

Ronda clínica y epidemiológica

Club de revistas

Carolina Estrada Pérez¹, Fabián Jaimes Barragán²

Esta sección de Ronda Clínica y Epidemiológica se dedicará inicialmente al análisis de los artículos recientes de Donnez y colaboradores (1,2) sobre el tema de las hemorragias debidas a fibromas uterinos, posteriormente al artículo que sobre el estado actual del haloperidol publicaron Huybrechts y colaboradores (3) y, finalmente, al artículo de Matiland y colaboradores (4) sobre los riesgos del uso de líquidos IV en bolos en pacientes pediátricos con infecciones graves; se espera que el análisis y los comentarios de dichos artículos sean de pleno interés para los lectores de Iatreia.

Una nueva opción para el tratamiento de los fibromas uterinos sintomáticos

Artículo: Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366:409-420 (1).

Introducción: los fibromas uterinos son tumores benignos, sensibles a la progesterona, que se presentan con frecuencia en las mujeres en edad reproductiva. Frecuentemente debutan con anemia a causa del sangrado profuso, dismenorrea, dolor pélvico, reducción de la calidad de vida e infertilidad. Se han propuesto tratamientos no quirúrgicos como los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la progestina, el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel y últimamente se han estado investigando los moduladores de receptores de la progesterona. El acetato de ulipristal es uno de dichos moduladores, que actúa sobre receptores ubicados en el miometrio y el endometrio e inhibe la ovulación sin causar alteración crónica de los niveles de estradiol ni actividad antigluco corticoide. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del acetato de ulipristal en dosis de 5 y 10 mg al día, comparado con placebo, en la reducción del sangrado uterino y del volumen de los fibromas en mujeres sintomáticas programadas para histerectomía.

Diseño: ensayo clínico aleatorio y controlado con placebo para determinar la eficacia de una intervención.

Asignación: aleatoria estratificada según el nivel del hematocrito ($\leq 28\%$ o $> 28\%$) y la raza (negra u otra).

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

² Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia e Investigador, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
Correspondencia: Carolina Estrada Pérez; carito.espe@gmail.com

Recibido: julio 13 de 2012

Aceptado: julio 18 de 2012

Cegamiento: en los pacientes, en los médicos tratantes y en quienes evalúan el desenlace.

Período de seguimiento: 13 semanas para desenlaces de eficacia y 38 semanas para desenlaces de seguridad.

Sitios: 38 centros académicos en Hungría, República Checa, India, Rumania, Rusia y Ucrania.

Pacientes: 242 mujeres de 18 a 50 años con los siguientes criterios: un puntaje mayor de 100 -indicativo de menorragia- en el gráfico de evaluación pictórica de la pérdida de sangre (PBAC, por la sigla en inglés de *Pictorial Blood-loss Assessment Chart*) durante los días de menstruación, anemia relacionada con los fibromas uterinos, útero con presencia de fibromas de tamaño equivalente al del útero en la semana 16 de la gestación, al menos un fibroma mayor de 3 pero menor de 10 cm de diámetro medido por ecografía, índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 40 y que fueran candidatas para cirugía de resección de fibromas.

Intervención: 48 mujeres recibieron placebo, 95 recibieron 5 mg de acetato de ulipristal y 98 recibieron 10 mg. El medicamento se inició durante los primeros cuatro días de la menstruación y se continuó hasta la semana 13. Todas recibieron 80 mg de hierro al día durante la fase activa del tratamiento. A partir de la semana 13 las pacientes se sometían a cirugía de acuerdo con el juicio clínico del investigador.

Desenlaces de eficacia: porcentaje de pacientes con reducción del sangrado uterino a la semana 13, definido como una puntuación de menos de 75 en el gráfico PBAC; y cambio en el volumen total del fibroma desde la tamización hasta la semana 13, según la evaluación radiológica por resonancia magnética.

