

Balance de fluidos y duración de la ventilación mecánica en niños internados en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

Fluid balance and length of mechanical ventilation in children admitted to a single Pediatric Intensive Care Unit

Dra. Solange Vidal^a, Dr. Augusto Pérez^a y Dr. Pablo Eulmesekian^a

RESUMEN

Introducción. Se han descrito asociaciones entre balance de fluido acumulado y mayor estadía en asistencia respiratoria mecánica en adultos. El objetivo fue evaluar si el balance de las primeras 48 horas de iniciada la asistencia respiratoria mecánica se asociaba a su prolongación en niños internados en Terapia Intensiva Pediátrica (UCIP).

Métodos. Cohorte retrospectiva de pacientes de la UCIP del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre el 1/1/2010 y el 30/6/2012. El balance se calculó en porcentaje del peso corporal; ventilación mecánica prolongada se definió como ≥ 7 días y se registraron confundidores. Se realizó un análisis univariado y multivariado.

Resultados. 249 pacientes permanecieron ventilados más de 48 horas; se incluyeron 163. El balance de las primeras 48 horas en ventilación mecánica fue $5,7\% \pm 5,86$; 82 pacientes (50,3%) permanecieron más de 7 días con respirador. La edad < 4 años (OR 3,21; IC 95% 1,38-7,48; $p 0,007$), enfermedad respiratoria (OR 4,94; IC 95% 1,51-16,10; $p 0,008$), shock séptico (OR 4,66; IC 95% 1,10-19,65; $p 0,036$), puntaje de disfunción orgánica (PELOD) > 10 (OR 2,44; IC 95% 1,23-4,85; $p 0,011$) y balance positivo $> 13\%$ (OR 4,02; IC 95% 1,08-15,02; $p 0,038$) se asociaron a ventilación mecánica prolongada. El modelo multivariado mostró para PELOD > 10 un OR 2,58; IC 95%: 1,17-5,58; $p 0,018$, y para balance positivo $> 13\%$ un OR 3,7; IC 95%: 0,91-14,94; $p 0,066$.

Conclusiones. En relación a ventilación mecánica prolongada, el modelo multivariado mostró una asociación independiente con disfunción de órganos (PELOD > 10) y una tendencia hacia la asociación con balance positivo $> 13\%$.

Palabras clave: balance de fluidos, ventilación mecánica, niños, unidades de terapia intensiva pediátrica.

genéricamente como lesión pulmonar asociada a ventilación¹ y fueron el fundamento de las estrategias de ventilación con protección pulmonar, las cuales demostraron disminuir de modo significativo la mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.^{2,3}

Otra forma de disminuir el riesgo de daño asociado a ARM es reducir el tiempo de exposición. Diferentes estrategias se han estudiado con este objetivo, y, a pesar de que sus resultados no son concluyentes, se utilizan en diferentes unidades protocolos de retiro del respirador, suspensión diaria de los sedantes y pruebas de respiración espontánea.⁴⁻⁸ Otra variable relacionada con el tiempo de exposición a la ventilación mecánica es el balance de fluidos.

En adultos, se demostró que el balance acumulado de los primeros 3-7 días se asociaba a más días de ARM en pacientes con lesión pulmonar aguda^{9,10} y también a mayor mortalidad en pacientes con sepsis^{11,12} y con síndrome de dificultad respiratoria aguda.¹³

En niños, se mostró que el balance acumulado de las primeras 72 horas se asociaba a más días de ARM en pacientes con lesión pulmonar aguda^{14,15} y en aquellos en posoperatorio de cirugía cardiovascular.¹⁶ También se evidenció que un balance acumulado mayor del 15% del peso corporal se asociaba a un deterioro en la oxigenación y prolongación de ARM.¹⁷

Lo que este estudio intenta comprobar es si la asociación entre

a. Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Pablo Eulmesekian,
pablo.eulmesekian@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-11-2015
Aceptado: 11-3-2016

INTRODUCCIÓN

La asistencia respiratoria mecánica (ARM) es un método de soporte vital utilizado con frecuencia que, a pesar de sus beneficios, puede provocar daños. Las consecuencias no deseadas de la ARM se conocen

balance de fluidos y prolongación de ARM se puede establecer con datos correspondientes a las primeras 48 horas de comenzada la ventilación mecánica y no se limita a un subgrupo de pacientes.

