



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA SOBRECARGA DE LÍQUIDOS
CON ANÁLISIS DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA (BIA) Y
ULTRASONOGRAFÍA DEL SISTEMA VENOSO POR PROTOCOLO VEXUS
(VENOUS EXCESS ULTRASOUND) EN PACIENTES CRITICAMENTE
ENFERMOS POR COVID 19

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. KAROLINA BOZENA PIEKARSKA

TUTOR DE TESIS:

DR. GUSTAVO ALEJANDRO CASAS-APARICIO

CIUDAD DE MÉXICO, AÑO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I.ÍNDICE

- I. Índice
- II. Abreviaturas
- III. Resumen
- IV. Introducción
- V. Justificación
- VI. Objetivo
- VII. Hipótesis
- VIII. Materiales y Métodos
- IX. Definiciones
- X. Análisis estadístico
- XI. Consideraciones éticas
- XII. Resultados
- XIII. Discusión
- XIV. Conclusiones
- XV. Bibliografía

II. ABREVIATURAS

ACT	Agua corporal total
AEC	Agua extracelular
AEC/ACT	Índice de agua extracelular en relación con agua corporal total
AIC	Agua intracelular
AIC/ACT	Índice de agua intracelular en relación con agua corporal total
AUC	Área debajo de curva
BAL	Balance acumulado de los líquidos
BIA	Análisis de bioimpedancia eléctrica
HD	Hemodiálisis
IMC	Índice de masa corporal
IC	Índice de confianza
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
IP	Índice de pulsatilidad
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LRA	Lesión renal aguda
MF-BIA	Dispositivo de análisis de bioimpedancia eléctrica de multifrecuencia
PaO ₂ /FiO ₂	Índice de Kirby, relación entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de O ₂
PCR	Proteína C-reactiva
rRT-PCR	Prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
sCr	Creatinina sérica
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria agudo
SH	Sobrecarga hídrica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VCI	Vena cava inferior
VExUS	Valoración ultrasonográfica de la congestión venosa
VH	Vena hepática
VP	Vena porta
VR	Venas renales

AGRADECIMIENTO

"Los sueños deben de alimentarse con dedicación, trabajo duro y determinación para poder volverse realidad"

Anurag Prakash Ray

"Ser médico residente es difícil para nosotros, pero también para nuestros seres queridos, amigos y compañeros; es difícil realizar este camino solo, por eso dedico esta parte a agradecer a todos quienes me han acompañado durante estos 4 años y gracias a quienes este camino fue más fácil.

Primero que nada, agradezco a todos los pacientes, sin ellos y su confianza en nosotros, poniendo en nuestras manos su salud y vida, no sería posible aprender todo lo que aprendí. Agradezco a cada uno de ellos por el aprendizaje que, gracias a ellos, pude obtener.

También agradezco a mi tutor, Dr. Casas, y a muchos de los adscritos por su paciencia, dedicación y guía constante durante toda la residencia. Fueron no solamente mis maestros en el hospital, sino que también me han apoyado en todo momento y en situaciones difíciles que tuve que enfrentar durante estos años. Su experiencia y sabiduría son invaluable.

No podría omitir agradecer a mis compañeros y colegas, mis "erres más" y "erres chiquitos", quienes me han apoyado y han sido fuente de inspiración y motivación para seguir adelante.

Agradezco a mi mamá, mi novio Julio Cesar y mis amigos por su amor incondicional y su apoyo constante. Sin ellos, no lograría esto. Gracias por entender las horas de estudio y trabajo intenso que ha requerido mi especialización.

III. Resumen

Introducción

Evaluación del estado hídrico en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 es un reto diagnóstico. El método práctico y no invasivo para realizar esa evaluación durante la hospitalización en áreas críticas es necesario. Hemos comparado evaluación del estado hídrico valorado por balance acumulado de los líquidos (BAL), análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA) y evaluación de la congestión venosa por protocolo VExUS (Venous Excess Ultrasound) para predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

Métodos

Hemos revisado retrospectivamente los datos médicos de los pacientes con neumonía grave por SARS-COV-2, quienes han sido hospitalizados en áreas críticas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en Ciudad de México entre julio y noviembre del 2021. Hemos recabado los datos demográficos, comorbilidades, datos clínicos y de laboratorio, BAL, variables de BIA y VExUS.