Desenlaces de seguridad: eventos adversos como hemorragia uterina, protrusión del fibroma a través del cérvix, cáncer de mama, hemorragia del ovario, cefalea, mastalgia, dolor abdominal, hipercolesterolemia, hipotiroidismo, constipación, hipertrigliceridemia, mareos, nasofaringitis y dismenorrea.

Resultados principales: los resultados de los desenlaces de eficacia demostraron que a la semana 13 el sangrado uterino se controló en 91% de las mujeres que recibieron 5 mg, 92% de las que recibieron 10 mg y 19% de las que recibieron placebo

($p < 0,001$ para la comparación de cada dosis de acetato de ulipristal con placebo). Los cambios en el volumen del fibroma fueron -21% , -12% y $+3\%$, respectivamente ($p = 0,002$ para 5 mg de acetato de ulipristal frente a placebo y $p = 0,006$ para 10 mg de acetato de ulipristal frente a placebo). En cuanto a los desenlaces de seguridad, durante las 13 semanas de tratamiento se produjeron una hemorragia uterina en una paciente del grupo de 10 mg de acetato de ulipristal, y un fibroma que sobresalía a través del cuello uterino en una paciente del grupo placebo.

Conclusión: el tratamiento con acetato de ulipristal por 13 semanas controló el sangrado excesivo debido a fibromas uterinos y redujo el tamaño de los mismos.

Artículo: Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366:421-432 (2).

Introducción: los agonistas de la GnRH, como el acetato de leuprolide, se han venido utilizando como terapia "puente" antes de llevar a las pacientes a histerectomía, dada su capacidad de inducir una disminución reversible del volumen del útero y de los fibromas. Sin embargo, al disminuir los niveles de estradiol también se han asociado frecuentemente con "oleadas de calor", y debido a la supresión de esta hormona la terapia no se puede mantener por mucho tiempo. El objetivo de este estudio es determinar si el ulipristal en dosis de 5 o 10 mg al día es "no inferior" al acetato de leuprolide (3,75 mg/IM/mensual) en la reducción del sangrado uterino en mujeres sintomáticas programadas para histerectomía.

Diseño: ensayo clínico aleatorio con doble placebo (*double dummy*) para determinar la "no inferioridad" de una intervención.

Asignación: aleatoria estratificada según la raza o el grupo étnico.

Cegamiento: en los pacientes, en los médicos tratantes y en quienes evaluaron el desenlace

Período de seguimiento: 38 semanas.

Sitios: 38 centros académicos de investigación en Hungría, República Checa, India, Rumania, Rusia y Ucrania.

Pacientes: 303 pacientes entre 18 y 50 años con los mismos criterios de inclusión del estudio anterior.

Intervención: 98 pacientes se asignaron al grupo de 5 mg de ulipristal y 104 al grupo de 10 mg. Estos dos grupos recibieron además de la medicación oral una inyección intramuscular mensual de solución salina. Al grupo de 3,75 mg de leuprolide mensual IM se asignaron 101 pacientes que recibieron placebo oral diario. El tratamiento se inició dentro de los 4 días del inicio del período menstrual y se continuó hasta la semana 13.

Desenlaces primarios de eficacia: porcentaje de pacientes con control del sangrado uterino a la semana 13, definido como una puntuación de menos de 75 en el gráfico de evaluación pictórica de la pérdida de sangre (PBAC).

Desenlaces secundarios de eficacia: patrón de sangrado (puntaje de PBAC durante 28 días), amenorrea (puntaje de PBAC de 28 días menor de 2), cambios del volumen uterino y de los fibromas respecto al inicio del estudio, evaluación del dolor mediante el cuestionario corto de McGill y una escala visual análoga del dolor, y cuestionario de calidad de vida de los síntomas asociados a los fibromas uterinos.

Desenlaces primarios de seguridad: niveles de estradiol a la semana 13 y proporción de pacientes con "oleadas de calor" moderadas a graves durante el tratamiento.

