

Asociación entre sobrecarga de fluidos y mortalidad en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

Association between fluid overload and mortality in pediatric patients in the intensive care unit

Alexi Chávez-Valdivia^a, Paola Rojas-Vivanco^a, Alejandra Castañeda^a,
María del Carmen Valdivia-Tapia^b, Nilton Yhuri Carreazo^{a,b}

^aEscuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

^bUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima, Perú.

Recibido: 20 de septiembre de 2021; Aceptado: 4 de marzo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Si bien la sobrecarga de fluido tiene relación con la ocurrencia de desenlaces negativos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, no está claro si es una causa directa o se encuentra asociada a factores que conllevan a éstos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

La sobrecarga de fluidos es un factor de riesgo para mortalidad independiente de la gravedad del paciente pediátrico.

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre la sobrecarga de fluido (SF) y mortalidad en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). **Pacientes y Método:** Se realizó un estudio de tipo cohortes histórica. Se incluyeron pacientes pediátricos mayores de un mes y menores de 18 años que se encontraban hospitalizados en la UCIP por más de 48 horas durante el año 2016. Se registraron datos demográficos y clínicos. La SF se calculó como $[\text{Fluido ingresado (L)} - \text{Fluido eliminado (L)}] / \text{peso al ingreso (Kg)} \times 100$. Para análisis multivariado, se usó el modelo de regresión de Poisson. **Resultados:** Se incluyeron 171 pacientes. La mediana de edad fue de 31 meses (RIQ 8;84) y la mortalidad del 8,18%. La SF en la población sobreviviente fue de 7% y 11,5% en la población fallecida ($p < 0,05$). El análisis ajustado asoció la sobrecarga de fluidos con un mayor riesgo de mortalidad, con un Riesgo Relativo de 1,32 (1,24 -1,40), mientras que edad y valor de la escala de Glasgow se asociaron con menor riesgo. **Conclusión:** La sobrecarga de fluidos es un factor de riesgo independiente para mortalidad en la población de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Palabras clave:
Sobrecarga de Fluidos;
Reanimación;
Hemodinamia;
Mortalidad;
Unidad de Cuidados
Intensivos;
Pediatria

Abstract

Objective: To assess the association between fluid overload (FO) and other risk factors in the mortality of patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). **Patients and Method:** A historical cohort study was conducted. Pediatric patients older than one month and younger than 18 years who were hospitalized in the PICU for more than 48 hours during 2016 were included. Demographic and clinical data were recorded. FO was calculated as $[\text{Sum of daily (fluid in - fluid out)}/\text{weight at ICU admission}] \times 100$. Poisson regression analysis was performed to determine factors associated with mortality. **Results:** 171 patients were included. The median age was 31 months (RIQ 8; 84). Mortality was 8.18%. FO in the surviving population was 7% and 11.5% in the deceased patients ($p < 0.05$). The adjusted analysis identified FO as a major risk factor for mortality with a Relative Risk 1.32 (1.24 - 1.40); age and Glasgow Coma Scale were protective factors. **Conclusion:** Fluid overload is an independent risk factor for mortality in the analyzed PICU cohort.

Keywords:

Fluid Overload;
Resuscitation;
Hemodynamics;
Mortality;
Intensive Care Units;
Pediatrics

Introducción

La terapia de fluidos es la piedra angular de la reanimación en pacientes en condiciones críticas y es una de las estrategias más utilizadas en ellos^{1,2}. Los fluidos son un elemento primordial en el manejo hemodinámico y la administración del volumen adecuado mediante reposición temprana puede salvar vidas^{3,4}. Existen diversas guías y protocolos acerca de la administración de fluidos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) alrededor del mundo, los cuales brindan información y orientan al personal de salud sobre la manera de administrarlos en pacientes críticos^{5,6}. Sin embargo, la forma en la que estos se suministran varía ampliamente entre cada UCI e incluso dentro de las mismas, dependiendo - muchas veces - del criterio específico de cada profesional y disponibilidad, especialmente en situaciones con recursos limitados^{1,7,8}.