Por lo tanto, el objetivo principal es evaluar si el balance de fluidos de las primeras 48 horas de iniciada la ARM se asocia a más días de respirador en una población general de pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). El objetivo secundario es evaluar si existen otras variables –edad, sexo, motivo de inicio de ARM, puntajes del índice pediátrico de mortalidad 2 (*Pediatric Index of Mortality 2*; PIM2, por sus siglas en inglés), puntaje de disfunción orgánica (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*; PELOD, por sus siglas en inglés), falla respiratoria hipoxémica y falla cardiovascular– asociadas al mismo evento.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Ámbito

La UCIP del HIBA es una unidad multidisciplinaria de 18 camas inserta en un hospital general universitario. En ella, se internan 700-750 niños por año; 25%-30% recibe ARM y se manejan diversos tipos de patologías, como trasplantes, posoperatorios de cirugías complejas, pacientes oncológicos y patología prevalente.

Diseño

Cohorte retrospectiva.

Período de estudio

Del 1 de enero de 2010 al 30 de junio de 2012.

Población

Criterios de inclusión: permanencia con ARM más de 48 horas y edad menor de 18 años.

Criterios de exclusión: pacientes que recibieron terapias de reemplazo de la función renal, quemados, ARM domiciliaria, ARM antes del ingreso a la UCIP, lactantes menores de 30 días de vida y pacientes en cuyos documentos fuente había datos faltantes.

Instrumentos para la recolección de datos

Como fuente de datos, se utilizaron la historia clínica informatizada y una base administrativa en la que se registraron días de internación y de permanencia con ARM.

Para la recolección de datos de los pacientes incluidos, se utilizó un formulario diseñado especialmente para este estudio.

Operacionalización de variables

Balance de fluidos

Se calcula mediante la diferencia entre el total de fluidos administrados y la suma de todas las pérdidas durante las primeras 48 horas de iniciada la ARM. Se expresa en porcentaje del peso corporal del paciente según la siguiente fórmula:^{17,18}

$$(\text{ingreso de fluidos} - \text{egreso de fluidos}) / \text{peso corporal} \times 100.$$

Para el cálculo del balance, se toma el peso del paciente al ingresar y no se consideran las pérdidas insensibles, pues, en todos los pacientes ventilados, se usan sistemas de humidificación y calentamiento activos.^{17,18}

Ventilación mecánica prolongada

En la bibliografía, existe variabilidad para definir ventilación mecánica prolongada (VMP): ≥ 48 horas,¹⁹ ≥ 96 horas,²⁰ ≥ 7 días,^{21,22} y ≥ 21 días.²³

En este estudio, consideramos VMP al período de ARM igual a 7 días o mayor.^{21,22}

Fluidos administrados

El volumen de líquidos calculado mediante la fórmula de Holliday se denomina 100% y, en referencia a este valor, se reporta el volumen de fluidos administrados.²⁴

Motivo de inicio de asistencia respiratoria mecánica

Reportado en forma de categorías diagnósticas: enfermedad neurológica, cardiovascular, respiratoria, hepatológica, sepsis y otras.

Pediatric Index of Mortality 2 (PIM 2)

Puntaje que estima el riesgo de mortalidad en Terapia Intensiva con información obtenida al ingresar a la UCIP²⁵ y que ha sido validado en nuestro medio.²⁶

Puntaje de disfunción orgánica, Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)

Este puntaje asigna valores a cada órgano que falla de acuerdo con la gravedad y luego se resume en un puntaje correspondiente a la suma de puntajes individuales.²⁷ Fue validado en Europa y Canadá²⁸ y en nuestro medio.²⁹

Falla respiratoria hipoxémica

Definida como $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 200$ en ausencia de cardiopatía cianótica o disfunción ventricular izquierda.³⁰⁻³³

Falla cardiovascular

Definida como hipotensión arterial (< percentilo 5 para la edad) o necesidad de drogas vasoactivas (dopamina, epinefrina, norepinefrina en cualquier dosis).^{30,31}

Otras variables

Edad, sexo, peso, enfermedad de base, ARM como parte del manejo posquirúrgico, PaO₂/FIO₂, días de internación y mortalidad en la UCIP.

Análisis estadístico

Se analizaron las características y la distribución de las variables y se utilizaron medias y desvíos estándar, medianas y rangos intercuartiles o proporciones.

