

# Índice de sobrecarga hídrica en niños con sepsis severa y shock séptico

Fluid overload index in children with severe sepsis and septic shock

Raul Copana Olmos<sup>1a</sup>, Willmer Diaz Villalobos<sup>2a</sup>

## Resumen

La fluidoterapia es un pilar del tratamiento del shock séptico, el acúmulo de un balance hídrico  $\geq$  al 10% del peso se asocia con malos resultados hospitalarios. **Objetivo:** el presente estudio pretende determinar el Índice de Sobrecarga Hídrica (ISCH  $>$  10%) en pacientes con shock séptico, y sus principales asociaciones en función de mortalidad y morbilidad. **Métodos:** se realizó un estudio de tipo observacional y descriptivo, en 49 niños internados con shock séptico en la UTIP del HNMAV; se dividieron los pacientes en dos grupos según el ISCH  $>$  al 10% (22 pacientes) y  $<$  10% (18 pacientes), para su análisis descriptivo se incluyó comparación de medias y cálculo del OR. **Resultados:** respecto a los requerimientos hídricos observamos que el grupo con ISCH  $>$  10% una media de 5681ml; mientras en el grupo con ISCH  $<$  10% la media fue de 3297,8ml ( $p=0,19$ ), mostrando mayor sobrecarga con la administración de coloides y hemoderivados ( $p=0,02$ ;  $p=0,004$ ). Respecto a los resultados hospitalarios, se encontró morbilidad asociada al ISCH  $>$  10% (disfunción respiratoria, requerimiento de vasopresores y terapia de remplazo renal). Los días de hospitalización y en UTIP no fueron diferentes en los grupos ( $p=0,6$ ), pero hubo mayor mortalidad de pacientes con ISCH  $>$  10% ( $p=0,01$ ; OR:5,57 IC95% 1,4-21,8). **Conclusiones:** la administración de líquidos en el paciente con shock séptico constituye uno de los tratamientos hemodinámicos de primera línea, sin embargo, en establecimientos de recursos limitados se debe evitar la sobrecarga, principalmente por las morbilidades asociadas las primeras 72 horas.

**Palabras claves:** índice de sobrecarga hídrica, sepsis, shock séptico, fluidoterapia

## Abstract

Fluid therapy is one pillar of the treatment of septic shock, however, a hydric  $\geq$  10% of the weight or Index of Water Overload (ISCH  $>$  10%) is associated with poor hospital outcomes. **Objective:** the present study aims to determine the ISCH in patients with septic shock, and its main associations in terms of mortality and morbidity. **Methods:** an observational and descriptive study was conducted in 49 children hospitalized with septic shock in the UTIP of the HNMAV; The patients were divided into two groups according to the ISCH  $>$  10% (22 patients) and  $<$  10% (18 patients), for their descriptive analysis we included comparison of means and calculation of the OR. **Results:** regarding the water requirements we observed that the group with ISCH  $>$  10% a mean of 5681ml; while in the group with ISCH  $<$  10% the mean was 3297.8ml ( $p= 0.19$ ), showing greater overload with the administration of colloids and blood products ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.004$ ). Regarding hospital outcomes, was found morbidity associated with ISCH  $>$  10% (respiratory dysfunction, vasopressor requirement and renal replacement therapy); The length of hospitalization and UTIP were not different in groups ( $p = 0.6$ ), but there was higher mortality of patients with ISCH  $>$  10% ( $p = 0.01$ , OR: 5.57 IC95% 1.4-21.8). **Conclusions:** fluids therapy of in the patient with septic shock constitutes one of the first-line hemodynamic treatments, however in limited resources settings, overload should be avoided, mainly due to associated morbidity during the first 72 hours.

**Keywords:** water overload index, sepsis, septic shock, fluid therapy

La incidencia de la sepsis grave y shock séptico varía entre el 20 y el 30% en la mayoría de las unidades de terapias intensivas pediátricas (UTIP) y es una de las causas principales de mortalidad<sup>1</sup>.

