parece claro que en Colombia el número de víctimas mortales por cáncer de mama es similar al número de muertes atribuibles al cáncer de cuello uterino (5), a diferencia del resto del mundo donde la mortalidad por cáncer de mama supera ampliamente otras causas relacionadas con malignidad (6). Lo anterior, no obstante, no disminuye la importancia de este cáncer como problema de salud pública en nuestro medio. El estudio actual es claro en concluir que la mamografía anual no reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de mama en mujeres entre 40 y 59 años, más allá de lo que lo reduce el examen físico de mama o el cuidado médico habitual. Estos resultados se suman a la intensa controversia que ha generado la indicación del uso universal de la mamografía para tamización de cáncer de mama en cualquier edad, especialmente por la aparente omisión en los reportes y campañas de los efectos adversos de dicha intervención (falsos positivos, tratamientos innecesarios y, en general, todos los costos humanos del sobrediagnóstico) (7). En Colombia, si bien las recomendaciones del Instituto Nacional de Cancerología sugieren hacer mamografía periódica de rutina en mujeres asintomáticas mayores de 50 años (8), de acuerdo con el estudio actual y con toda la evidencia disponible es probable que el uso y la utilidad del cribado por mamografía deban ser reevaluados, especialmente en mujeres antes de los 60 años de edad.

MÁS DE UNA DÉCADA DESPUÉS DEL PROTOCOLO DE RIVERS

Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370 (18): 1683-93.

Preguntas: ¿En pacientes con sepsis grave, la reanimación basada en un protocolo con metas es superior a la atención habitual para la reducción de mortalidad? ¿Es superior un protocolo con monitoreo hemodinámico central para guiar la administración de líquidos, vasopresores, transfusiones de sangre y dobutamina, comparado con un protocolo más simple que no incluya estos elementos?

Diseño: ensayo clínico aleatorio.

Asignación: aleatoria con estratificación según el sitio y la raza.

Cegamiento: no se realizó.

Período de seguimiento: 1 año.

Lugar: 31 salas de emergencia en los Estados Unidos de América.

Pacientes: se tamizaron 12.707 pacientes, de los cuales 1.341 fueron reclutados con los siguientes criterios de inclusión: sospecha de sepsis de acuerdo con el médico tratante, al menos 18 años de edad, dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y presencia de hipotensión refractaria o un valor de lactato sérico de 4 mmol por litro o más. Se definió la hipotensión refractaria como una presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o la necesidad de tratamiento vasopresor para mantener una cifra de 90 mm Hg incluso después de administrar líquidos por vía intravenosa. Los pacientes debían ser incluidos en el estudio en la sala de emergencia dentro de las 2 horas siguientes a la detección del choque y en un plazo inferior a 12 horas después de la llegada.

Intervenciones: de los reclutados, se asignaron 439 al grupo de protocolo EGDT (*early goal directed therapy*), 446 al grupo de protocolo de terapia estándar y 456 a la atención habitual. En el grupo de protocolo EGDT, el equipo de resucitación implementó un protocolo similar al utilizado por Rivers y colaboradores en 2001 (9): inserción de un catéter venoso central para controlar la presión venosa central (PVC) y la saturación venosa central de oxígeno ($ScvO_2$), y administrar líquidos intravenosos, vasopresores, dobutamina o transfusiones de glóbulos rojos empaquetados, según diversas metas y umbrales. El protocolo en este estudio, al igual que en el de Rivers, especifica la cantidad (500 mL hasta PVC en 8-12 mm Hg) y el tiempo (cada 30 minutos), pero no el tipo de líquido administrado. Del mismo modo, el protocolo especificó los umbrales para la utilización de vasopresores (menos de 65 mm Hg de presión arterial media), pero no la elección específica de los mismos. Todos los otros aspectos de la atención, incluyendo la elección de los agentes antimicrobianos, se dejaron a discreción del médico tratante.