Más allá de la terapia con líquidos dirigida a la reanimación, los pacientes a menudo reciben cantidades variables de líquidos como parte de su manejo (nutrición, medicamentos y fluidos de mantenimiento). Todo ello, conlleva a una acumulación de fluidos que con frecuencia excede la eliminación de líquidos, ocasionando así un balance hídrico positivo^{9,10}. Estudios indican que existe una serie de complicaciones y repercusiones derivadas del exceso de volumen de fluido perfundido. Entre las principales se encuentran la insuficiencia cardíaca, el edema agudo de pulmón y el edema cerebral^{6,11-12}. Adicionalmente se ha encontrado evidencia que sugiere una asociación entre la sobrecarga de fluido y el aumento en la mortalidad de pacientes pediátricos en estado crítico^{2,11,13-14}.

No se sabe con certeza si la sobrecarga de fluido (SF) es causa directa de mortalidad o si más bien se encuentra asociada a factores que conlleven a ésta¹⁵. En general, estos mecanismos siguen siendo revisados y son poco conocidos en contextos clínicos, en los cuales

además de SF, existen otros factores como la presencia de comorbilidades¹⁵⁻¹⁶. En vista de estos antecedentes, nuestro objetivo fue determinar asociación entre SF y mortalidad en una cohorte de pacientes admitidos a una UCI Pediátrica (UCIP). Nosotros hipotizamos que la sobrecarga de fluido acumulado incrementaría la mortalidad en niños críticamente enfermos.

Pacientes y Método

El presente estudio fue una cohorte histórica. La población incluyó pacientes mayores de un mes y menores de 18 años admitidos por al menos 48 horas a la UCIP del Hospital de Emergencias Pediátricas entre el 01 de enero y 31 de diciembre del año 2016. Este establecimiento de salud es de categoría III, contando con subespecialidades pediátricas. La UCIP cuenta con dos salas pediátricas (ocho camas) y atiende pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos; siendo aproximadamente 300 pacientes los atendidos anualmente en el servicio. Las patologías más frecuentes son el traumatismo encéfalo craneano, neumonía, shock séptico y meningitis. Fueron excluidos aquellos con historia clínica incompleta. Estos fueron seguidos desde su ingreso al establecimiento hasta su alta o fallecimiento.

Para calcular el tamaño muestral se utilizó información del trabajo de Sutawan y colaboradores¹¹, en el cual se observó en los pacientes fallecidos una media de 7,9 (DE \pm 12,9) de sobrecarga de fluidos mientras que en aquellos que sobrevivieron se obtuvo una media de -1,4 (DE \pm 8,2). Se consideró un nivel de confianza de 99%, y una razón entre tamaños muestrales de 4 a 1. Se obtuvo un tamaño de muestra de 135 pacientes. Considerando un margen de error de 10% por motivo de historias clínicas perdidas o incompletas, se obtuvo finalmente como tamaño muestral 149 pacientes. El tipo de muestreo utilizado fue censo.

La sobrecarga de fluidos (SF) fue definida como^{17,11}:

[Fluido ingresado (L) - Fluido eliminado (considerando pérdidas insensibles calculadas) (L) / peso al ingreso (Kg) x 100] expresado en porcentaje.

En nuestra unidad se realiza un balance hídrico horario detallado registrado por el personal de enfermería. El aporte de fluidos es a criterio de médico tratante según patología y contexto del paciente, no se estableciéndose ningún protocolo de hidratación.

El médico a cargo realiza balances hídricos cada 6hr, 12hs y 24hs. Las pérdidas insensibles fueron calculadas en base a la edad de la siguiente forma: en menores de 1 año en un rango 24 a 33 ml/Kg/d según esté en ventilación mecánica o espontánea, mientras que en mayores de 1 año se estimó de 300 ml/m²/d a 400 ml/m²/d, respectivamente. No calculamos la sobrecarga de fluido máxima¹⁸.

