

# Mortalidad en lesión renal aguda: Impacto del balance acumulado de líquidos y del momento de inicio de terapia de soporte renal en las unidades de cuidados intensivos del Hospital San Vicente Fundación Medellín

*Carlos Alberto Arteaga Mejía<sup>1</sup>, Jean Paul Gómez Gil<sup>1</sup>, Andrés Alberto Zapata Cardenas<sup>2</sup>, Fabian Jaimes Barragan<sup>3</sup>; Alba Luz León Álvarez<sup>4</sup>; Joaquín Roberto Rodelo Ceballos<sup>5</sup>.*

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico Internista. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médico Internista, epidemiólogo. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Estadista, magíster en bioestadística. Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Médico Internista, nefrólogo. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si una sobrecarga de líquidos menor al 10% del peso corporal y el inicio temprano (<12 horas) de TSR se comportan como factores pronósticos independientes de mortalidad en pacientes con LRA KDIGO 3 en unidad de cuidados intensivos (UCI).

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes hospitalizados en UCI de un hospital de cuarto nivel de complejidad de Medellín, entre el primero de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019, con diagnóstico de LRA KDIGO 3 y necesidad de TSR.

**Resultados:** Se incluyeron 278 pacientes con una mediana de edad 63 años (54-72), 58.6% (163) hombres y 60.4% (168) con diagnóstico de sepsis. 166 (59.7%) se clasificaron en terapia temprana y 112 (40.3%) en terapia tardía. En balance acumulados de líquidos fue de 9565 ml (porcentaje de cambio 1.17%) y 7496 ml (porcentaje de cambio 1.11%), respectivamente. La mortalidad total fue del 69% (192), sin diferencias importantes entre los dos grupos según momento de TSR (67 vs. 71%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de terapia temprana y tardía (OR 1.07; IC 0.56-2.06, ajustado 1.34; 0.65-2.75); tampoco en aquellos con un porcentaje de balance acumulado de líquidos menor o mayor al 10% del peso corporal (OR 1.49; IC 0.88-2.52, ajustado 1.27; IC 0.73-2.23). El análisis por sensibilidad no demostró diferencias en los desenlaces.

**Conclusión:** El inicio temprano de terapia de soporte renal, menor a 12 horas desde el diagnóstico, y con un balance acumulado de líquidos menor al 10% del peso corporal, no tuvieron un menor riesgo de muerte intrahospitalaria en pacientes con LRA KDIGO 3 en UCI.

## INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) tiene una incidencia en cuidados intensivos del 30-70% y la mortalidad asciende al 40-55% en aquellos pacientes que requieren terapia de soporte renal (TSR) <sup>1</sup>. Se han identificado factores pronósticos de mortalidad como la edad, el antecedente de enfermedad renal crónica, la sepsis, los estados de

choque, las quemaduras, y las cirugías cardíacas, entre otras<sup>2</sup>. En años recientes la sobrecarga de líquidos y el momento de inicio de TSR han sido el centro de la discusión. Si bien la reposición endovenosa de volumen es la piedra angular del manejo de estos pacientes, estudios como el de *Payen et al* y *Berthelsen et al* han demostrado que, en pacientes con LRA, un balance acumulado de líquidos mayor al 10% del peso corporal se asocia a un aumento en la mortalidad<sup>3,4</sup>. Por otro lado, múltiples estudios retrospectivos y 4 ensayos clínicos controlados<sup>5-8</sup>, han sido discordantes en determinar si el inicio temprano de TSR influye positiva o negativamente en los desenlaces de los pacientes críticos con LRA. El estudio ELAIN<sup>7</sup> demostró el beneficio de un inicio temprano; sin embargo, ha sido criticado por comparar pacientes con LRA con diferente gravedad (KDIGO 2 vs. 3), lo que supondría diferencias significativas en el riesgo de muerte entre los dos grupos; Por otro lado, el último ensayo clínico publicado (estudio STARRT-AKI), no encontró diferencias significativas entre un grupo de terapia temprana y otro de terapia estándar, en el que ésta se difería hasta cumplir con criterios de emergencia o si la LRA persistía por más de 72 horas<sup>8</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar si una sobrecarga de líquidos menor al 10% del peso corporal y el inicio temprano (<12 horas) de TSR, se comportan como factores pronósticos independientes de mortalidad, en una cohorte retrospectiva de pacientes adultos en UCI de un hospital de alta complejidad de la ciudad de Medellín, Colombia.