En el grupo asignado al protocolo de terapia estándar también se utilizó un enfoque en equipo con un

conjunto de instrucciones de reanimación para 6 horas, pero los componentes específicos son menos agresivos que los utilizados para el protocolo EGDT. Este protocolo de terapia estándar se fundamentó en una revisión de la literatura, dos encuestas independientes a los médicos de urgencias, la práctica clínica de los intensivistas y la retroalimentación por consenso de los propios investigadores. Dicho protocolo requiere un acceso venoso periférico adecuado (con la inserción de un catéter venoso central solo si el acceso periférico era insuficiente) y la administración de líquidos y fármacos vasoactivos para alcanzar los objetivos de presión arterial sistólica mayor de 100 mm Hg o el índice de choque (la razón frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica) menor de 0,8. La evaluación del estado de carga de líquidos y la hipoperfusión se hizo clínicamente por lo menos una vez por hora. Se hizo transfusión de glóbulos rojos empaquetados solamente si el nivel de hemoglobina era menor de 7,5 g por decilitro y la administración de líquidos era obligatoria hasta que el líder del equipo decidiera que los fluidos del paciente eran suficientes. Se evaluó la adherencia a la EGDT y al protocolo de terapia estándar utilizando un algoritmo que evaluaba las decisiones y las acciones a las 2, 4 y 6 horas.

Para los participantes del grupo de atención habitual quienes brindaron la atención fueron los médicos de urgencias que estuvieran junto al paciente, mientras el coordinador del estudio estaba recogiendo datos, pero sin generar ninguna acción derivada de esta información. Los investigadores principales de los centros no podrían servir como médicos tratantes de pacientes en el grupo de atención habitual.

Desenlace primario: mortalidad a los 60 días de hospitalización.

Desenlaces secundarios: tasa de muerte por cualquier causa a los 90 días y mortalidad acumulada a los 90 días y 1 año. Otros resultados incluyeron la duración de la insuficiencia cardiovascular aguda (definida como la duración de la necesidad de vasopresores), de la insuficiencia respiratoria aguda (definida como la duración de la ventilación mecánica) y de la insuficiencia renal aguda (definida como la duración de la diálisis durante la hospitalización, truncada en 60 días); la duración de la estancia en la unidad hospitalaria y cuidados intensivos; y la ubicación después

del alta del hospital (centros de atención especializada, hogar de ancianos u otro).

Resultados: en 60 días hubo 92 muertes en el grupo del protocolo EGDT (21%), 81 en el grupo de protocolo estándar (18,2%) y 86 en el grupo de atención habitual (18,9%) (riesgo relativo, RR, de muerte en los grupos combinados de terapia basada en protocolos versus la atención habitual de 1,04; IC 95% = 0,82 a 1,31; RR con el protocolo EGDT versus el protocolo de tratamiento estándar de 1,15; IC 95% = 0,88 a 1,51). No hubo diferencias significativas en ninguno de los desenlaces secundarios.

Conclusión: la adhesión a los dos protocolos experimentales fue alta y en comparación con la atención habitual dio lugar a un mayor uso de la cateterización venosa central, fluidos intravenosos, fármacos vasoactivos y transfusiones de sangre. Sin embargo, no se encontraron ventajas significativas con respecto a la mortalidad o la morbilidad con el uso de estos protocolos, en comparación con el cuidado al pie del paciente suministrado de acuerdo con el criterio de los médicos tratantes.

Comentario: desde la Edad Media se señaló que la "septicemia", en el comienzo de la enfermedad, es fácil de curar pero difícil de detectar; pero con el paso del tiempo y cuando no es adecuadamente tratada desde el principio, se hace fácil de detectar pero difícil de curar (10). En el afán de salvar vidas se han hecho campañas y creado protocolos para la detección y el tratamiento de la sepsis; de ellos, el de Rivers y colaboradores se mostró extremadamente promisorio para los pacientes con choque séptico o sepsis con hiperlactatemia (9). Con el paso del tiempo, ante las dificultades para la implementación del protocolo completo en cualquier servicio de urgencias y ante la carencia de estudios experimentales confirmatorios, se cuestionó la eficacia real de la intervención y de algunos de sus componentes (11,12), con el interrogante constante de si son necesarios todos los elementos del protocolo para salvar vidas. La investigación actual, la primera de tres que buscan responder una pregunta similar (los otros dos son el estudio ARISE: <http://arise.org.au/> y el estudio ProMISE: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN36307479>), nos muestra que la mortalidad no se redujo significativamente con ninguno de los dos protocolos con respecto al manejo rutinario hecho por los médicos