La variable desenlace del estudio fue mortalidad en UCIP, definido como defunción del paciente durante los días de hospitalización dentro de la unidad registrado en la historia clínica. La variable sobrecarga de fluido se obtiene de la división entre el fluido acumulado (balance de fluido en un periodo de tiempo) y el peso al ingreso a la UCIP. [Fluido ingresado (L) - Fluido eliminado (L) / peso al ingreso (Kg) x 100] expresado en porcentaje^{2,10}. Un corte de $\geq 10\%$ fue utilizado en este trabajo, puesto que se ha asociado en investigaciones previas a mayor morbilidad: mayor índice de oxigenación (IO), mayor duración de la ventilación mecánica, lesión renal aguda (IRA) que requiere terapia de reemplazo renal (TRR), mayor estancia en UCIP y aumento de la mortalidad¹³.

Se utilizó Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) para estimar el riesgo de mortalidad². En cuanto a los valores de la gasometría arterial (PaO₂, FiO₂ y exceso de base) se obtuvieron de los datos de laboratorio de la primera hora desde el ingreso del paciente, consignados en la historia clínica. Referente a la variable soporte ventilatorio, se consideró positiva en caso de pacientes con intubación endotraqueal. El valor de escala de Glasgow se consideró de acuerdo con lo registrado en la historia clínica, no calculándose para los pacientes sedados. Por último, la variable bolo de fluidos se definió como la terapia de rescate utilizada para mejorar la volemia del paciente en corto plazo y se operativizó como la administración de cualquier bolo de fluido (cristaloide o coloide) en menos de dos horas.

Para la recolección de datos, se empleó una hoja de registro de datos, en la cual se consignaban todas las variables de nuestro estudio. Se completó la hoja de registro de manera sistemática y se elaboró una base de datos en el programa Microsoft® Office Excel 2013® (Microsoft Corporation-S). Se realizó control de calidad de los datos mediante doble digitación. El estudio

fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC).

Cada investigador verificó que la información obtenida esté completa y se importó al software estadístico STATA 13.0, el cual fue utilizado para el análisis de datos. En cuanto al análisis estadístico, para las variables numéricas se evaluó la normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk y se utilizó como medida de resumen de tendencia central la mediana; y el rango intercuartílico como medida de dispersión. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. En el análisis bivariado, para las variables numéricas se comprobaron los supuestos de homogeneidad de varianzas y normalidad con la prueba de Levene y Shapiro Wilk respectivamente. Para el análisis de las variables categóricas con variables numéricas se procedió a utilizar la prueba no paramétrica suma de Rangos de Wilcoxon. Se empleó el test de Fisher para la comparación de variables categóricas. Por último, para el análisis crudo y ajustado se utilizó el modelo de regresión de Poisson con varianza robusta; método aceptado para el análisis multivariado de variables dependientes dicotómicas¹⁹. Para el análisis ajustado se incluyeron variables confusoras que fueron consideradas al obtenerse un valor $p < 0,05$ en el análisis bivariado (riesgo de mortalidad por PIM2) o por relación fisiopatológica²⁰⁻²² obteniéndose el riesgo relativo (RR) de cada variable. No se incluyó la variable bolo de fluidos por tener colinealidad con la exposición; de igual manera se excluyó la variable ventilación mecánica, al estar ésta incluida en la escala PIM2. Para todas las pruebas se consideró un intervalo de confianza del 95% y un valor de $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

Se revisaron un total de 192 historias clínicas, de las cuales 21 estuvieron incompletas y fueron excluidas del estudio. Se analizaron finalmente 171 historias clínicas obteniéndose los siguientes resultados: en el periodo de estudio, 14 (8,18%) pacientes fallecieron durante su estancia en la UCIP y 7,1% presentaron sobrecarga de fluido. El 53,8% de la población fueron varones y se obtuvo una mediana de edad de 31 meses (8-84). La mediana de tiempo de estadía en UCIP de la población fue de 5 días (RIQ: 3-9) y 8 días de estancia desde el ingreso del paciente hasta el alta del establecimiento de salud (RIQ: 5-18). El resto de las características de la población de estudio se presentan en la tabla 1.