## **MÉTODOS**

### **Diseño**

Estudio de cohorte retrospectivo.

### **Contexto**

Los participantes del estudio se tomaron de una población de pacientes con diagnóstico de LRA que requirieron TSR durante un episodio de hospitalización entre el primero de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019 en el Hospital San Vicente Fundación Medellín (HUSVF Medellín). Los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados desde el ingreso hospitalario hasta el alta o la ocurrencia del desenlace de estudio. La recolección de datos inició el 15 de agosto de 2020 y culminó el 10 de diciembre de 2021.

### **Participantes**

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LRA KDIGO 3 que requirieron ingreso a UCI y fueron llevados a alguna modalidad de TSR. Se excluyeron pacientes con: a) enfermedad renal crónica (ERC) en TSR, b) LRA de causa post-renal o por obstrucción de vasos renales, c) antecedente de trasplante renal, d) cirrosis hepática avanzada (Child-Pugh C), e) síndrome hepatorenal, f) embarazadas, g) intoxicación con sustancias dializables, y h) pacientes críticamente enfermos con orden de limitación o reorientación del esfuerzo terapéutico.

### **Variables**

Se establecieron como variables de exposición: a) el momento de inicio de terapia de soporte renal, definida como el tiempo en horas desde el diagnóstico del LRA

KDIGO 3 hasta el inicio de la TSR, a su vez clasificada como temprana si era menor a 12 horas o tardía si era mayor a 12 horas; y, b) el balance acumulado de líquidos, definido como la diferencia en mililitros entre los ingresos y egresos desde el ingreso a UCI hasta el momento de la primera terapia dialítica. Un balance acumulado de líquidos mayor al 10% del peso corporal se consideró como significativo. El desenlace fue mortalidad intrahospitalaria, determinada por el estado vital registrado en el historial clínico al egreso hospitalario.

### **Sesgos**

Detectamos un posible sesgo de clasificación en los pacientes dado que al ser un estudio retrospectivo no se podía cuantificar con exactitud las horas desde el diagnóstico hasta el momento de inicio de la TSR. Ante un posible tiempo de retraso de 4 horas en el diagnóstico se realizó un análisis de sensibilidad.

### **Fuentes de datos/medidas**

Los datos fueron recolectados de una base de datos suministrada por el HUSVF Medellín y FMExpress Fresenius Medical Care, y que fue clasificada por episodios de terapia de soporte renal durante el periodo del estudio. Una vez se determinó la elegibilidad de los pacientes, se recopilaron los datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio mediante la revisión exhaustiva del historial clínico de la hospitalización disponible.

### **Tamaño de muestra**

Con base en datos de estudios previos (AKIKI trial<sup>5</sup>, ELAIN trial<sup>6</sup>), la mortalidad esperada de los pacientes con diagnóstico de lesión renal aguda que requieren TSR en las unidades de cuidado intensivo es cercana al 50%. En aquellos estudios en los que un menor balance de líquidos y un inicio temprano de terapia demostraron beneficios, la mortalidad disminuyó un 20%. Por medio del programa STATA calculamos un tamaño de muestra de 278 pacientes; el estudio tendría un poder del 80% y un alfa de 5% para demostrar una disminución del 20% en la mortalidad de aquellos pacientes con menor balance de líquidos y un inicio temprano de diálisis en comparación con aquellos con un mayor balance de líquidos y una terapia dialítica retardada.

### **Métodos estadísticos**

La asociación entre la sobrecarga de líquidos y el momento de inicio de la terapia de reemplazo renal con la mortalidad, se explorarán a través de la construcción de un modelo de regresión logística múltiple. Como variables de confusión se consideraron: la edad, las comorbilidades definidas y cuantificadas según el puntaje de Charlson, el puntaje SOFA, el puntaje APACHE, el tipo de terapia de hemodiálisis y el diagnóstico de sepsis. Se evaluaron y consideraron todos los supuestos del modelo, específicamente la ausencia de multicolinealidad, la exploración de interacción y la linealidad con el desenlace de las variables independientes. Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad añadiendo 4 horas a cada grupo de terapia de soporte renal dado el posible retraso en el diagnóstico hasta la valoración por nefrología.