Uno de los pilares del tratamiento del shock séptico, para aumentar el volumen sistólico, es la fluidoterapia, y de esta forma, el gasto cardíaco del paciente como medida inicial de reanimación<sup>2-4</sup>. Sin embargo el balance de líquidos aportados  $\geq$  al 10% del peso corporal o Índice de Sobrecarga Hídrica (ISCH), se asocia con disfunción orgánica, mortalidad, estancia en UTIP, duración de la Ventilación Mecánica (VM) y uso de Terapia de Reemplazo Renal (TRR)<sup>5-8</sup>.

Esta investigación aportará conocimiento respecto a la

fluidoterapia en niños con shock séptico, llenando el vacío que existe respecto al ISCH y sus posibles efectos negativos en los pacientes. El presente estudio pretende determinar el ISCH en pacientes con shock séptico admitidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel (HNMAV), y sus principales asociaciones en función de mortalidad y estancia hospitalaria.

## Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional y descriptivo, en 49 niños internados con shock séptico en la UTIP del HNMAV, utilizando para ello un muestreo aleatorizado de todos los ingresos, se calculó para tal efecto un tamaño muestral de 50 pacientes; excluyendo aquellos con cardiopatías congénitas, enfermedad conocida renal o hepática, los reanimados con líquidos o agentes vasopresores fuera del hospital y los fallecidos antes de las 72 horas de su admisión. Se dividieron los pacientes en dos grupos según el ISCH:  $>$  al 10% o  $<$  10%, para su análisis posterior.

<sup>1</sup>Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel, Cochabamba.

<sup>2</sup>Hospital del Niño Ovidio Aliaga Uría, La Paz, Bolivia

<sup>\*</sup>Terapista Intensivo Pediátrico,

<sup>\*</sup>Correspondencia a: Raul Copana Olmos

Correo electrónico: dr\_copana\_raul@yahoo.com

Recibido el 26 de octubre de 2018. Aceptado el 25 de enero de 2019

**Tabla 1.** Distribución por edad, sexo, foco infeccioso, comorbilidades de los grupos de estudio Índice de sobrecarga hídrica (ISCH) < y > a 10%

		Índice de Sobrecarga Hídrica (ISCH)	
		ISCH >10%	ISCH <10%
Sexo	Masculino	12 (54,5%)	10 (55,6%)
	Femenino	10 (45,5%)	8 (44,4%)
Edad	Menor a 1 año	5 (22,7%)	9 (50%)
	1 año a 5 años	9 (40,9%)	9 (50%)
	6 años a 9 años	3 (13,6%)	0 (0%)
	10 años a 15 años	5 (22,7%)	0 (0%)
Foco infeccioso	Respiratorio	14 (63,6%)	11 (61,1%)
	Tejidos blandos	2 (9,1%)	0 (0%)
	Abdominal	1(4,5%)	4 (22,2%)
	Sin foco	5 (22,7%)	1 (5,6%)
	Meníngeo	0 (%)	2 (11,1%)
Comorbilidades	Ninguno	12 (54,5%)	15 (83,3%)
	Desnutrición	5 (22,7%)	3 (16,7%)
	Oncohematológico	4 (18,2%)	0 (0%)
	Prematurez	1 (4,5%)	0 (0%)

Fuente: Elaboración Propia

Se estableció el ISCH de acuerdo a la siguiente fórmula: Índice de Sobrecarga hídrica = ((total de líquidos ingresados - total del líquido de egresados) / peso corporal de ingreso x 100), asumiéndose como punto de corte el Índice de Sobrecarga hídrica > al 10% registrado hasta el tercer día de internación del paciente en UTIP. Se determinó el puntaje del Score de Disfunción Orgánica Logística Pediátrica (PELODS) de acuerdo a valores preestablecidos el mismo se estableció al 3er día del estudio, el mismo que se comparó con el índice de sobrecarga hídrica, para ver la relación de disfunción orgánica.

En el análisis estadístico se utilizó la versión 23.0 del programa SPSS Statistics® El análisis descriptivo incluyó comparación de medias para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas con test de Chi square y de U de Mann-Whitney, para este último se realiza la determinación de la normalidad de la muestra utilizando un test de t Student.