Se realizó un análisis univariado entre cada variable independiente y la variable dependiente VMP. Las variables dicotómicas se introdujeron de la misma manera; las categóricas se transformaron en *dummies* y las continuas se transformaron en dicotómicas. Para esto, se investigó la frecuencia de VMP en sus quintiles, se analizaron puntos de corte en la curva ROC y, en algunas variables (PIM2, PELOD), se definió clínicamente.

Las variables con $p < 0,20$ se introdujeron en forma manual en el modelo multivariado. Permanecieron aquellas variables que mejoraron su capacidad predictiva, tuvieron una asociación significativa con el evento o se consideraron clínicamente relevantes. La relación entre variables independientes y número de eventos fue de 1 a 10.

En el modelo final, se evaluaron calibración y discriminación. La primera, mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow en decilos de riesgo, y la segunda, mediante el área bajo la curva ROC. Se consideran adecuadas una calibración global con $p > 0,05$ y una discriminación con un área bajo la curva ROC $> 0,7$.³⁴

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 9, Statacorp, Texas.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos del HIBA. Por las características de su diseño, se definió que no era necesario obtener el consentimiento informado. Los datos fueron tratados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales (Ley Nacional N° 25326).

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se internaron en la UCIP 1655 pacientes; 249 permanecieron con ARM por más de 48 horas y 163 se incluyeron (Figura 1).

Las características de la población se resumen en la Tabla 1. Esta población tuvo una mediana (25-75) de edad de 1,2 (0,4-3,3) años; recibió, en las primeras 48 horas de ARM, una media (\pm DE) de 123,2% (\pm 40,11) de fluidos; y tuvo una media (\pm DE) de balance de 5,7% (\pm 5,86) del peso. Un 50,3% permaneció más de 7 días con ARM.

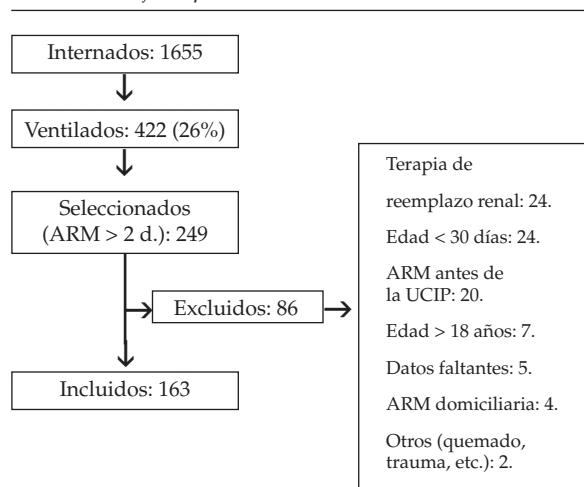
El análisis univariado mostró que edad menor de 4 años (OR 3,21; IC 95%: 1,38-7,48), enfermedad respiratoria (OR 4,94; IC 95%: 1,51-16,10), shock séptico (OR 4,66; IC 95%: 1,10-19,65), PELOD > 10 (OR 2,44; IC 95%: 1,23-4,85) y balance positivo $> 13\%$ del peso corporal (OR 4,02; IC 95%: 1,08-15,02) se asociaron a VMP (Tabla 2).

El análisis multivariado mostró que PELOD > 10 (OR 2,58; IC 95%: 1,17-5,58) permaneció independientemente asociado al evento y la variable de interés; balance positivo $> 13\%$ presentó una tendencia a la asociación con VMP (OR 3,7; IC 95%: 0,91-14,94) (Tabla 3).

La calibración del modelo fue adecuada. La prueba de Hosmer-Lemeshow arrojó un valor de $p > 0,05$ ($p = 0,3648$) y el número de eventos observados y estimados por el modelo en cada decilo de riesgo se resume en la Tabla 4.

La discriminación del modelo estimada mediante área bajo la curva ROC fue de 0,73 (IC 95%: 0,65-0,80).

FIGURA 1. Flujo de pacientes



ARM: asistencia respiratoria mecánica.

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

DISCUSIÓN

El estudio demuestra, mediante el análisis univariado, que, en una población general de pacientes internados en la UCIP del HIBA, en las primeras 48 horas de ARM, 5 variables se asocian en forma estadísticamente significativa a VMP: edad < 4 años, enfermedad respiratoria y sepsis como motivo de inicio de ARM, disfunción de órganos definida como PELOD > 10 y balance positivo > 13% del peso.