de urgencias. Esta "carencia de eficacia" del manejo intervencionista precoz de la sepsis está en consonancia con los estudios que sugieren una utilidad comparable de la depuración de lactato como una meta de reanimación en sepsis (13). A pesar del paradójico hallazgo de un desenlace similar en el grupo sin protocolo, es de resaltar que todos los pacientes recibieron en las primeras 3 horas de atención y antes de la asignación aleatoria un promedio de 30 mL/kg de peso de cristaloides; y más del 75% de esos pacientes fueron tratados con antibióticos en ese período. De este modo, más que avalar un protocolo cualquiera, el estudio identifica que el reconocimiento oportuno de la sepsis, la administración precoz de antibióticos, la adecuada reposición de volumen y la evaluación clínica cuidadosa de la perfusión son los elementos en los cuales se deben centrar los médicos de urgencias para salvar vidas en esta población.

¿CONTINUAR CON LA PROFILAXIS ANTIMICROBIANA EN NIÑOS CON REFLUJO VESICoureTERAL?

Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *New Engl J Med* 2014; 370 (25): 2367-76.

Pregunta: ¿El uso de profilaxis antimicrobiana en niños con reflujo vesicoureteral (RVU) previene la recurrencia de infecciones sintomáticas del tracto urinario (ITU) y reduce la ocurrencia de cicatrices renales?

Diseño: ensayo clínico aleatorio.

Asignación: aleatoria en bloques permutados y estratificada por centros.

Cegamiento: de los médicos tratantes, los participantes y los evaluadores del desenlace.

Período de seguimiento: 2 años.

Lugar: 19 centros médicos en Estados Unidos.

Pacientes: 607 niños entre 2 y 71 meses de edad con RVU grado I a IV diagnosticado después del primer o segundo episodio de ITU sintomática. Se excluyeron los niños cuya última ITU había ocurrido más de 112 días antes de la asignación aleatoria, aquellos con anomalías urológicas o contraindicaciones para el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX).

Intervención: a 302 niños se les administró diariamente una suspensión de TMP-SMX (3 mg de TMP y 15 mg de SMX por kilogramo de peso) y a los otros 305, un placebo idéntico en color, olor, sabor y consistencia. Los padres de 91 niños del primer grupo y 76 del segundo descontinuaron la medicación por diversas razones. No se informaron diferencias significativas entre los grupos en la adherencia reportada al régimen de tratamiento.

Desenlace primario: recurrencia de ITU definida como piuria, urocultivo positivo y fiebre o síntomas del tracto urinario en las 24 horas antes o después de la recolección de las muestras de orina.

Desenlaces secundarios: cicatrices renales detectadas en el renograma con tecnecio 99, falla del tratamiento y resistencia bacteriana al TMP-SMX en *Escherichia coli* aislada en frotis rectales.

Resultados: el riesgo de recurrencia de ITU se redujo a la mitad con el tratamiento, y la diferencia entre el grupo de TMP-SMX y el de placebo se amplió a lo largo del tiempo (HR = 0,5; IC 95% = 0,34-0,74). La primera recurrencia tras haber iniciado el seguimiento fue a los 336 días en el grupo de profilaxis y a los 106 días en el grupo de placebo. No hubo diferencias en la incidencia general de cicatrices renales (11,9% vs 10,2%, $p = 0,55$) o en la proporción de cicatrices graves (4% vs 2,6%, $p = 0,37$) entre los dos grupos. La proporción de niños con falla del tratamiento en el grupo de placebo y el de profilaxis fue 9,6% y 5%, respectivamente ($p = 0,035$). La colonización por *E. coli* resistente fue más común en el grupo de profilaxis, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (27,6% vs 19,5%, $p = 0,052$).

Conclusión: la profilaxis antimicrobiana en niños con RVU redujo significativamente el riesgo de recurrencia de ITU, pero no las cicatrices renales.