Desenlaces secundarios de seguridad: niveles de marcadores de resorción ósea como el péptido N-terminal del procolágeno de tipo I (P1NP), telopéptido C del colágeno tipo I (CTX), fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP, *blood specific alkaline phosphatase*) y deoxipiridinolinas (DPD). Biopsias de endometrio a las semanas 13 y 38 evaluadas por tres patólogos independientes.

Resultados principales: los resultados de los desenlaces primarios de eficacia demostraron que el sangrado uterino se controló en 90% de las pacientes que recibieron 5 mg de ulipristal, en 98% de las que recibieron 10 mg de ulipristal y en 89% de las que recibieron leuprolide. Las diferencias, comparado con el leuprolide, fueron de 1,2% para 5 mg de ulipristal (IC 95% = - 9,3% a 11,8%) y de 8,8% para 10 mg de ulipristal (IC 95% = 0,4% a 18,3%); todas con límites inferiores del IC 95% por encima del margen de no inferioridad de -20% que se había establecido. La mediana del tiempo de amenorrea fue de 7 días para

pacientes que recibieron 5 mg de ulipristal, 5 días para quienes recibieron 10 mg de ulipristal y 21 días para el grupo que recibió leuprolide. Se demostró reducción del volumen de los fibromas de un 36% en el grupo de 5 mg de acetato de ulipristal, 42% en el de 10 mg de ulipristal y 53% en el grupo de acetato de leuprolide. Se presentaron iguales resultados en los tres grupos respecto a mejoría del dolor, calidad de vida y nivel de hemoglobina.

Los resultados obtenidos para los desenlaces de seguridad mostraron que las "oleadas de calor" fueron reportadas en 11% de las pacientes que recibieron 5 mg de ulipristal, en 10% de las que recibieron 10 mg de ulipristal y en 40% del grupo de leuprolide ($p < 0,001$ para cada dosis de ulipristal frente a leuprolide). En la semana 13, la mediana de los valores de estradiol fue 64,0 pg/mL en el grupo de 5 mg de acetato de ulipristal y 60,5 pg/mL en el grupo que recibió 10 mg de acetato de ulipristal, pero había disminuido a niveles posmenopáusicos en el grupo de leuprolide (25,0 pg/mL, $p < 0,001$ para cada grupo de ulipristal frente a acetato de leuprolide). No hubo diferencias significativas entre los grupos en los valores de los marcadores de resorción ósea, con la excepción del CTX que fue mayor en el grupo de leuprolide a la semana 13 ($p < 0,001$ para las comparaciones con los dos grupos de acetato de ulipristal). A la semana 13 todas las biopsias de tejido uterino fueron benignas excepto en una paciente del grupo de 5 mg de acetato de ulipristal quien presentó hiperplasia.

Conclusión: ambas dosis 5 mg y 10 mg de ulipristal fueron "no inferiores" a la dosis mensual de leuprolide respecto al control del sangrado uterino; y la probabilidad de provocar "oleadas de calor" fue significativamente menor en los dos primeros grupos.

Comentario: los fibromas uterinos ocurren en 20% a 50% de las mujeres mayores de 30 años y su principal síntoma es la menorragia, la cual se considera un problema de salud pública puesto que una de cada 20 mujeres entre 30 y 49 años de edad consulta al médico por sangrado vaginal al menos una vez por año. Además de la infertilidad relacionada con los fibromas, los trastornos menstruales interfieren significativamente en la calidad de vida de las mujeres y la opción quirúrgica de la histerectomía puede tener un mayor impacto en términos socioeconómicos y de seguridad. Ante esto, la búsqueda de una terapia

médica eficaz es de la mayor relevancia. No obstante, el reporte de 2011 de la Agencia para la Calidad y la Investigación en Cuidado de la Salud (AHRQ) anota que “a pesar de la alta prevalencia y las posibles complicaciones de los fibromas uterinos, existen pocos estudios que examinen la efectividad de las estrategias de tratamiento” y muy pocas terapias han sido aprobadas por la FDA (*Food and Drug Administration*) para este problema. El acetato de leuprolide, un agonista de la GnRH, se aprobó en 1995 para el tratamiento preoperatorio de los fibromas; sin embargo, este tipo de medicamentos causa síntomas de hipostrogenismo grave (las “oleadas de calor”) y efectos a largo plazo sobre la densidad mineral ósea, lo que limita su perfil de seguridad.