## Resultados

El 2016 se internaron en UTIP durante 254 pacientes, 49 de ellos con shock séptico, fueron excluidos 9 por criterios del presente trabajo, quedando 40 para el estudio, se los dividió en dos grupos: ISCH >10% 22 pacientes y ISCH <10% 18 pacientes, los cuales fueron grupos con características comparables (Tabla 1).

Con relación a la administración de soluciones cristaloides, coloides y hemoderivados se administraron en un volumen de 161ml a 7 700 ml con una media de 2 121ml en el grupo ISCH > al 10% y un volumen de 312 ml a 2 949 ml con una media de 499 ml en el grupo ISCH < al 10%. Llegándose a determinar una relación significativa entre la administración de soluciones cristaloides, coloides y hemoderivados e ISCH (p=0,004).

La Solución Fisiológica(SFL) al 0,9% fue administrada en el 85% (n=34) del total de los pacientes (n=40) y Ringer lactato en el 45%(n=18)). A los pacientes con ISCH > al 10% se administró una media de 891ml de SFL 0,9%, y 366,6ml en pacientes con ISCH <10%. De Ringer lactato (RL) una media de 381,4ml en los pacientes con ISCH >10%, y 161ml en pacientes con ISCH <10%, con relación al ISCH no se observa diferencias estadísticamente significativas entre soluciones cristaloides (p=0,28). (Tabla 2).

La administración de coloides se observa en el 65% (n=26) de los pacientes; siendo la albumina al 5% utilizada en 25 pacientes y las gelatinas en 4. En los pacientes con ISCH >10% se administró una media de 390,5 ml de coloides, y 159,6 ml en el grupo ISCH <10%; teniendo en relación al ISCH una diferencia significativa (p=0,02) (Tabla 3).

La administración de hemoderivados (transfusión de glóbulos rojos y plasma fresco congelado) administrados en

**Tabla 2.** Administración de soluciones cristaloides - ISCH

Índice de sobrecarga hídrica	Sol. Fisiológica 0,9% (Vol.ml)	R. Lactato (Vol.ml)	Vol. Total cristaloides (Vol.ml)
ISCH >10% (Mediana)	891	381,4	1272,5
ISCH <10% (Mediana)	366,6	161,1	527,8

p=0,28 Fuente: Elaboración Propia

**Tabla 3.** Administración de coloides - ISCH

Índice de sobrecarga hídrica	Administración de albúmina al 5% (Vol. ml)	Administración de gelatina (Vol. ml)	Administración total de coloides (Vol. ml)
ISCH >10% (Mediana y rangos)	372,3 (0,0 – 1200)	18,1 (0,0 – 400)	390,5 (0,0 – 1600)
ISCH <10% (Mediana y rangos)	119,6 (0,0 – 860)	40 (0,0 – 430)	159,6 (0,0 – 1290)

p=0,02

Fuente: Elaboración Propia

**Tabla 4.** Administración de hemoderivados - ISCH

Índice de sobrecarga hídrica	Administración de glóbulos rojos (Vol. ml)	Administración de plasma fresco congelado (Vol. ml)	Administración total de hemoderivados (Vol. ml)
ISCH >10% (Mediana y rangos)	325,7 (0,0 – 1400)	289,8 (0,0 – 1050)	615,5 (0,0-2450)
ISCH <10% (Mediana y rangos)	89,8 (0,0 – 264)	57,7 (0,0 – 350)	147,6 (0,0 -528)

p=0,002 CGR; p=0,09 PFC

Fuente: Elaboración Propia

un 80%(n=32) de los pacientes; la transfusión de CGR rojos se la realizo en el 75% (n=30) de los casos y PFC en el 52,5% (n=21). En pacientes con ISCH > 10% recibieron una media de 325,7 ml de CGR y 289,84 ml de PFC; mientras los pacientes con ISCH <10% una media de 89,86 ml de CGR y 57,7 ml de PFC, mostrando ambos grupos diferencias estadísticamente significativas (p=0,002 para CGR y p=0,09 para PFC) (Tabla 4).