Resultados

Hemos incluido 79 pacientes, de los cuales 18 (14.2%) han fallecido. Mortalidad fue más alta en pacientes con sobrecarga hídrica (AEC/ACT >0.394; OR no ajustado 5.0, 95% CI: 1.6-15.6; p=0.005) y con sobrecarga hídrica persistente (OR 9.57, 95% CI: 1.18-77.5, p=0.03) evaluada por BIA. Aumento de la mortalidad persistía aun después de ajustar por edad, niveles de albumina (<2.5 g/dL) y lesión renal aguda (LRA) en estadios 2-3 (OR 6.2, 95% CI: 1.2 – 32-6, p=0.02). Sobrevida fue significativamente menor en pacientes con sobrecarga hídrica.

Conclusiones

Anormalidades en estado hídrico fueron identificadas solamente por BIA en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 quienes no sobrevivieron. Mortalidad fue más alta en pacientes con sobrecarga hídrica (AEC/ACT >0.394). BIA podría ser una herramienta adicional para valoración del estado de volumen en pacientes críticamente enfermos y la cual permite identificar las características fenotípicas de la distribución de los líquidos que tienen implicaciones en la mortalidad.

IV. Introducción

La evaluación del estado de fluidos es una de las principales preocupaciones en pacientes críticamente enfermos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) secundario a la infección por SARS-COV-2. La fase inflamatoria de la infección por SARS-COV-2 puede aumentar la susceptibilidad a la extravasación de fluidos al espacio intersticial. Las anormalidades en el estado de los fluidos pueden ser imperceptibles durante la evaluación clínica, especialmente en las fases tempranas de la enfermedad crítica. El diagnóstico de sobrecarga de fluidos (SH) basado únicamente en el monitoreo del balance de fluidos acumulado (BAL) puede ser poco representativo debido a las dificultades para el registro adecuado del balance de fluidos en la UCI. Además, la pandemia de COVID-19 ha agravado estas limitaciones debido a la llegada masiva de pacientes gravemente enfermos a los hospitales con personal sanitario sobrecargado. La falta de adecuada valoración del BAL y el manejo inadecuado de las soluciones intravenosas podrían llevar a una sobrecarga de fluidos, aumentando el riesgo de mortalidad [1,2].

Se ha propuesto el sistema de clasificación de Ultrasonido de Exceso Venoso (VExUS) para identificar la congestión venosa esplácnica en diversos escenarios clínicos (3). Como método no invasivo que evalúa la congestión venosa en el hígado y los riñones, podría ser una herramienta útil para guiar la administración de fluidos como sustituto de la SH. Sin embargo, puede tener limitaciones, como la falta de personal capacitado, variabilidad entre observadores, obesidad abdominal, enfermedades hepáticas y enfermedades cardíacas, que deben tenerse en cuenta para el análisis de los resultados (3,4).

La hidratación también puede evaluarse mediante el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), una técnica rápida, no invasiva y útil para la evaluación en la cabecera del paciente. La impedancia es el análisis vectorial de la resistencia, la oposición al flujo de una corriente; y la reactancia, la oposición a un cambio de corriente debido a la capacitancia de un tejido. Los dispositivos de BIA de multifrecuencia (MF-BIA) proporcionan una representación de los compartimentos de agua, lo que los hace más confiables en casos de sobrehidratación o desequilibrios electrolíticos (5).