En este contexto, los resultados de los estudios descritos son alentadores en la búsqueda de un tratamiento médico: el acetato de ulipristal fue superior al placebo y comparable al acetato de leuprolide para el control del sangrado: más del 90% de las mujeres tratadas con ulipristal en cualquier dosis durante 13 semanas tuvieron una disminución clínicamente significativa del sangrado. No se detectaron problemas mayores de seguridad para el acetato de ulipristal en ninguno de los dos estudios, y su perfil de efectos secundarios fue mejor que el del acetato de leuprolide con menor supresión de los niveles de estradiol, menor frecuencia de “oleadas de calor” y menor efecto sobre los marcadores de recambio óseo. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que el corto tiempo de la intervención impide conocer sus implicaciones en cuanto a eficacia y seguridad a largo plazo, dado que una exposición prolongada a moduladores de receptores de la progesterona podría llevar a cambios histológicos no fisiológicos en el endometrio. Además, en términos de la población que podría obtener mayor beneficio de este tipo de intervenciones, en ambos estudios hay mínima representación de mujeres de raza negra y de mayor índice de masa corporal, dos reconocidos factores asociados con la mayor frecuencia y tamaño de los fibromas.

La otra cara del haloperidol

Artículo: Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, R Levin R, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific

antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344:e977 (3).

Introducción: en Estados Unidos un tercio de las personas que residen en hogares geriátricos han recibido drogas antipsicóticas, a pesar de que la entidad reguladora de alimentos y fármacos (FDA) en 2005 emitiera advertencias acerca del aumento en el riesgo de muerte de un 60% a 70% entre los pacientes que utilizaban antipsicóticos atípicos. El perfil de seguridad de cada fármaco en particular, no obstante, no se ha definido con exactitud; y la prescripción de antipsicóticos sigue en aumento ante el incremento de la demencia en la población y la carencia de alternativas terapéuticas efectivas. El objetivo del estudio es determinar si existen diferencias en el riesgo de muerte global o de causas específicas de acuerdo con el medicamento antipsicótico utilizado en pacientes ancianos de hogares geriátricos.

Diseño: estudio de cohorte retrospectivo ensamblado a partir de las siguientes bases de datos: *Medicaid*, *Medicare*, el *Minimum Data Set (MDS)*, el *Online Survey Certification and Reporting (OSCAR)*, y el *National Death Index (NDI)* de 45 estados (todos excepto Arizona, Delaware, Nevada, Oregon y Rhode Island) para el período 2001-2005.

Pacientes: 75.445 nuevos usuarios de antipsicóticos (haloperidol, aripiprazole, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) mayores de 65 años y que vivieron en hogares de ancianos entre 2001 y 2005.

Exposición a los fármacos antipsicóticos (factor de riesgo): cada paciente fue asignado a un fármaco específico basado en la primera prescripción y se eligió como referencia la droga más comúnmente utilizada en esta población, la risperidona. Para analizar el efecto dosis-respuesta se utilizó una tabla de equivalencias entre los medicamentos y la clorpromazina, considerando un valor medio de 50 mg de clorpromazina y los valores altos y bajos con respecto a esta misma dosis.

Desenlaces: se evaluó la mortalidad general y por causa específica, con base en la información obtenida del NDI, dentro de los 180 días siguientes al inicio del medicamento, excluyendo las muertes por cáncer. Se analizaron los siguientes grupos de causa de muerte: enfermedades del sistema circulatorio, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades del sistema respiratorio y todas las otras causas combinadas.