En el análisis bivariado se observó que los varones fallecieron más que las mujeres, al igual que aquellos pacientes a quienes se les administró un bolo de fluidos. El riesgo de mortalidad calculado por PIM2 fue 14 veces más elevado en la población fallecida. La mayo-

ría de los pacientes que sobrevivieron no presentaron shock. Entre los fallecidos, el tipo más prevalente fue el séptico y se observaron más casos que en el grupo de sobrevivientes. Así mismo, se observó que los diagnósticos más frecuentes en el grupo de los fallecidos fueron sepsis y trauma; de igual manera los traumatismos encabezaron la lista de patologías en la población de los sobrevivientes, seguido de la patología respiratoria (tabla 2).

En el análisis crudo, las variables con las que se encontró asociación fueron riesgo de mortalidad por PIM2 y valor de escala de Glasgow. Finalmente, en el análisis ajustado todas las variables presentaron asociación con la variable resultado ($p < 0,05$). La sobrecarga de fluidos y el PIM2 tiene mayor riesgo de mortalidad; mientras que la edad y valor de escala de Glasgow menor (tabla 3). Se obtuvo que por cada mes más de edad existe 9% menos riesgo de mortalidad. Por el contrario, se halló que por cada punto del PIM existe 15% más riesgo de mortalidad. Finalmente se observó que la sobrecarga de fluido aumentó 32% el riesgo de mortalidad.

Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio fue la asociación entre la sobrecarga de fluido y la mortalidad en pacientes pediátricos de la UCIP. Sutawan y cols realizaron un estudio similar cuyos resultados coinciden con los encontrados¹¹. De igual manera existen resultados semejantes en estudios realizados en poblaciones pediátricas con diversas comorbilidades; como injuria renal aguda, insuficiencia respiratoria aguda y pacientes con cirugía cardíaca²³⁻²⁶.

Como se mencionó previamente, no se conoce con seguridad si la sobrecarga de fluido es causa directa de mortalidad o si más bien se trata de un epifenómeno. Se ha planteado que la SF tiene efectos dañinos sobre el funcionamiento de muchos órganos; como, por ejemplo, aumento de la presión intraabdominal, edema miocárdico y pulmonar; motivo por el cual algunos proponen que por sí misma la SF puede llevar a disfunción orgánica, inflamación e hipoperfusión tisular. Todo esto debido a que el edema ocasionado en los órganos distorsiona la arquitectura de tejidos obstruyendo el flujo vascular y drenaje linfático afectando así la oxigenación y difusión de metabolitos, llevando a la falla orgánica. En general, estos mecanismos aún no han sido definidos por completo especialmente en el contexto de pacientes con comorbilidades importantes como inflamación sistémica, infección o daño renal^{15,27-28}.

Por otro lado, existen datos que difieren con los hallazgos descritos previamente. En un estudio de tipo

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Variable	n = 171 (%)
Edad (meses)*	31 [8;84]
Peso (Kg)*	13 [7,8;25]
Género	
Masculino	97 (56,7%)
Sobrecarga de fluido (%) *	7,1 [4,2;11]
Administración de bolo de fluidos	56 (32,7%)
Estancia en UCIP (días-numérica)*	5 [3;10]
Estancia en UCIP (días)	
> 5	93 (54,4%)
Estancia hospitalaria (días-numérica)	5 [8;19]
Estancia hospitalaria (días)	
≥ 8	98 (57,3%)
Ventilación mecánica	137 (80,1%)
Diagnóstico	
Sepsis	17 (9,9%)
Cardíaco	4 (2,4%)
Respiratorio	50 (29,2%)
Trauma	58 (33,9%)
Neurológico	31 (12,3%)
Intoxicación	4 (2,4%)
Otro	17 (9,9%)
Shock	
No	154 (90,1%)
Séptico	15 (8,7%)
Hipovolémico	2 (1,2%)
Escala de Glasgow	
< 8	4 (7,0%)

*Mediana y rango intercuartílico. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. PIM2: Pediatric Index of Mortality 2.

cohorte prospectivo realizado en 224 pacientes de la UCIP de un hospital en Alabama, EE. UU.; se halló que la SF era común en pacientes críticamente enfermos pero no fue un factor de riesgo independiente para mortalidad²⁹. Los resultados podrían diferir debido a las variables incluidas en el análisis multivariado como injuria renal aguda, uso de vasopresores y falla orgánica, las cuales no se utilizaron en nuestro estudio.