## RESULTADOS

### Participantes

De 2218 registros de diálisis se identificaron 339 pacientes, de los cuales se incluyeron 278 (Figura 1).

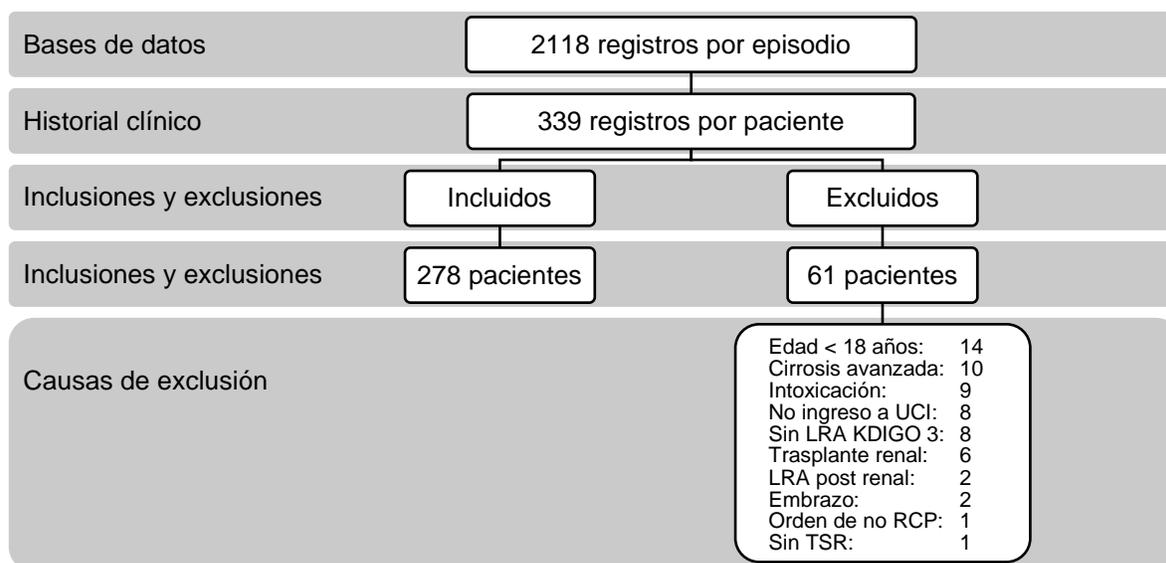


Figura 1. Inclusiones y exclusiones.

### Datos descriptivos:

De 278 pacientes ingresados al estudio, 166 (59.7%) fueron llevados a terapia de soporte renal de forma temprana. La mediana de edad fue de 63 años y el 58.6% (n=163) fueron hombres. La mediana de creatinina basal fue de 1.02 mg/dl y la de TFG de 72.7 ml/min/m<sup>2</sup> calculada por CKD-EPI. Las demás características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

*Tabla 1. Características de los pacientes*

	Total (n=278)	Inicio temprano (n=166)	Inicio tardío (n=112)
Edad (Mediana y rango intercuartílico)	63 (54-72)	62 (53-71)	64 (57-74)
Sexo, %			
Hombres	163 (58.63)	99 (60)	64 (57)
Mujeres	115 (41.37)	67 (40)	48 (43)
Creatinina basal <sup>a</sup> (mg/dl)	1.02 (0.78-1.54)	1.09 (0.79-1.58)	0.96 (0.74-1.52)
TFG basal <sup>a,b</sup> (ml/min)	72.7 (43-97)	70 (38-98)	82 (43-94)
Comorbilidades, %			
Hipertensión arterial	161 (57.91)	99 (60)	48 (43)
Diabetes mellitus	83 (29.86)	46 (27)	37 (33)
ERC	47 (16.91)	21 (13)	26 (23)
Falla cardiaca	45 (16.19)	27 (16)	18 (16)
Enfermedad isquémica	32 (11.51)	17 (10)	15 (13)
EPOC	53 (19.06)	29 (17)	24 (21)
Índice de Charlson <sup>a</sup>	3 (1-5)	2 (1-4)	3 (2-5)
Diagnóstico de sepsis <sup>c</sup> , %	168 (60.43)	108 (65)	60 (54)
Gravedad al ingreso a UCI <sup>a</sup>			