El análisis multivariado refleja que solo una de estas variables permanece asociada en forma independiente a VMP, PELOD > 10. La variable de interés, balance positivo > 13%, permanece cercana a alcanzar significancia estadística, con un OR de 3,7, una $p=0,066$ y un amplio IC 95% (0,91-14,94).

Estos resultados se interpretan como una tendencia a que el balance de fluidos de las primeras 48 horas de comenzada la ARM se asocie a más días de ventilación mecánica. El valor de p y el amplio IC podrían indicar que no se alcanza significancia estadística, dado que

TABLA 1. Características de la población estudiada: $n=163$

| Variable | Medida de resumen |
|---|----------------------|
| Edad en años, mediana (25-75) | 1,2 (0,4-3,3) |
| Peso en kg, mediana (25-75) | 8,8 (5,5-13) |
| Sexo, varones, n (%) | 86 (52,7) |
| Enfermedad de base, n (%) | 146 (89,6) |
| Motivo de inicio de ARM | |
| Respiratorio, n (%) | 47 (28,83) |
| Cardiovascular, n (%) | 45 (27,61) |
| Neurológico, n (%) | 19 (11,66) |
| Hepatológico, n (%) | 19 (11,66) |
| Shock séptico, n (%) | 16 (9,82) |
| Otros, n (%) | 17 (10,43) |
| PIM2, media (\pm DE) | 6,74 (\pm 13,12) |
| PELOD, mediana (25-75) | 12 (2-12) |
| ARM posquirúrgica, n (%) | 70 (42,9) |
| PaO ₂ /FIO ₂ , media (\pm DE) | 178,6 (\pm 94,85) |
| Falla respiratoria hipoxémica, n (%) | 103 (63,1) |
| Falla cardiovascular, n (%) | 104 (63,8) |
| Días de ARM, mediana (25-75) | 8 (5-16) |
| Días de internación, mediana (25-75) | 18 (11-31) |
| Fluidos las primeras 48 h con ARM en % de NB, media (\pm DE) | 123,2 (\pm 40,11) |
| Balance las primeras 48 h con ARM en % de peso, media (\pm DE) | 5,7 (\pm 5,86) |
| ARM prolongada, n (%) | 82 (50,3) |
| Mortalidad, n (%) | 16 (9,8) |

ARM: asistencia respiratoria mecánica; NB: necesidades basales; PIM2: índice pediátrico de mortalidad 2; PELOD: puntaje de disfunción orgánica; DE: desvío estándar.

existe un escaso número de pacientes con balance positivo mayor del 13% del peso ($n=16$). El punto de corte de la variable balance para tratarla en forma dicotómica surgió del análisis de la frecuencia de VMP en los quintiles de la variable y del análisis de la curva ROC.

Arikan estudió la asociación entre balance y duración de la ventilación mecánica en una cohorte retrospectiva de 80 pacientes pediátricos que permanecieron con ARM más de 24 horas. En esta población, demostró que quienes tuvieron un balance positivo mayor del 15% del peso

TABLA 2. Análisis univariado: variable dependiente ventilación mecánica prolongada ($n=163$; eventos: 82)

| Variable | OR | P | IC 95% |
|------------------------------------|------|-------|------------|
| Edad < 4 años | 3,21 | 0,007 | 1,38-7,48 |
| Sexo masculino | 1,18 | 0,586 | 0,64-2,19 |
| Motivo de inicio de ARM | | | |
| Cardiovascular | 2,92 | 0,074 | 0,90-9,49 |
| Respiratorio | 4,94 | 0,008 | 1,51-16,10 |
| Hepatológico | 2,03 | 0,308 | 0,51-7,99 |
| Otros | 1,52 | 0,560 | 0,36-6,35 |
| Shock séptico | 4,66 | 0,036 | 1,10-19,65 |
| PIM2 > 5 | 0,82 | 0,573 | 0,42-1,61 |
| PELOD > 10 | 2,44 | 0,011 | 1,23-4,85 |
| ARM poscirugía | 0,59 | 0,100 | 0,31-1,10 |
| Falla respiratoria hipoxémica | 1,01 | 0,952 | 0,53-1,92 |
| PaO ₂ /FIO ₂ | 0,99 | 0,175 | 0,99-1,00 |
| Falla cardiovascular | 1,48 | 0,231 | 0,77-2,81 |
| Fluidos > 160 NB | 1,44 | 0,351 | 0,66-3,12 |
| Balance positivo > 13% peso | 4,02 | 0,038 | 1,08-15,02 |

ARM: asistencia respiratoria mecánica; NB: necesidades basales; VMP: ventilación mecánica prolongada; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; PIM2: índice pediátrico de mortalidad 2; PELOD: puntaje de disfunción orgánica.