Un valor normal de la relación Agua Extracelular (AEC) / Agua Total Corporal (ACT) oscila entre 0.36 y 0.40, mientras que una relación superior a 0.40 se considera sobrehidratación en el compartimento extracelular. Teniendo en cuenta que el líquido se acumula principalmente como AEC, la sobrehidratación puede calcularse como la diferencia entre la AEC esperada, basada en la relación euvolémica AEC/ACT, y la AEC medida [6]. La relación Agua Extracelular (AEC) / Agua Total Corporal (ACT) obtenida a partir de la BIA (Bioimpedancia Eléctrica) se ha utilizado ampliamente para evaluar el estado de hidratación en múltiples condiciones clínicas [7,8]. La relación

AEC/ACT ha demostrado ser más elevada entre los no sobrevivientes en la UCI y se ha correlacionado con resultados clínicos adversos, como una ventilación mecánica prolongada [9]. Los parámetros de agua obtenidos mediante dispositivos de BIA multifrecuencia parecen ser confiables en la población críticamente enferma [9-13].

La evaluación del estado de fluidos mediante BIA y la congestión venosa mediante el protocolo de ultrasonido (VExUS) se ha asociado con resultados importantes en diferentes escenarios (14-15). Sin embargo, la mayoría de estos estudios solo evaluaron la hidratación al inicio (16). Por otro lado, la relación entre la variación del estado de volumen y los desenlaces clínicos en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 no ha sido estudiada.

Los objetivos de este estudio fueron describir los cambios longitudinales en el estado de fluidos e identificar qué parámetros derivados del BAL, BIA y VExUS podrían ser útiles para predecir desenlaces clínicos adversos y mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

V. Justificación

La valoración del estado hídrico en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 es una parte fundamental del cuidado de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos, los métodos que son guiados en la observación del balance acumulado de líquidos tienen muchas limitantes que fueron más evidentes durante la pandemia por COVID-19.

Diversos sesgos se presentan desde el ingreso del paciente a urgencias y su traslado a la UCI, entre ellos destacamos:

- 1) un peso corporal basal no real y que solo es estimado por medidas antropométricas realizadas al ingreso a urgencias;
- 2) no existe un acuerdo general de la valoración de pérdidas insensibles de líquidos;
- 3) no existe una cuantificación apropiada de ingresos y egresos de líquidos en la hoja de registro de enfermería;
- 4) pérdida de información de balances de líquidos durante el traslado de paciente de urgencias a la UCI.

Ante estas observaciones consideramos importante analizar si métodos como la BIA y ultrasonido del sistema venoso con protocolo VExUS que son métodos no invasivos y de bajo costo, y que se han implementado recientemente en nuestro Instituto para estimar la sobrecarga hídrica tienen asociaciones con desenlaces adversos graves.

VI. Objetivos

1. GENERAL:

Identificar el mejor método de valoración de la sobrecarga de líquidos en pacientes que estuvieron hospitalizados por COVID-19 en áreas críticas y que les fue realizado BIA y ultrasonido del sistema venoso con protocolo VExUS entre julio y diciembre del año 2021.

2. ESPECÍFICOS:

Identificar el mejor método de valoración de sobrecarga hídrica en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 y que pueda asociarse a más días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.

Identificar el mejor método de valoración de sobrecarga hídrica en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 y que pueda asociarse a más días de ventilación mecánica invasiva.

Comparar bioimpedancia con el ultrasonido del sistema venoso con protocolo VExUS como predictores de desarrollo de la lesión renal aguda relacionada con sobrecarga de líquidos.

Comparar bioimpedancia con el ultrasonido del sistema venoso con protocolo VExUS como predictores de mortalidad relacionada con sobrecarga de líquidos.

VII. Hipótesis

Hipótesis nula

No existirán diferencias en mortalidad y otros eventos adversos graves cuando comparemos el balance acumulado de líquidos con el análisis bioimpedancia eléctrica (BIA) y valoración ultrasonográfica del sistema venoso con protocolo VEXUS en la evaluación del estado hídrico en pacientes graves con COVID-19.

Hipótesis alternativa

El análisis de Bioimpedancia eléctrica será la mejor herramienta para valorar desenlaces adversos de sobrecarga hídrica que la valoración clínica y balances acumulados de líquidos

La evaluación por ultrasonografía con protocolo VEXUS será mejor herramienta para valorar desenlaces adversos de sobrecarga hídrica que la valoración clínica y balances acumulados de líquidos.