Comentario: se sospecha el RVU en niños con ITU recurrentes y con evidencia en la ecografía de hidronefrosis, cicatrices renales u otras anormalidades en el tracto urinario. La confirmación se hace mediante la cistografía de llenado, que permite su clasificación desde grado I (flujo retrógrado hasta el uréter) a grado V (deformidad completa del uréter y del sistema calicial) (14). Dichas alteraciones del tracto urinario sumadas al reflujo de orina no estéril se han considerado un importante factor de riesgo para el desarrollo

de cicatrices renales, enfermedad renal crónica e hipertensión, razón por la cual la prevención de las ITU y el tratamiento del RVU en estos pacientes han sido asuntos de constante interés. Históricamente se han planteado dos enfoques para el tratamiento: la profilaxis antimicrobiana y la intervención quirúrgica con reimplantación de los uréteres o corrección endoscópica. Sin embargo, los estudios al respecto son controvertidos debido a que la cirugía y la profilaxis no muestran diferencias significativas en la frecuencia de ITU recurrente ni de cicatrices renales (15,16), y a que no existen estudios que comparen los dos enfoques tradicionales con el placebo o con un grupo de observación. El estudio actual si bien muestra eficacia con respecto al riesgo de recurrencia de ITU y particularmente en niños con disfunción vesical e intestinal, no permite conclusiones definitivas acerca de la utilidad a largo plazo de la profilaxis antimicrobiana continua: el aumento esperado de resistencia al antibiótico no se acompañó de una disminución significativa en la ocurrencia de cicatrices renales. Por tanto, con base en la evidencia actual, la mejor opción de tratamiento para estos niños con RVU debe ser completamente individualizada: desde la simple observación cuidadosa y el tratamiento inmediato de los episodios febriles (entendiendo que una buena proporción de casos de RVU se resuelve espontáneamente con el crecimiento) (17), hasta el uso de profilaxis continua en niños con mayores grados de RVU, persistencia de disfunción vesical y/o intestinal, o con ocurrencia de ITU más graves desde el punto de vista clínico (18,19).

ANTIBIÓTICOS, RIESGO CARDIOVASCULAR Y MUERTE: ¿CUÁLES Y EN QUIÉNES?

Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014; 12 (2): 121-7.

Pregunta: ¿el consumo de azitromicina o levofloxacina aumenta el riesgo de muerte cardiovascular y de arritmias en comparación con el uso de amoxicilina?

Diseño: estudio de cohorte retrospectiva.

Lugar: base de datos nacional del Departamento de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos, con información de pacientes atendidos en 140 instituciones

hospitalarias y 600 centros de consulta ambulatoria entre septiembre 1 de 1999 y abril 30 de 2012.

Población y exposición: 1.775.970 pacientes con edad media de 56,5 años, 88% hombres, quienes recibieron tratamiento ambulatorio con amoxicilina (979.380), azitromicina (594.792) o levofloxacina (201.798) dentro de los 30 días siguientes a una atención ambulatoria.

Desenlaces primario y secundario: mortalidad de cualquier causa o arritmia cardíaca seria (definida como síndrome QT prolongado, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, *flutter* ventricular o paro cardíaco) ocurridos en dos períodos: primeros 5 días y entre el sexto y el décimo días, tomando como inicio la entrega del medicamento.

Resultados: durante los primeros 5 días el tratamiento con azitromicina aumentó significativamente el riesgo de muerte (HR = 1,48; IC 95% = 1,05-2,09) y de arritmias serias (HR = 1,77; IC 95% = 1,20-2,26), comparado con quienes recibieron amoxicilina. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa entre los días 6 y 10 de tratamiento. En pacientes que recibieron levofloxacina hubo un aumento del riesgo de muerte (HR = 2,49; IC 95% = 1,7-3,64) y de arritmia seria (HR = 2,43; IC 95% = 1,09-2,88) en los primeros 5 días en comparación con el uso de amoxicilina. Dicho aumento se mantuvo entre los días 6 y 10 para mortalidad (HR = 1,95; IC 95% = 1,32-2,88) y arritmias (HR = 1,75; IC 95% = 1,09-2,82).