Con relación a los criterios clínicos empleados para guiar la administración de líquidos durante la reanimación, se observa que se utilizó la: Presión arterial (77% de los casos), frecuencia cardiaca (77%), diuresis horaria (60%), de los cuales, guiarse

en base de la presión arterial y frecuencia cardiaca no mostro diferencias significativas en los grupos de estudio (p=0,1 para presión arterial; p=0,6 para frecuencia cardiaca); sin embargo, guiarse según la diuresis horaria se asoció a un ISCH >10% (p=0,01) (Tabla 5).

Respecto a la morbimortalidad asociada al ISCH > al 10%, se mencionan aquellas asociadas al deterioro de la función de órganos más frecuentes y al trastorno metabólico más frecuente, de las cuales la función renal y la acidosis hiperclorémica no mostraron diferencias en cuanto al ISCH>10% (p=0,35 para función renal alterada y p=0,12 para acidosis hiperclorémica), sin embargo, se ve una importante

**Tabla 5.** Indicación de administración de volumen de reanimación de acuerdo a la presión arterial

Criterios empleados para guiar la reanimación con fluidos			Índice de sobrecarga hídrica		% de pacientes reanimados con este criterio (test Chi <sup>2</sup> )
			ISCH >10%	ISCH <10%	
Indicación de inicio de acuerdo a presión arterial sistólica bajo del percentil 50	Si	Recuento	19	12	31
		%	86,4%	66,7%	
	No	Recuento	3	6	9
		%	13,6%	33,3%	
Indicación de inicio de acuerdo a Frecuencia Cardiaca mayor al percentil 95	Si	Recuento	17	14	31
		%	77,3%	77,8%	
	No	Recuento	5	4	9
		%	22,7%	22,2%	
Indicación de inicio de acuerdo a Diuresis debajo de 1ml/kg/hr	Si	Recuento	17	7	24
		%	77,3%	38,9%	
	No	Recuento	5	11	16
		%	22,7%	61,1%	

Fuente: Elaboración Propia

**Tabla 6.** Relación de las complicaciones encontradas en pacientes con ISCH >10%

Complicaciones dentro las primeras 72 horas de reanimación		Valores hallados
ISCH >10%	Función respiratoria (PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> <200)	148,42 valor medio (p=0.001)
	Función renal (Creatinina sérica >1mg/dl)	50% (p=0,35)
	Acidosis hiperclorémica (Delta de cloro >2)	72.7% (p=0,12)
ISCH <10%	PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	238,6 valor medio
	Función renal	38%
	Acidosis hiperclorémica	50%

Fuente: Elaboración Propia

diferencia en cuanto a función respiratoria, PaFiO<sub>2</sub> en ISCH >10 (p=0,001), (Tabla 6). La estancia hospitalaria (LOS) se observa que los pacientes con ISCH >10% 17 días igual que en los pacientes con un ISCH <10% (p=0,6), de igual manera con la estancia en UTIP que fue de 9,4 y 7,2 días en los grupos ISCH >10% y <10% (p=0,6). La mortalidad en el grupo ISCH >10% fue de 75% vs 25% en el grupo ISCH <10% (p=0,01 y un OR:5,57 IC95% 1,4-21,8), (Tabla 7).

En cuanto a requerimientos de vasopresores se administró dopamina en el 77% (n=31), noradrenalina en 67,5% (n=27), dobutamina en 45% (n=18), adrenalina en 25% (n=10) de los casos. Se encontró que no existe algún tipo de relación entre la administración de dopamina, dobutamina y adrenalina con el ISCH, pero si con la administración de noradrenalina (p=0,031). En cuanto a la administración de diuréticos esta se realizó en el 65% (n=26) del total de los sujetos de estudio (n=40), a los pacientes con ISCH > al 10% en el 59% (n=13), y a los pacientes con ISCH < al 10% en el 72,2% (p=0,4). Además, cabe mencionar que a 4 pacientes con ISCH > al 10% se llegó a administrar furosemida en infusión continua, a 2 pacientes con ISCH < al 10%. También se observó que el 18% (n=4) de los pacientes con ISCH > al 10% (n=22) recibieron terapia de reemplazo renal (p=0,012). Para finalizar el análisis de los resultados del presente estudio se realiza la determinación del PELODS, donde se pueden observar valores de 14 a 25 en pacientes con ISCH > al 10% con una media de 22. En pacientes con ISCH < al 10% valores comprendidos entre 10 y 13 con una media de 11,5 (p=0,000).