Resultados principales: los usuarios de haloperidol tuvieron un riesgo aumentado de muerte en comparación con la risperidona (Hazard Ratio = 2,07, IC 95% = 1,89 a 2,26) y los usuarios de quetiapina tuvieron una disminución (HR = 0,81, IC 95% = 0,75 a 0,88). No se demostraron efectos de los otros antipsicóticos y el efecto del haloperidol en la mortalidad fue más fuerte durante los primeros 40 días de tratamiento. La mayoría de las muertes fueron de causa circulatoria (49%), cerebrovascular (10%) y respiratoria (15%); y el riesgo aumentado de muerte con haloperidol y la disminución con quetiapina se observaron en todas las causas de muerte y con una relación dosis-respuesta.

Conclusiones: en adultos mayores de 65 años el riesgo de muerte aumenta con el uso de antipsicóticos de una manera proporcional a la dosis, y dicho riesgo parece ser mayor con el haloperidol y menor con la quetiapina.

Comentario: en Estados Unidos casi uno de cada tres residentes de ancianatos recibió al menos una medicación antipsicótica en el año 2007, y se presume que de estos aproximadamente una tercera parte no tenía ninguna indicación clínica para utilizarla. En Colombia no conocemos datos exactos al respecto, aunque parece muy frecuente el uso de antipsicóticos en pacientes adultos hospitalizados por cualquier causa. Las advertencias acerca del mayor riesgo de muerte en pacientes con demencia que reciben antipsicóticos se vienen presentando desde mediados de la década pasada, y algunos estudios sugieren incluso que el riesgo es mayor con los llamados antipsicóticos convencionales como el haloperidol. El estudio que presentamos reporta un mayor riesgo de muerte asociado con el consumo de haloperidol, y menor con la quetiapina, al comparar con la risperidona (el antipsicótico más formulado para pacientes con demencia en Estados Unidos y Europa) en residentes de hogares geriátricos en los Estados Unidos. Aunque no es un experimento clínico aleatorio y la causalidad no puede probarse definitivamente, las conclusiones parecen bastante sólidas dada la fortaleza de la asociación (el HR para el haloperidol está lejos del uno) y la persistencia de los resultados incluso bajo diversos escenarios de análisis de sensibilidad. El estudio confirma la necesidad de intentar medidas alternativas para tratar los problemas

de conducta de los pacientes ancianos con demencia; y en caso de ser inevitables, los medicamentos se deben prescribir a las menores dosis posibles y con una estrecha vigilancia clínica, especialmente en el período inmediatamente posterior a la prescripción. La quetiapina podría ser más segura que otros antipsicóticos, pero esos hallazgos deben confirmarse en otros estudios.

Tratamiento de primera línea del choque séptico en la población pediátrica aumenta la mortalidad

Artículo: Matiland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru Ch, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483-2495 (4).

Introducción: la resucitación temprana con bolos de líquido intravenoso es una de las metas en el tratamiento del paciente con choque séptico. En las guías de emergencias pediátricas es clara la recomendación de administrar hasta 60 mL/kg de solución isotónica dentro de los 15 minutos posteriores al diagnóstico de choque. Sin embargo, no hay evidencia clara acerca de los criterios de inicio de la intervención ni el tipo y volumen de líquido utilizado. Este estudio se diseñó para comparar la eficacia de la terapia de resucitación temprana en niños con tres estrategias: bolos de solución salina al 9%, bolos de albúmina al 5% o sin bolos.

Diseño: ensayo clínico aleatorio.

Asignación: aleatoria estratificada según la presencia de hipotensión grave, definida como presión arterial sistólica < 50 mm Hg en menores de 12 meses, < 60 mm Hg en niños de 1 a 5 años y < 70 mm Hg en niños mayores de 5 años de edad.

Cegamiento: en los evaluadores del desenlace.