Escala SOFA APACHE II	12 (9-14) 16.5 (10-24)	13 (10-14) 15 (7-23)	11 (7-14) 20 (12-25)
Causa de ingreso a UCI, %			
Médico-clínica	193 (69.42)	119 (72)	74 (66)
Quirúrgica	63 (22.66)	37 (22)	26 (23)
Post cirugía cardiaca	18 (6.47)	7 (4)	11 (10)
Trauma	4 (1.44)	3 (2)	1 (0.9)
Requerimiento vasopresor, %	240 (86.33)	152 (92)	88 (79)
Ventilación mecánica (días) <sup>a</sup>	10 (3-15)	10 (4-18)	7 (2-15)
Aislamientos microbiológicos positivos, %	154 (55.40)	127 (56.7)	27 (50)
Creatinina al diagnóstico <sup>a</sup> (mg/dl)	3.55 (2.42-4.78)	3.3 (2.3-4.6)	3.9 (2.8-4.9)
Gasto urinario al diagnóstico <sup>a</sup> (ml/kg/hora)	0.19 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.4)	0.2 (0.1-0.3)
Causa de LRA, %			
Pre-renal	229 (82.37)	143 (86)	86 (77)
Renal o intrínseca	49 (17.63)	23 (14)	26 (23)
Tipo de TSR, %			
Hemodiálisis convencional	59 (21.22)	41 (25)	18 (16)
TSRPI	110 (39.57)	36 (22)	74 (66)
HDVVC	109 (39.21)	89 (54)	20 (18)
Ultrafiltración <sup>a</sup> (ml)	2000 (1069-2500)	2000 (1000-2504)	2000(1394-2500)
Ultrafiltración ≥ 3000	46 (17%)	31 (19%)	15 (13%)
Tiempo de inicio <sup>a</sup> (horas)	6.6 (3.8-10.8)	8.4 (6.6-9.9)	15.7 (13.9-23.2)
Balance acumulado de líquidos <sup>a</sup> (ml)	8620 (4600-17000)	9565 (5000-17900)	7496 (4061-15462)
Porcentaje de cambio de líquidos <sup>a</sup>	1.13 (1.06-12.44)	1.17 (1.07-12.75)	1.11 (1.06-11.86)
Mortalidad hospitalaria, %	192 (69.06)	112 (67)	80 (71)

TFG, Tasa de filtración glomerular; ERC, enfermedad renal crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI, unidad de cuidados intensivos; SOFA, sepsis-related organ failure assessment; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; LRA, lesión renal aguda; TSR, terapia de soporte renal, TSRPI, terapias de soporte renal prolongada intermitente; HDVVC, Hemodiafiltración veno-venosa continua.

<sup>a</sup> Los valores se presentan en medianas y rangos intercuartílicos; <sup>b</sup> Estimado por medio de fórmula CKD-EPI; <sup>c</sup> Según criterios de Sepsis-3.

El grupo de inicio temprano tuvo más pacientes con hipertensión arterial (60%), mientras que el tardío tuvo una mayor proporción de pacientes con ERC (23%). Adicionalmente, el primer grupo tuvo más pacientes con diagnóstico de sepsis 65% (n=108), mayor necesidad de uso de vasopresores 92%% (n=152). El puntaje de APACHE 2 fue mayor en el grupo de inicio tardío, con una mediana de 20 puntos. En el grupo de inicio temprano el 54% (n=89) fueron llevados a HDVVC, siendo la principal forma de TSR utilizada, mientras que en el grupo de inicio tardía fue la modalidad de TSRPI con un 66% (n=74). El balance de líquidos fue mayor en el grupo de TSR temprana con una mediana de 9565 ml.