En nuestra población estudiada la edad fue un factor de riesgo independiente para mortalidad. Aunque existe algo de controversia en la literatura, la tendencia en la mayoría indica que los pacientes de menor edad tienen mayor riesgo. Pese a no existir un consenso de la razón de esta mayor mortalidad, se plantea que las lesiones descritas en pacientes de menor edad suelen ser más severas, condicionando un mayor riesgo de mortalidad³⁰⁻³².

Asimismo, encontramos relación entre mortalidad y parámetros clínicos como el tiempo de ventilación

Tabla 2. Análisis bivariado de Factores de riesgo para mortalidad

	Sobrevivientes (n = 157)	Fallecidos (n = 14)	p
	n (%)	n (%)	
Edad (meses)*	32 (9;84)	11 (4;72)	0,25
Peso (Kg)*	13(8,2;25)	9.6(4,5;22)	0,15
Género			0,28
Masculino	87 (55,4)	10 (71,4)	
Bolo de fluidos			< 0,05
Sí	43 (27,4)	13 (92,9)	
Riesgo mortalidad PIM 2 **	2,8 (0,9; 8,2)	25,1 (3,8; 55,8)	< 0,05
Sobrecarga de fluidos*	7,0 [4,0; 10,5]	11,5 [9,2; 13,9]	< 0,05
Sobrecarga de fluidos			0,01
> 10%	44 (28)	9 (64,3)	
Estancia hospitalaria (días)*	8 [6; 19]	3 [3; 18]	0,18
Estancia hospitalaria (días)			1,00
≥ 8	90 (57,3)	8 (57,1)	
Estancia en UCIP (días)*	5 [3; 10]	3 [3; 8]	0,55
Estancia en UCIP (días)			1,00
≥ 5	85 (54,1)	8 (57,1)	
Soporte Ventilatorio			0,07
Sí	123 (78,3)	14 (100)	
Tiempo con Soporte Ventilatorio (días)*	4 [2; 7]	3 [3; 8]	0,51
Tiempo con Soporte Ventilatorio (días)			0,04
≥ 3	72 (57,6)	12 (85,7)	
Tipo de diagnóstico			0,13
Sepsis	13 (76,5)	4 (23,5)	
Cardíaco	4 (100)	0 (0)	
Respiratorio	48 (96)	2 (4)	
Trauma	55 (94,8)	3 (5,2)	
Neurológico	19 (90,5)	2 (9,5)	
Intoxicación	4 (100)	0 (0)	
Otro	14 (82,4)	3 (17,6)	
Shock			< 0,05
No	148 (96,1)	6 (3,9)	
Séptico	7 (46,7)	8 (53,3)	
Hipovolémico	2 (100)	0 (0)	
Escala de Glasgow			< 0,05
< 8	2 (3,6)	2 (100)	

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Variables analizadas con Test de Fisher de no indicarse lo contrario. *Variable analizada con test de U de Mann Whitney, datos presentados como mediana y rango intercuartílico.