Período de seguimiento: 24 semanas.

Sitios: seis centros clínicos ubicados en Kenia (1), Tanzania (1) y Uganda (4).

Pacientes: ingresaron 3.170 niños al estudio con los siguientes criterios de inclusión: edad entre 60 días y 12 años, presencia de enfermedad febril complicada por alteraciones en el estado de conciencia o dificultad respiratoria o ambas, y alteraciones en la

perfusión (uno o más de los siguientes: llenado capilar mayor de 3 segundos, gradiente de temperatura entre las extremidades inferiores y superiores, pulso radial débil o taquicardia grave definida como más de 180 latidos por minuto en niños menores de 12 meses, más de 160 en niños de 1 a 5 años o más de 140 en niños mayores de 5 años).

Intervención: al estrato de hipotensión grave ingresaron 29 niños, de los cuales 13 se asignaron a bolos de 40 mL/kg de solución salina y 16 a bolos de 40 mL/kg de albúmina. Al estrato sin hipotensión grave ingresaron 3.141 niños, de los cuales 1.050 se asignaron al grupo de albúmina (20 mL/kg/hora), 1.047 al de solución salina (20 mL/kg/hora) y 1.044 al grupo de control (no recibieron bolos).

Desenlaces: el desenlace primario fue la mortalidad en las 48 horas posteriores a la asignación. Los desenlaces secundarios fueron la mortalidad a las cuatro semanas, secuelas neurológicas a las semanas cuatro y 24, episodios de choque con hipotensión a las 48 horas después de la asignación y efectos adversos relacionados con los líquidos de resucitación como edema pulmonar, aumento de la presión intracraneana o reacción alérgica grave.

Resultados principales: la mortalidad a las 48 horas fue de 10,6% (n = 111), 10,5% (n = 110) y 7,3% (n = 76) en los grupos de bolos de albúmina, de solución salina y de control, respectivamente (riesgo relativo para bolos de solución salina frente a control = 1,44; IC 95% = 1,09 a 1,90. Riesgo relativo para cualquier bolo frente a control = 1,45; IC 95% = 1,13 a 1,86). La mortalidad a la semana 4 fue de 12,2%, 12,0% y 8,7%; y las secuelas neurológicas ocurrieron en 2,2%, 1,9% y 2,0% de los respectivos grupos. El edema pulmonar o el aumento de la presión intracraneana ocurrieron en 2,6%, 2,2% y 1,7% de los grupos respectivos. Los resultados fueron consistentes en todos los centros clínicos y en los subgrupos definidos según la gravedad del choque y de la anemia, o la presencia de malaria, coma, sepsis o acidosis.

Conclusión: en entornos de recursos limitados en África, la reanimación con bolos de líquidos aumentó significativamente la mortalidad a las 48 horas en

niños críticamente enfermos con fiebre y alteración de la perfusión.

Comentario: los resultados de este estudio cuestionan un paradigma fundamental del tratamiento en medicina de urgencias: la resucitación con líquidos y particularmente el uso de bolos en niños con fiebre y alteraciones de la perfusión. Si bien la solidez de las conclusiones impacta directamente en el tratamiento de estos niños en medios de escasos recursos y sin acceso al cuidado intensivo; la resucitación con líquidos es una intervención tan relevante en medicina crítica, y con tan poca evidencia científica, que se hace patente la urgencia de hacer investigación de alta calidad en adultos y en otros sistemas de salud. Es necesario definir con exactitud el momento, el volumen y la velocidad de la administración de líquidos, así como la eficacia, la seguridad y la costo-efectividad de los tipos de fluidos disponibles. Entre tanto, estos resultados sugieren para nuestro medio que la resucitación con bolos de cristaloides o coloides en pacientes con choque compensado sin déficit de líquidos se debe realizar con mayor precaución y con mayor vigilancia clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):409–20.
2. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):421–32.
3. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ.* 2012 Jan;344:e977.
4. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2483–95.