### Desenlaces

La mortalidad intrahospitalaria total fue de 69.06% (192/278), sin embargo, no se encontraron diferencias importantes en la proporción de pacientes muertos entre los grupos de terapia temprana y tardía. En los 192 pacientes muertos la mediana del

balance de líquidos acumulado hasta el momento de inicio de TSR fue 9469 ml (IQR 4925-17537), mientras que en los pacientes que sobrevivieron fue de 7325 ml (IQR 3003-14602).

No hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre los pacientes llevados a terapia de soporte renal de forma temprana y tardía (OR 1.07; IC 0.56-2.06). El análisis de balance de líquidos previo al inicio de TSR tampoco demostró diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los pacientes con mayor y menor balance (OR 1.49; IC 0.88-2.52). (ver tabla 2). Al realizar el ajuste por las variables de confusión, los OR permanecieron sin demostrar diferencia estadística significativa.

Tabla 2. Relación mortalidad con momento de TSR y balance de líquidos		
	OR crudo	OR ajustado
Momento de TSR	1.07 (0.56-2.06)	1.34 (0.65-2.75)
Porcentaje de cambio	1.49 (0.88-2.52)	1.27 (0.73-2.23)
Edad	1.01 (0.99-1.03)	1.03 (1.01-1.05)
Índice de Charlson	0.90 (0.81-1.00)	0.82 (0.71-0.95)
Tipo de TSR	1.28 (0.92-1.79)	1.21 (0.81-1.79)
Diagnóstico de sepsis	1.19 (0.72-1.99)	1.02 (0.56-1.85)
Puntaje SOFA	1.07 (1.00-1.14)	1.02 (0.95-1.11)
Puntaje APACHE II	1.01 (0.98-1.04)	1.01 (0.98-1.05)

\*Valor ajustado por edad, índice de Charlson, tipo de TSR, diagnóstico de sepsis, puntaje SOFA y puntaje APACHE II.

## DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte retrospectivo, los pacientes con LRA KDIGO 3 en UCI llevados a una terapia de soporte renal antes de 12 horas desde el diagnóstico y con un balance acumulado de líquidos menor al 10% del peso corporal, no tuvieron un menor riesgo de muerte intrahospitalaria.

Contrario a lo demostrado por múltiples estudios observacionales y al estudio ELAIN<sup>6</sup>, nuestro estudio apoya los hallazgos de estudios más recientes como el estudio IDEAL-UCI<sup>7</sup> y el estudio STARRT-AKI<sup>8</sup>, al demostrar que el inicio temprano de TSR no parece impactar positivamente en la mortalidad de pacientes críticos. Hasta el momento pareciera que el retrasar la terapia dialítica hasta tener una indicación mandatoria no aumenta la mortalidad, y se ha planteado la posibilidad que esto podría permitir un mayor tiempo para la recuperación de la función renal, mientras que la terapia temprana podría aumentar los efectos secundarios asociados a ésta.

El problema en definir un concepto definitivo en cuando el momento ideal del inicio de la TSR con base en los estudios actuales es que las poblaciones incluidas en los

estudios y las definiciones de terapia temprana y tardía difieren significativamente. El estudio ELAIN que incluyó 231 pacientes definió terapia temprana como aquella que se iniciaba en las primeras 8 horas desde el diagnóstico de LRA KDIGO 2, mientras que la terapia tardía se iniciaba en las primeras 12 horas, pero desde una clasificación KDIGO 3 o si presentaba alguna complicación asociada. En este caso hubo una reducción del riesgo de mortalidad a 90 días en el primer grupo (HR, 0.66 [IC 95%, 0.45 - 0.97])<sup>6</sup>. En contraste, el estudio IDEAL-UCI no demostró reducción de mortalidad, pero la población de estudio incluía pacientes con choque séptico en etapa temprana y la clasificación de gravedad se hizo con los criterios RIFLE, incluyendo solo aquellos en estadio F<sup>7</sup>. La terapia temprana fue definida como antes de 12 horas desde el diagnóstico y el de terapia tardía después de 48 horas si la función renal no se recuperaba espontáneamente y si no había una condición para TSR emergente.