Conclusión: comparado con la amoxicilina, el uso de azitromicina resultó en un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de muerte y arritmias en los primeros 5 días de tratamiento, pero no en los 5 siguientes. El consumo de levofloxacina, comparado también con amoxicilina, aumentó de manera constante en los primeros 10 días ambos tipos de riesgos.

Comentario: los resultados anteriores se agregan a varios estudios encaminados a dilucidar la asociación de la azitromicina con el aumento del riesgo de muerte cardiovascular. Ray y colaboradores en el 2012 también encontraron un aumento en la mortalidad general y en la mortalidad por causas cardiovasculares al comparar la azitromicina con el uso de amoxicilina, ciprofloxacina o ningún antibiótico en una cohorte de pacientes del sistema Medicaid; una población conocida por su alta prevalencia de comorbilidades y

mayor mortalidad en general (20). Esto contrasta con los hallazgos de Svanström y colaboradores, quienes estudiaron una cohorte de más de un millón de daneses, adultos jóvenes y de edad media, comparando el uso de azitromicina con la prescripción de penicilina V y con la ausencia de tratamiento antimicrobiano sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular (21). Finalmente, Mortensen comparó el uso de azitromicina contra otros antibióticos indicados para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ancianos que requerían hospitalización, y encontró que la azitromicina disminuía la mortalidad general a los 90 días, pero que aumentaba ligeramente el riesgo de infarto agudo de miocardio no fatal (22). Todos estos estudios, a pesar de las obvias limitaciones de su diseño no experimental, confirman que la prescripción de un antibiótico debe estar regida siempre por un adecuado raciocinio médico: se trata una infección, pero sobre todo se trata a un paciente. La reconocida eficacia de los macrólidos y de las quinolonas respiratorias en la neumonía no puede generalizarse a todo tipo de infección; y los conocidos efectos arritmogénicos y cardíacos de estos antibióticos obligan a considerar con mayor precaución su uso en pacientes de mayor edad o con antecedentes de comorbilidades cardiovasculares.

FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la estrategia de sostenibilidad de la Universidad de Antioquia 2013-2014.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014 Jan;348:g366.
2. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1683-93.
3. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial prophylaxis

- for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2367–76.
4. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med*. 2014;12(2):121–7.
 5. Colombia Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2010.
 6. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008 [Internet]. <http://globocan.iarc.fr>. 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
 7. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan;6:CD001877.
 8. Colombia Instituto Nacional de Cancerología. Recomendaciones para la tamización y detección temprana del cáncer de mama en Colombia. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2006.
 9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
 10. Machiavelli N. Concerning those who have obtained a principality by wickedness. *The Prince*. New York: Bantam Classics; 1981. p. 166.
 11. Ho BCH, Bellomo R, McGain F, Jones D, Naka T, Wan L, et al. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Crit Care*. 2006 Jan;10(3):R80.
 12. Jones AE, Shapiro NI, Roshon M. Implementing early goal-directed therapy in the emergency setting: the challenges and experiences of translating research innovations into clinical reality in academic and community settings. *Acad Emerg Med*. 2007 Nov;14(11):1072–8.
 13. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010 Feb 24;303(8):739–46.
 14. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan;(6):CD001532.
 15. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):785–92.
 16. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Apr 28;357(9265):1329–33.
 17. Ingelfinger JR, Stapleton FB. Antibiotic prophylaxis for vesicoureteral reflux--answers, yet questions. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2440–1.
 18. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(5):534–42.
 19. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595–610.
 20. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1881–90.
 21. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2013 May 2;368(18):1704–12.
 22. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA*. 2014 Jun 4;311(21):2199–208.

Fe de erratas

En la Ronda clínica y epidemiológica “Introducción al análisis multivariable (parte I)” (IATREIA 27 (3): 355-363, julio-septiembre 2014), página 359 columna de la izquierda bajo la tabla 5 y al final del párrafo debe decir: “Adicionalmente, luego de ajustar por edad, diagnóstico de hipertensión y circunferencia de cadera, se observa que por cada unidad que aumente el IMC aumenta en 0,115 (IC 95% = 0,052; 0,177) el HOMA-IR.”