VIII. Material y métodos

Población de estudio

Se trata de una cohorte retrospectiva de pacientes críticamente enfermos con neumonía grave debido a COVID-19. El estudio se llevó a cabo entre julio y noviembre de 2021 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en la Ciudad de México, México. Se incluyeron individuos mayores de 18 años que estaban bajo ventilación mecánica (VM) y que habían sido sometidos a evaluación del estado de líquidos el día de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y posteriormente semanalmente. Se excluyeron los pacientes con registros clínicos incompletos y las mujeres embarazadas. El Comité de Ética (#C03-23) aprobó el estudio y eximió el requisito de consentimiento informado debido al diseño retrospectivo del estudio. Los datos fueron totalmente anonimizados antes de ser accedidos.

Evaluación del estado de fluidos en la unidad de cuidados intensivos

La evaluación del estado de fluidos se realizó con BIA y VExUS como parte de la rutina en la unidad de cuidados intensivos durante las primeras 72 horas después del ingreso y luego semanalmente durante la estancia hospitalaria. Se recopiló el balance de fluidos acumulativo (BAL) junto con los valores obtenidos mediante BIA y VExUS.

Evaluación de composición corporal e hidratación mediante análisis de impedancia bioeléctrica (BIA):

El peso y la altura corporales de referencia se estimaron durante las primeras 24-48 horas después del ingreso a la unidad de cuidados intensivos utilizando ecuaciones validadas derivadas de medidas antropométricas [22]. Se calculó el índice de masa corporal (IMC). La composición corporal se evaluó utilizando un dispositivo multifrecuencia (InBody S10, InBody Co, Ltd) con los pacientes en posición supina. Se introdujeron el peso y la altura estimados en el dispositivo, y se colocaron ocho electrodos adhesivos de la siguiente manera: uno en cada muñeca, uno en la parte distal del tercer hueso metacarpiano de cada mano, uno en la parte central de cada tobillo y uno en la parte distal del segundo hueso metatarsiano de cada pie.

Se obtuvieron los valores de agua extracelular (AEC), agua intracelular (AIC), agua corporal total (ACT), relación AEC/ACT y relación AIC/ACT. Se definió la sobrehidratación como una relación AEC/ACT > 0.394 y sobrehidratación persistente cuando la relación se mantuvo > 0.394 en todas las mediciones registradas.

Balace de fluidos acumulativo (BAL)

El balance de fluidos diario se determinó a partir de todos los registros de ingresos y egresos en las hojas de enfermería. Se analizaron todos los datos disponibles de ingresos y egresos desde el ingreso y cada siete días durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos. Se calculó el balance de fluidos para cada día sumando los ingresos (L) y restando los egresos totales (L). Los egresos totales incluían el volumen urinario, las evacuaciones y las pérdidas insensibles. Para cuantificar el BAL en relación al peso corporal, se utilizó la siguiente fórmula: $(\text{suma diaria de ingresos (L)} - \text{egresos totales (L)}) / \text{peso corporal (en kilogramos)}$. Se definió la acumulación de fluidos como un aumento de peso corporal $> 5\%$ en cada evaluación [2].

Evaluación de congestión venosa mediante protocolo de ultrasonido (VExUS)

La evaluación por ultrasonido se realizó en la cama del paciente utilizando un ultrasonido GE Venue con una sonda abdominal curvilínea de 1-5 MHz y una sonda sectorial de 3 MHz, llevada a cabo por médicos residentes de neumología con al menos 2 años de experiencia en ultrasonografía. Los pacientes se posicionaron en decúbito dorsal con la cabecera de la cama elevada a 0 grados.

Se midió la vena cava inferior (VCI) 1 cm después de la inserción de la vena hepática (VH) en posición subxifoidea, obteniendo una vista en eje largo. Si la medida de la VCI era inferior a 2 cm, no se realizó la valoración de las venas hepáticas, porta y renales; si la medida de la VCI era de 2 cm o más, se realizaron evaluaciones adicionales.