TABLA 3. Análisis multivariado: variable dependiente ventilación mecánica prolongada ($n=163$; eventos: 82)

| Variable | OR | P | IC 95% |
|-------------------------|------|-------|------------|
| Bal. pos. > 13% | 3,70 | 0,066 | 0,91-14,94 |
| Edad < 4 años | 2,30 | 0,088 | 0,88-6,04 |
| Motivo de inicio de ARM | | | |
| Cardiovascular | 1,39 | 0,615 | 0,37-5,18 |
| Respiratorio | 3,03 | 0,097 | 0,81-11,23 |
| Hepatológico | 2,01 | 0,380 | 0,42-9,46 |
| Otros | 0,92 | 0,918 | 0,19-4,42 |
| Shock séptico | 3,44 | 0,116 | 0,73-16,10 |
| PIM2 > 5 | 0,68 | 0,365 | 0,30-1,55 |
| PELOD > 10 | 2,58 | 0,018 | 1,17-5,68 |

VMP: ventilación mecánica prolongada; ARM: asistencia respiratoria mecánica; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; PIM2: índice pediátrico de mortalidad 2; PELOD: puntaje de disfunción orgánica.

permanecieron más tiempo con respirador. Este umbral es similar al punto de corte elegido en este estudio para tratar en forma dicotómica la variable balance.¹⁷

Otros estudios pediátricos reportaron asociaciones entre balance y duración de ARM. El balance acumulado de fluidos a las 72 horas del diagnóstico de lesión pulmonar aguda se asoció a mayor mortalidad en el estudio de Flori¹⁴ y a menor número de días libres de respirador.¹⁵ El trabajo actual es consistente con estos reportes. El análisis univariado muestra la existencia de una asociación entre balance y VMP, y, a diferencia de los anteriores, la extiende a las primeras 48 horas de iniciada la ARM y no la limita a la población de pacientes con lesión pulmonar aguda.

No obstante, el modelo multivariado mostró que solo la variable disfunción de órganos (PELOD > 10) permanecía asociada en forma independiente con VMP y que la variable en estudio solo mostraba una tendencia hacia la asociación con el evento.

Para estos hallazgos, se proponen dos explicaciones.

La primera es que, en verdad, existe una asociación entre balance y VMP, independientemente de las demás variables ingresadas al modelo, pero esta no alcanza significancia estadística, dado el escaso número de pacientes con un balance positivo > 13% (n= 16). Siguiendo este pensamiento, sería razonable considerar que, controlando el balance mediante diuréticos o técnicas de hemofiltración, se podría disminuir el tiempo de exposición a ARM.

La segunda es que no existe una verdadera asociación entre balance y VMP, sino que la única variable asociada en forma independiente a VMP es disfunción de órganos (PELOD > 10). La tendencia observada entre balance y VMP podría corresponder a cierto grado de colinealidad entre balance y PELOD. De este modo, la variable balance podría considerarse un subrogante de disfunción de órganos y gravedad de enfermedad. Este razonamiento tiene plausibilidad biológica, ya que quienes se encuentran más gravemente enfermos tienen mayor probabilidad de permanecer con ARM y suelen recibir mayor cantidad de fluidos y tener más dificultades para su eliminación.

La mejor manera de aclarar esta incertidumbre sería la realización de un estudio clínico aleatorizado en el cual se compararan diferentes estrategias de manejo de fluidos en diferentes grupos de pacientes pediátricos ventilados, similares en cuanto al manejo de la ARM y la gravedad de su condición clínica.