## Discusión

Los resultados observados sugieren que un ISCH > al

10% está asociado a una alta probabilidad de mortalidad, muy parecido a estudios realizados por Naveda E. Omar y colaboradores donde se encontró una asociación entre mortalidad e ISCH >10% (p=0,002); Boyd y colaboradores demostraron que un BH positivo está asociados a mayor mortalidad, en niños y adultos. Vasst y colaboradores también indicaron que un balance positivo de fluidos a las 12 horas y 96 horas se asociaron a una mayor mortalidad en los pacientes críticos. En el estudio de SOAP, el BH positivo en el tercer día después de la aparición de la infección se asoció con mayor mortalidad en la UTIP en el subgrupo de pacientes con sepsis, entre los cuales el 40% tenía un shock séptico<sup>9-16</sup>.

Los mecanismos por los cuales el incremento del ISCH influyen en el pronóstico de los pacientes con shock séptico aún están en debate, se considera que un BH acumulado positivo se asocia al desarrollo de hipoperfusión sistémica, falla de sistemas respiratorio y renal; Estudios realizados por Flori y colaboradores concluyeron que un BH persistentemente positivo es deletéreo en pacientes pediátricos con lesión pulmonar aguda, pues ocasiona más días en ventilación mecánica y mayor mortalidad, independientemente de la magnitud de la falla de oxigenación o gravedad de la disfunción orgánica. En la misma línea, Arikan y colaboradores demostraron hallazgos similares, aunque en este estudio no se consideró el tiempo de asistencia ventilatoria<sup>17-20</sup>.

En nuestro estudio no se observó una asociación significativa entre el deterioro de la función renal y el ISCH > al 10%, pero si se observó relación en cuanto al uso de TRR; similar a hallazgos descritos por Goldstein y colaboradores quienes observaron una asociación entre lesión renal e ISCH > al 10% y el inicio de terapia renal sustitutiva continua (TRSC);

**Tabla 7.** Relación entre outcomes hospitalarios en pacientes con ISCH

Índice de sobrecarga hídrica	Estancia en UTIP (Días)	Estancia Hospitalaria (Días)	Mortalidad
ISCH >10% (Media)	9.4 (3 - 23)	17 (3 - 80)	15 (75%) OR=5.57 (IC95 1.4-21.8)
ISCH <10% (Media)	7.2 (3 - 21)	17 (7 - 41)	7 (25%)

p=0.6 para LOS; p=0.42 para estancia en UTIP; p=0.01 para mortalidad

Fuente: Elaboración propia

Gillespie et al, mostraron que un ISCH >10 % al inicio de la TRSC se asocia independiente con mortalidad. Estos datos sugieren un beneficio en la supervivencia cuando se inicia temprano la TRSC para prevenir la sobrecarga hídrica, en pacientes con shock séptico, deterioro de la función renal e ISCH > al 10%<sup>20-24</sup>.

En nuestro estudio al igual que en otros realizados sobre la administración de soluciones cristaloides y coloides en el paciente crítico (SAFE, CHEST, VISEP, ALBIOS) han demostrado que la utilización de coloides se asocia a mortalidad, coagulopatías e insuficiencia renal; a diferencia de Rivers y colaboradores sobre la utilización de productos sanguíneos (CGR, PFC), nuestro estudio observó en pacientes transfundidos una mayor mortalidad y asociación a ISCH>10% (p=0,009), con la mención que la estrategia de transfusión utilizada en nuestro protocolo de estudio fue liberal y no orientada por objetivos<sup>25-35</sup>. El estudio FEAST sin duda es el más importante en cuanto a que es el

único RCT realizado en una población de recursos limitados, similar a nuestros establecimientos, y los resultados sugieren una mayor mortalidad en niños que recibieron fluidos en bolos y con BH positivos; principalmente en vista de la morbilidad respiratoria y renal asociada<sup>36</sup>.