Se realizó el Doppler de la vena hepática (VH) visualizando la vena hepática (media o izquierda) en el área subxifoidea o en la vena hepática derecha desde un ángulo lateral; se colocó el Doppler de flujo de color sobre las venas hepáticas a medida que entran en la VCI, y se colocó el Doppler pulsado sobre la VH. La valoración de la VH se realizó mediante la identificación y análisis de las ondas A, S y D: normal $S > D$, moderada: $S < D$ con S anterógrada, grave: S plana o invertida o traza bifásica.

La evaluación del Doppler de la vena porta (VP) se obtuvo desde un enfoque lateral colocando la sonda en la línea media axilar derecha, mediante la colocación del Doppler color y luego el Doppler pulsado en la vena porta. La interpretación de la VP se realizó mediante el cálculo del índice de pulsatilidad como $(V_{\text{max}} - V_{\text{min}}) / V_{\text{max}}$ del flujo y se interpretó como: normal: índice de pulsatilidad < 0.3 , moderado: índice de pulsatilidad $0.3 - 0.49$, grave: índice de pulsatilidad > 0.5 .

El Doppler de la vena renal (VR) también se realizó desde una vista lateral después de colocar la sonda en la línea axilar posterior, activando la señal de

Doppler color y el Doppler pulsado sobre los vasos interlobares. El Doppler de la vena intrarrenal se interpretó como: normal con flujo monofásico continuo, moderado: flujo bifásico con flujo sistólico/diastólico, grave: flujo monofásico con solo flujo diastólico.

En todos los exámenes Doppler, las formas de onda se trazaron durante una pausa respiratoria, si el movimiento respiratorio del hígado impedía generar un trazo adecuado.

La clasificación Doppler individual se ha recopilado en la clasificación VExUS de congestión venosa como: Grado 0 (VCI < 2 cm), Grado I (VCI de 2 cm o más con otros patrones de flujo normales o anomalías de flujo moderadas), Grado II (VCI de 2 cm o más con una anomalía de patrón de flujo grave) y Grado III (VCI de 2 cm o más con 2 anomalías graves).

IX. Definiciones

Definición de Lesión Renal Aguda (LRA)

El diagnóstico y la clasificación de la LRA se basaron en los criterios de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en cada evaluación utilizando únicamente los niveles de creatinina sérica (sCr). El nivel basal de sCr se definió como el valor mínimo durante los primeros 7 días después del ingreso. La LRA grado I correspondió a un aumento de 0.3 mg/dL en sCr en 48 horas o un aumento de sCr de 1.5 a 1.9 veces el nivel basal en los 7 días anteriores; la LRA grado II correspondió a un aumento de sCr de 2.0 a 2.9 veces el nivel basal; y la LRA grado III correspondió a un aumento de sCr de 3 veces el nivel basal o el inicio de terapia de reemplazo renal.

X. Análisis Estadístico

Se verificó la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas mediante la Prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizaron estadísticas descriptivas para analizar variables categóricas (frecuencia absoluta y relativa) y variables cuantitativas (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico). Los datos clínicos, el balance de fluidos acumulado, las variables derivadas de BIA y la evaluación por ultrasonido se registraron y compararon entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes en cada medición utilizando la prueba t de Student, la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de chi-cuadrada.

Para cada parámetro de estado de fluidos (BAL, SH), BIA (AEC/ACT, AIC/ACT) y VExUS, se calculó el área bajo la curva (AUC) con intervalos de confianza del 95% para predecir la mortalidad considerando la medición basal. Se determinaron la sensibilidad y la especificidad para el mejor valor de corte.