En este estudio, se reconocen limitaciones. Su carácter retrospectivo impide garantizar que las estrategias de administración de fluidos y de manejo de ARM hayan sido similares en la población estudiada; su realización solo en una UCIP determina que sus hallazgos podrían no ser generalizables a otras unidades; la existencia de potenciales confundidores no estudiados o no conocidos que eventualmente modificarán la fuerza de asociación entre la variable en estudio y el evento; el escaso número de pacientes con balance positivo > 13% del peso (n = 16), lo cual explicaría el valor cercano a la significancia estadística obtenido en el modelo multivariado; y, finalmente, la no consideración de las pérdidas insensibles para el cálculo del balance, dado que se consideran mínimas cuando los pacientes se encuentran en un ambiente con temperatura controlada y son ventilados con sistemas de humidificación activos.

CONCLUSIÓN

En las primeras 48 horas de iniciada la ARM, en una población general de pacientes internados en la UCIP del HIBA, el modelo multivariado demostró una tendencia hacia la asociación entre la variable en estudio balance positivo > 13% y VMP y, al mismo tiempo, una asociación independiente entre disfunción de órganos evaluada mediante puntaje PELOD y permanencia con respirador por más de 7 días. ■

TABLA 4. Eventos observados y estimados en decilos de riesgo (Hosmer-Lemeshow)

| Decilo | P estimada | VMP | | NO VMP | | Total |
|--------|---------------|------------|-----------|------------|-----------|-------|
| | | Observados | Estimados | Observados | Estimados | |
| 1 | 0,2375 | 2 | 3 | 15 | 14 | 17 |
| 2 | 0,3171 | 7 | 4,9 | 10 | 12,1 | 17 |
| 3 | 0,3748 | 5 | 5,1 | 10 | 9,9 | 15 |
| 4 | 0,4669 | 8 | 7,5 | 9 | 9,5 | 17 |
| 5 | 0,5384 | 5 | 8,6 | 12 | 8,4 | 17 |
| 6 | 0,5506 | 17 | 17 | 14 | 14 | 31 |
| 7 | 0,6322 | 0 | 0,6 | 1 | 0,4 | 1 |
| 9 | 0,7264 | 25 | 22,3 | 7 | 9,7 | 32 |
| 10 | 0,9076 | 13 | 12,9 | 3 | 3,1 | 16 |

VMP: ventilación mecánica prolongada.

REFERENCIAS

- Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369(22):2126-36.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-54.
- Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):131-5.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-7.
- Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, Barbas CS, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011;39(11):2526-33.
- Ferguson LP, Walsh BK, Munhall D, Arnold JH. A spontaneous breathing trial with pressure support overestimates readiness for extubation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(6):e330-5.
- Blackwood B, Murray M, Chisakuta A, Cardwell CR, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in critically ill paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009082.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two chest fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564-75.
- Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC Jr, et al. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):725-35.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
- Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39(2):259-65.
- Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128(5):3098-108.
- Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin, 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.
- Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, Spinella PC, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012;40(10):2883-9.
- Seguin J, Albright B, Vertullo L, Lai P, et al. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit Care Med* 2014;42(12):2591-9.
- Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(3):253-8.
- Goldstein SL, Currier H, Graf JM, Cosio CC, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001;107(6):1309-12.
- Chelluri L, Im KA, Belle SH, Schulz R, et al. Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32(1):61-9.
- Zilberberg MD, Kramer AA, Higgins TL, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation: implications for hospital benchmarking. *Chest* 2009;135(5):1157-62.
- Polito A, Paterno E, Costello JM, Salvin JW, et al. Perioperative factors associated with prolonged mechanical ventilation after complex congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(3):e122-6.
- Cox CE, Carson SS, Govers JA, Chelluri L, et al. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007;35(8):1918-27.
- Traiber C, Piva JP, Fritsher CC, Garcia PC, et al. Profile and consequences of children requiring prolonged mechanical ventilation in three Brazilian pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(3):375-80.
- Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19(5):823-32.
- Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29(2):278-85.
- Eulmesekian PG, Pérez A, Minces PG, Ferrero H. Validation of Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit of Argentina. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):54-7.
- Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making* 1999;19(4):399-410.
- Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362(9379):192-7.
- Garcia PC, Eulmesekian P, Branco RG, Perez A, et al. External validation of the paediatric logistic organ dysfunction score. *Intensive Care Med* 2010;36(1):116-22.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.
- Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, et al. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(5):562-70.
- Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG. The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(1):11-5.
- Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):206-11.
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. New Jersey: Wiley; 2013.