Concluimos que la administración criteriosa de líquidos (cristaloides, coloides y hemoderivados) en el paciente con sepsis severa y shock séptico, constituye uno de los tratamientos hemodinámicos más útiles y de primera línea; que, en caso de ser administrados de forma liberales podrían producir una sobrecarga hídrica con las complicaciones mencionadas anteriormente, lo que exige al hospital recursos que son escasos, como ventilación asistida, terapia de remplazo renal y uso de drogas vasoactivas.

**Conflictos de interés:** los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Reinosa Sarah Alvarez, Sotolongo Efrém Montero, et - al. Factores clínico- epidemiológicos relacionados con sepsis en edades pediátricas. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Volumen 20 No1, Cuba 2016
- 2.- Smith Soren H, Perner Anders. Higher vs. lower fluid volume for septic shock: clinical characteristics and outcome in unselected patients in a prospective, multicenter cohort, Critical care, 2016
- 3.- Sirvent Josep-Maria, Ferri Cristina, Baró Anna et - al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality, American Journal of Emergency Medicine, Volumen 33 no2:186-189, 2015
- 4.- Naveda E. Omar, Naveda F. Andrea, Balance hídrico positivo y alta mortalidad en niños con sepsis grave y choque séptico. Revista Elsevier, Volumen 49 No3:71-77, Venezuela 2016
- 5.- Karthik Raghunathan, Shaw, Andrew, et - al Association Between the Choice of IV Crystalloid and In-Hospital Mortality Among Critically Ill Adults With Sepsis Critical Care Medicine. Volume 42 No7: p 1585-1591, 2014
- 6.- Ingelse Sarah A, Wösten-van Asperen Roelie, et-al. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda pediátrica: Manejo de fluidos en la UCIP, Pediatrics critical care, Países Bajos 2016
- 7.- A. Jonathan. J. Andrew J, et - al, Las estrategias de fluidos y los resultados en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis: un protocolo para una revisión sistemática y meta-análisis, Revista Pub Med Central, 2015
- 8.- Henríquez-Palop Fernando, Antón-Pérez Gloria, et - al, La sobrecarga hídrica como biomarcador de insuficiencia cardíaca y fracaso renal agudo, Revista de nefrología, Volumen 33 no2, Madrid 2013
- 9.- Rhodes Andrew, Evans Laura E, Alhazzani Waleed et - al Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: Intensive Care Medicine 2016
- 10.- Lira Alena and Pinsky Michael R Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes Annals of Intensive Care Volumen 4:38 2014
- 11.- Madhusudan Poorman, Kumar Tirupakuzhi Bharath Vijayaraghavan, Cove, Fluid Resuscitation in Sepsis: Reexamining the Paradigm, 2014
- 12.- Riley Treavor T, Sanchez Chelsea K, Gauthier-Lewis Mary, Johnson Jessica L, A Concise Review of Colloids for Fluid Resuscitation in Severe Sepsis and Septic Shock, Intensive Care Medicine, 2014.
- 13.- Baghunathan, Karthik, et-al, what is the ideal crystalloid? Current Opinion in Critical Care, Volume 21, p 309-314. 2015
- 14.- Latour-Pérez J. Nuevas recomendaciones sobre la utilización de soluciones de albúmina humana en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Una evaluación crítica de la literatura, Revista Elsevier, España 2013
- 15.- Castalbón Velao Ricardo Jesús. Albúmina al 4% vs. Salino 0,9% en la sepsis grave efectos sobre la mortalidad y sobre los distintos órganos. Revista electrónica de Anestesia; Vol. 3 86-96, 2011
- 16.- Pietro Caironi, Langer Thomasb, et -al. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid? Revista Einstein volume 13 No3. San Pablo Brasil. 2015
- 17.- Arriagada Daniela, Donoso Alejandro, Cruces Pablo, Díaz Franco, Choque séptico: Actualización en la monitorización hemodinámica, Santiago de Chile. 2013
- 18.- Gan Heng, Cannesson M axime, Chandler John R, Ansermino J M ark. Predicting Fluid Responsiveness in Children: A Systematic Review Anales de anestesiología Volumen 6: 80- 92, 2013
- 19.- Monnet Xavier, Teboul Jean-Louis, Marik Paul E. La predicción de la respuesta de fluidos: una actualización. Anales de Cuidados Intensivos Volumen 6, página 111 2016
- 20.- Nogueira Ávila Maria Olinda, Roca Novis Paulo, et - al. Balance hídrico, angina renal y mortalidad de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos, Revista brasileña de nefrología Volumen 36 No 3 Sao Pablo, 2014
- 21.- Aguilar Arzápalo Mario Francisco, Escalante Castillo Adrián, Asociación de los niveles elevados de cloro plasmático, en la gravedad y mortalidad de pacientes adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva Volumen 29 no 1: 13-21, 2015
- 22.- Cecconi Maurizio, Hofer Christoph, et -al, Fluid challenges in intensive care: the FENICE study A global inception cohort study. Intensive Care Medicine, Volumen 1 No 15: 1529-1537, 2015
- 23.- Rastegar, Rational Fluid Therapy for Sepsis and Septic Shock; What Do Recent Studies Tell Us? Archives of Iranian Medicine, Volume 18, Number 3: 308 - 313. 2015
- 24.- Finfer Simon, Liu Bette, Taylor Colman, et-al, El uso de fluidos de resuscitación en adultos críticamente enfermos: un estudio transversal internacional en 391 unidades de cuidados intensivos. Critical Care. Volumen 21, 2010
- 25.- Martensson Johan, Bellomo Rinaldo, Are all fluids bad for the kidney? Critical Care. Volumen 21.p 302-308.2015