Más recientemente el estudio STARRT-AKI<sup>8</sup> el cual fue un ensayo clínico controlado, multicéntrico y aleatorizado, incluyó una cantidad importante de pacientes (2927) y definió una estrategia de TSR acelerada si esta iniciaba en las primeras 12 horas y se comparó con una terapia estándar en el que la TSR se difería hasta cumplir con criterios de emergencia o si la LRA persistía por más de 72 horas. Este estudio también incluyó pacientes en estadios KDIGO 2 y 3; pero a diferencia del estudio ELAIN, en este caso no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos (43.9% vs 43.7%, RR 1, IC 0.93-1.09), resultado que se conservó en el análisis ajustado (OR 1.05, IC 0.9-1.23).

En cuanto al balance acumulado de líquidos, el estudio de *Gomes J et al*<sup>9</sup> demostró que la sobrecarga de líquidos aumentaba la mortalidad en los pacientes con LRA en UCI, sin embargo, al realizar una regresión multivariada, esta no se comportaba como un factor de riesgo de mortalidad. Por su parte, *Berthelsen et al*<sup>4</sup> en una cohorte retrospectiva en UCI demostró peores desenlaces en mortalidad cuando el balance acumulado superaba el 5 y el 10% del peso corporal. Así mismo, en una revisión sistemática y meta-análisis de *Messmer et al*<sup>10</sup> que incluyó 34 estudios observacionales, se sugiere que la sobrecarga de líquidos está asociada con un incremento en la mortalidad en los pacientes críticamente enfermos, especialmente en los pacientes con sepsis/choque séptico, con lesión renal aguda, falla respiratoria o después de cirugía; pero sin evidencia de aumento de riesgo de otros desenlaces importantes como la necesidad de TSR, infecciones secundarias, tiempo de uso de vasopresor y estancia hospitalaria.

Nuestro estudio tiene limitaciones importantes. Primero, es un estudio observacional por lo que no podemos descartar completamente la confusión residual como explicación de nuestros hallazgos. Segundo, la clasificación utilizada se limitó al tiempo (mayor o menor a 12 horas), pero no se incluyó en la definición de terapia tardía la indicación de inicio de TSR por urgencia dialítica. Tercero, al ser un estudio retrospectivo no se podía cuantificar con exactitud las horas desde el diagnóstico hasta el momento de inicio de la TSR. Sin embargo, una vez realizado el análisis de sensibilidad con el lag-time de 4 horas los hallazgos permanecieron sin cambios. Cuarto, no pudimos evaluar las posibles complicaciones asociadas con

la TSR temprana dado que no se analizaron otros desenlaces diferentes a mortalidad. Por último, una gran proporción de pacientes recibieron terapias de soporte renal intermitente, lo cual se ha considerado un posible factor asociado a peores desenlaces en otros estudios.

Finalmente, se puede concluir que el inicio temprano de TSR en pacientes con LRA críticamente enfermos en UCI no parece tener beneficios en cuanto a reducción de mortalidad. Aunque en nuestro estudio el balance acumulado de líquidos aparentemente no incrementa el riesgo de muerte, la evidencia acumulada actual sugiere que sobrepasar un 10% del peso corporal total resulta deletéreo. Aún así, no se puede inferir que se deba retrasar sistemáticamente el inicio de la terapia dialítica, sino utilizarla ante una indicación inequívoca y permitir así una probable recuperación de la función renal.

## REFERENCIAS

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. The Lancet [Internet]. 2019;394(10212):1949–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2)
2. Levey AS, James MT. Annals graphic medicine - The problem list. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(9):ITC65–79.
3. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care*. 2008;12(3):1–7.
4. Berthelsen RE, Perner A, Jensen AK, Jensen JU, Bestle MH. Fluid accumulation during acute kidney injury in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2018;62(6):780–90.
5. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(2):122–33.
6. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The elain randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(20):2190–9.
7. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(15):1431–42.
8. Investigators S-A. STandard versus Accelerated initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: Study Protocol for a Multi-National, Multi-Center, Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health Dis [Internet]*. 2019 Jun 10;6:2054358119852937–2054358119852937. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31218013>

9. Gomes J, Pesavento ML, de Freitas FFM, de Andrade Coelho FU. Fluid Overload and Risk of Mortality in Critically Ill Patients. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 2019 Nov 1;38(6):293–9.
10. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med*. 2020 Dec 1;48(12):1862–70.