Se tomó el mejor punto de corte para definir la sobrecarga hídrica en la medición basal; se definió la sobrecarga hídrica persistente como sobrecarga en todas las mediciones, en dos de cada tres y si hubo solo dos mediciones

que ambas presentaron sobrecarga hídrica. Los datos clínicos, el BAL, la relación AIC/ACT, las variables de VExUS entre no sobrecarga hídrica vs sobrecarga hídrica se compararon en cada medición utilizando ANOVA para medidas repetidas y la prueba de Bonferroni post hoc. Se realizaron análisis de regresión logística univariable y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con prueba de log-rank y el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la asociación entre la sobrehidratación de fluidos y la mortalidad. Se realizaron modelos de regresión multivariable y se ajustaron a la edad, la albúmina sérica <2.5 g/dL y las etapas 2-3 de LRA. Se consideró un valor p significativo <0.05. Los datos se analizaron utilizando Stata Intercooled (versión 14, StataCorp) y GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc).

XI. Consideraciones éticas

Aprobación ética y consentimiento para participar: El Comité de Ética (Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación del INER) aprobó el estudio y eximió el requisito de consentimiento informado debido al diseño retrospectivo del estudio (Aprobación No. C03-23).

Consentimiento para la publicación: NA

XII. Resultados

Un total de 1176 personas fueron admitidas para evaluación en la unidad de emergencias durante el período de estudio. De ellas, 786 personas dieron positivo en la prueba de infección por SARS-COV-2, de las cuales solo 159 fueron ingresadas a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Solo incluimos a los 79 pacientes que se sometieron a la evaluación protocolizada de BIA y VExUS (Figura 1).

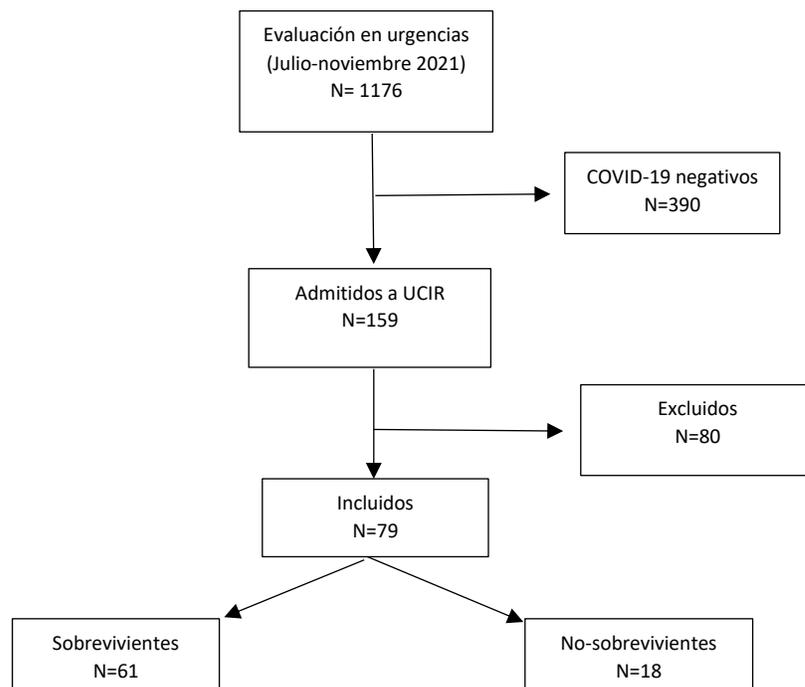


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. Número de individuos evaluados para su elegibilidad e individuos incluidos en el estudio.

Sesenta pacientes (75%) eran hombres, la mediana de edad fue de $51,8 \pm 16,4$ años, 22 (29%) tenían hipertensión arterial sistémica; 20 (26%) tenían diabetes; y 23 (29%) eran obesos (Tabla 1). No se observaron diferencias en los datos bioquímicos como la concentración de electrolitos séricos, dímero-D, procalcitonina y PCR al inicio del estudio entre los sobrevivientes y los no-sobrevivientes. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en los indicadores clínicos ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, LRA, HD) al inicio (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos, bioquímicos y clínicos al inicio en los sobrevivientes y los no sobrevivientes.