- 26.- Correa Thiago Domingos, Rocha Leonardo Lima, et - al. Fluid therapy for septic shock resuscitation: which fluid should be used? *Biomed*, pagina 9, 2014
- 27.- Boyd John H Suetrong Bandarn, Pisitsak Chawika, Russell A.James. hipercloremia y aumento moderado de cloruro de suero están asociados con lesión renal aguda en la sepsis severa y shock séptico pacientes, *Critical Care* Volumen 20, 2016
- 28.- Shaw Andrew D, Schermer Carol R. Lobo Dileep N, et - al, Impacto de la composición de los fluidos por vía intravenosa en los resultados en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Critical Care* 2015 Volumen 19. 2015
- 29.- Rinaldo Bellomo, Hiroshi Morimatsu, et - al. The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes, *Critical Care Medicine*, Volumen 34, pp 2891-2897. 2010
- 31.- Yates D Hoste E.A, Maitland K, Cuatro fases de la terapia intravenosa de fluidos: un modelo conceptual, *Revista brasileña de anestesiología* Volumen 113 no 5: 740-747, 2014
- 32.- Karakala Nithin, Raghunathan, Shaw D, Intravenous fluids in sepsis, what to use what to avoid: Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis, *Revista Current Opinion* Volumen 19: 537 - 543. 2016
- 33.- Garcia de Lorenzo Scores pronósticos y Criterios diagnósticos 2 da edición, Ediciones Ergon, Madrid - España, 2006
- 34.- Copana Olmos Raul, Diaz Villalobos Willmer, Cossio Alba Nayda. Déficit de base y depuración del lactato en el paciente pediátrico con sepsis. *Gac Med Bol*: 79-82. 2016
- 35.- Copana Olmos Raúl Rafael, M elean Camacho Luis Gonzalo. Hiponatremia en pacientes postoperados en el Hospital del Niño Manuel Ascencio Villaruel, Cochabamba, Bolivia. *Gac Med Bol* ; 37( 1 ): 20-22. 2014
- 36.- Kiguli, RO Opoka, C Engoru, P Olupot-Olupot, SO Akech, *New England Journal of Medicine* 364 (26), 2483-2495. 2011