Tabla 3. Análisis multivariado de Factores de riesgo para mortalidad

	Análisis Crudo RR (95% IC)	Análisis Ajustado RR (95% IC)
Sobrecarga de fluido (%)	1,00 (0,99;1,00)	1,32 (1,24;1,40)
Edad (meses)	0,99 (0,98;1,00)	0,91 (0,90;0,91)
Riesgo de mortalidad por PIM2 (%)	1,04 (1,03;1,06)	1,16 (1,14;1,18)
Escala de Glasgow (puntaje)	0,47 (0,36;0,61)	0,08 (0,08;0,09)

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Análisis multivariado de mortalidad ajustado por todas las variables. (RR, Riesgo relativo; 95% IC, intervalo de confianza del 95%)

mecánica³³, el uso de bolo de fluidos y valor de escala de Glasgow. Yousefzadeh-Chabok y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en población similar a la de la presente investigación y encontraron que a menor valor en escala de Glasgow se presentó mayor mortalidad, coincidiendo con nuestro estudio. Esto debido a que dicha escala valora 3 aspectos conductuales (respuesta motora, respuesta verbal y la apertura ocular) los cuales combinados determinan la severidad del daño cerebral y por tanto cuanto menor resultado se obtenga peor será el desenlace²⁰. La presencia de ventilación mecánica se halló como factor de riesgo significativo; sin embargo, en el presente estudio no se analizó dicho parámetro en el análisis univariado ni bivariado por estar incluido en la escala de riesgo de mortalidad PIM2. Este último, se halló relacionado con la mortalidad. Nuestros datos mostraron que por cada punto adicional en el score existe 16% más riesgo de mortalidad, esta información será útil para incentivar a los médicos a aplicar dicha escala con mayor frecuencia; lo cual permitiría una evaluación más objetiva para la toma de decisiones clínicas¹⁸.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, este estudio recopiló datos de un solo centro; sin embargo, la muestra representa bien a la población general puesto que este es un centro pediátrico especializado que recibe pacientes críticos de diferentes ciudades del país. De igual manera, la definición de sobrecarga de fluidos utilizada no es una medida exacta, pues se sabe que ésta debería incluir el peso diario del paciente para una determinación más precisa; pero esta es una medida poco práctica ya que determinar el peso en pacientes en condiciones críticas resulta muy difícil debido a la inestabilidad y al tratamiento de soporte que reciben, además de no contar con balanzas accesibles en todos los servicios. Esta observación ha sido analizada por algunos autores, quienes han determinado que los resultados utilizando o no el peso diario son bastante similares^{2,34}. Por dicho motivo la definición de SF basada en balance hídrico es una medida aceptada y utilizada frecuentemente en el mundo en pacientes críticos para el cálculo de SF. Otra limitante es las pérdidas insensibles, que fueron calculadas, siendo este un método inexacto y con riesgo de errores.

A pesar de estas limitaciones, este estudio encontró como principal hallazgo que los niños gravemente enfermos que presentan sobrecarga de fluidos presentan mayor riesgo de muerte. Serán necesarios estudios multicéntricos para corroborar estos resultados y para determinar estrategias que busquen evitar sobrecarga de fluidos durante la estadía en UCIP, como restricción de fluidos de mantención calculados al 50% de los requerimientos basales según la fórmula de Holliday-Segar asegurando una carga de glucosa suficiente para normoglicemia, preparación de infusiones continuas de drogas en el mínimo volumen de dilución recomendado, uso de marcadores dinámicos de precarga (invasivos o no invasivos) para decidir la administración de bolos de fluidos endovenosos y titulación drogas vasoactivas, uso precoz de diuréticos cuando hipovolemia haya sido descartada, las metas de resucitación alcanzadas y la diuresis sea menor a 0,5 ml/kg/hr, e inicio precoz de alimentación enteral³³.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
- Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, et al. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(3):257-68.
- Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, et al. Cristaloideos y coloides en la reanimación del paciente crítico. *Med Intensiva.* 2015;39(5):303-15.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(9):884-90.
- Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, et al. Summary of the British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. *GIFTASUP. Journal of the Intensive Care Society.* 2009;10(1):13-5.

6. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, et al. SFAR/SRLF workgroup. Hemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care*. 2006;10(4):311.
7. Wooldridge G, O'Brien N, Muttalib F, et al. Challenges of implementing the Paediatric Surviving Sepsis Campaign International Guidelines 2020 in resource-limited settings: A real-world view beyond the academia. *Andes pediatri*. 2021;92(6):954-62
8. Cruces P. Sepsis desde la perspectiva de países de medianos y bajos ingresos. *Andes pediatri*. 2021;92(6):829-30
9. Abulebda K, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, et al. Post-ICU admission fluid balance and pediatric septic shock outcomes: a risk-stratified analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):397-403.
10. Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, et al. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case-control study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1445-53.
11. Sutawan I, Kanya Wati D, Suparyatha I. Association of fluid overload with mortality in pediatric intensive care unit. *Crit Care Shock*. 2016;19(1):8-13.
12. Flori HR, Church G, Liu KD, et al. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:854142.
13. Ketharanathan N, McCulloch M, Wilson C, et al. Fluid Overload in a South African Pediatric Intensive Care Unit. *J Trop Pediatr*. 2014;60(6):428-33.
14. Sankar J, Singh A, Sankar MJ, et al. Pediatric Index of Mortality and PIM2 scores have good calibration in a large cohort of children from a developing country. *Biomed Res Int*. 2014;2014:907871.
15. Butcher BW, Liu KD. Fluid Overload in AKI - Epiphenomenon or Putative Effect on Mortality? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(6):593-8.
16. Arikan A, Zappitelli M, Goldstein SL, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatric Care Med*. 2012;13(3):253-8.
17. Sánchez Torres DF, Tlacuilo Morales A, Arias González A. Sobrecarga de fluidos en pacientes hospitalizados en una institución de segundo nivel en México. *Rev CONAMED* 2020;25(3):107-14.
18. Díaz F, Benfield M, Brown L, et al. Fluid overload and outcomes in critically ill children: A single center prospective cohort study. *J Crit Care*. 2017;39:209-13.
19. Lee J, Tan CS, Chia KS. A practical guide for multivariate analysis of dichotomous outcomes. *Ann Acad Med Singap*. 2009;38(8):714-9.
20. Gandhi J, Sangareddi S, Varadarajan P, et al. Pediatric index of mortality 2 score as an outcome predictor in pediatric Intensive Care Unit in India. *Medicine Indian J Crit Care Med*. 2013;17(5):288-91.
21. Yousefzadeh-Chabok S, Kazemnejad-Leili E, Kouchakinejad-Eramsadati L, et al. Comparing Pediatric Trauma, Glasgow Coma Scale and Injury Severity scores for mortality prediction in traumatic children. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016;22(4):328-32.
22. Cicero MX, Cross KP. Predictive Value of Initial Glasgow Coma Scale Score in Pediatric Trauma Patients. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(1):43-8.
23. Valentine SL, Sapru A, Higginson RA, et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator's (PALISI) Network, Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Research Network (ARDSNet). Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2883-9.
24. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, et al. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):44-9.
25. Seguin J, Albright B, Vertullo L, et al. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2591-9.
26. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(2):131-8.
27. Reyes-Bahamonde J, Raimann JG, Thijssen S, et al. Fluid overload and inflammation - a vicious cycle. *Semin Dial*. 2013;26(1):31-5.
28. Li Y, Wang J, Bai Z, et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. *Eur J Pediatr*. 2016;175(1):39-48.
29. Sinitzky L, Walls D, Nadel S, et al. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):205-9.
30. Morrison WE, Arbelaez JJ, Fackler JC, et al. Gender and age effects on outcome after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(2):145-51.
31. Naghib S, Van der Starre C, Gischler S, et al. Mortality in very long-stay pediatric intensive care unit patients and incidence of withdrawal of treatment. *Intensive Care Med*. 2010; 36(1):131-6.
32. Nupen T, Argent A, Morrow B. Characteristics and Outcome of Long-Stay Patients in a Paediatric Intensive Care Unit in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*. 2016;107(1):70-5.
33. Díaz F, Nuñez MJ, Pino P, et al. Implementation of preemptive fluid strategy as a bundle to prevent fluid overload in children with acute respiratory distress syndrome and sepsis *BMC Pediatr*. 2018;18(1):207.
34. Lombel RM, Kommareddi M, Mottes T, et al. Implications of different fluid overload definitions in pediatric stem cell transplant patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):663-9.