	Total (n=79)	Sobrevivientes (n=61)	No- sobrevivientes (n=18)	Valor p
Edad (años)	51.8 ± 16.4	48.1 ± 15.2	64.3 ± 14.1	<0.0001
Masculinos %	60 (75)	48 (78.6)	12 (66.7)	0.29
Diabetes %	20 (26)	15 (24)	5 (18%)	0.87
Hipertensión %	22 (29)	17 (28%)	5 (28%)	0.86

Obesidad %	23 (29)	22 (36%)	1 (6%)	0.01
Laboratorios				
Hemoglobina (g/dL)	13.6 ± 1.6	13.7 ± 1.5	13.3 ± 2.2	0.47
Creatinina (mg/dL)	0.91 (0.72- 1.37)	0.9 (0.71-1.37)	0.98 (0.78- 1.43)	0.36
BUN (mg/dL)	28 (21-39)	27.5 (18-36)	38 (24-54)	0.08
Sodio (mmol/L)	141 ± 5	141 ± 3.3	140 ± 9.2	0.62
Potasio (mmol/L)	4.4 ± 0.5	4.4 ± 0.5	4.5 ± 0.6	0.62
Fosforo (mg/dL)	3.9 ± 1.0	3.9 ± 1.0	3.9 ± 1.0	0.77
Albumina sérica (gr/dL)	2.8 ± 0.3	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.3	0.33
Dímero-D (ug/mL)	0.9 (0.4-1.9)	0.9 (0.4-1.69)	1.5 (0.9-2.8)	0.055
Procalcitonina (ng/mL)	0.14 (0.08- 0.46)	0.13 (0.07- 0.34)	0.26 (0.2- 0.46))	0.10
PCR (mg/dL)	10.8 (4.3- 15.8)	10.2 (3.8-15.6)	11.5 (9.3-16.4)	0.29

PaO ₂ /FiO ₂	165 ± 45	168 ± 4	155 ± 47	0.32
LRA	29 (37%)	24 (39%)	5 (28%)	0.57
Hemodiálisis	2 (3%)	1 (2%)	1 (5.5%)	0.32

Al comparar los resultados clínicos entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes, encontramos que los 18 pacientes en el grupo de no sobrevivientes eran mayores, con una edad de 64,3 ± 14,1 frente a 48,1 ± 15,2 años ($p < 0,0001$), presentaron una estancia hospitalaria más prolongada, de 23 (RIQ 14-40) frente a 13 (8-25) días ($p = 0,013$), y más días de ventilación mecánica invasiva, con 22 (14-35) frente a 13 (8-25) días ($p = 0,017$). El tiempo promedio entre el ingreso hospitalario y la medición inicial fue de 2 [1-3] días, sin diferencias entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias en los resultados clínicos entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes.

Desenlaces	General (n=79)	Sobrevivientes (n=61)	No-sobrevivientes (n=18)	Valor p
Estancia intrahospitalaria (días)	19 (14-35)	13 (8-25)	23 (14-40)	0.013
LRA n (%)	26 (33%)	21 (34.5%)	5 (26.3%)	0.37
Días con ventilación mecánica invasiva	15 (9-27)	13 (8-25)	22 (14-35)	0.017
Días desde admisión hasta primera valoración	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.98

No hubo diferencias al analizar el BAL o la sobrecarga de fluidos entre los grupos (Tabla 3); mientras que la BIA mostró un menor ACT a 1 y 14 días en el grupo de no sobrevivientes, 41,7 ± 7,7 frente a 36,9 ± 6,3 ($p = 0,019$) y 41,4 ± 8,0 frente a 35,2 ± 5,0 ($p = 0,044$), y una mayor relación AEC/ACT en el grupo

de no sobrevivientes en cada medición, día 1: $0,39 \pm 0,008$ frente a $0,38 \pm 0,01$ ($p=0,004$), día 7: $0,40 \pm 0,009$ frente a $0,39 \pm 0,01$ ($p=0,02$) y día 14: $0,40 \pm 0,01$ frente a $0,39 \pm 0,01$ ($p=0,002$). De la misma manera, el AIC/ACT fue más bajo en cada evaluación en el grupo de no sobrevivientes, día 1: $0,60 \pm 0,008$ frente a $0,61 \pm 0,001$ ($p=0,001$); día 7: $0,59 \pm 0,009$ frente a $0,60 \pm 0,001$ ($p=0,003$); día 14: $0,59 \pm 0,009$ frente a $0,60 \pm 0,001$ ($p=0,009$). Tabla 3.

Tabla 3. Evaluación del estado de fluidos utilizando diferentes métodos.

	Sobrevivientes (n=61)	No- sobrevivientes (n=18)	Valor p
Balance de los líquidos			
BAL, día 1(ml)	840 (227-1402)	913 (-319 - 1898)	0.86
BAL, ml/kg, día 1	10.4 (3.6 - 18.6)	9.5 (-6.0 - 23.3)	0.79
SH >5%, día 1	2 (4%)	0	0.47
BAL, día 7 (ml)	2717 (1333-4577)	1852 (475-4389)	0.42
BAL ml/kg, día7	27.3 (15.5-59.4)	26.9 (6.4-53.6)	0.51
SH > 5%, día 7	13 (21)	4 (22)	0.95
BAL, día 14 (ml)	6140 (1719-8944)	7131 (2920-16995)	0.40
BAL ml/kg, día14	67.8 (19.6-144.9)	124.3 (48.2-184.6)	0.25
SH >5%, día 14	17 (28)	5 (28)	0.76
BIA			
ACT, día 1 (L)	41.7 ± 7.7	36.9 ± 6.3	0.019

ACT, día 7 (L)	40.0 ±8.8	36.2 ± 6.4	0.10
ACT, día 14 (L)	41.4 ±8.0	35.2 ±50	0.045
AEC/ACT, día 1	0.38 ± 0.01	0.39 ± 0.008	0.004
AEC/ACT, día 7	0.39 ±0.01	0.40 ±0.009	0.020
AEC/ACT, día 14	0.39 ± 0.01	0.40 ±0.01	0.002
AIC/ACT, día 1	0.61 ± 0.01	0.60 ± 0.008	0.001
AIC/ACT, día 7	0.60 ± 0.01	0.59 ±0.009	0.003
AIC/ACT, día 14	0.60 ± 0.001	0.59 ± 0.009	0.009
VExUS			
VExUS 2-3 %, día 1 ^a	11 (20%)	5 (36%)	0.41
VExUS 2-3%, día 7 ^b	7 (18%)	3 (23%)	0.71
VExUS 2-3%, día 14 ^c	4 (16%)	2 (28%)	0.46

a: Solo 69 pacientes tenían puntuación VExUS; 55 sobrevivientes y 14 no sobrevivientes.

b: Solo 53 pacientes tenían puntuación VExUS; 40 sobrevivientes y 13 no sobrevivientes.

c: Solo 32 pacientes tenían puntuación VExUS; 25 sobrevivientes y 7 no sobrevivientes.

Rendimiento de los predictores de mortalidad

Según los valores más altos de AUC, especificidad y precisión, el índice con mejor rendimiento para predecir la mortalidad fue la relación AEC/ACT en la medición basal (AUC = 0.78, IC del 95%: 0.067-0.89); el AUC de otros predictores se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Área bajo la curva (AUC) para predecir la mortalidad según los indicadores del día 1.

	AUC	CI 95%	Punto de corte	Sensibilidad %	Especificidad %
BAL ml/kg	0.47	0.28- 0.66	>8	64%	43%
Sobrecarga hídrica (SH) >5%	0.48	0.45- 0.50	>1	0%	96%
VExUS 2-3	0.57	0.43- 0.71	>1	36%	80%
AEC/ACT	0.78	0.67- 0.89	0.394	72%	68%
AIC/ACT	0.21	0.10- 0.32	0.595	56%	13%

El tiempo hasta la muerte fue significativamente más corto en individuos con valores más altos de AEC/ACT.

Veintinueve pacientes (37%) presentaron sobrehidratación (relación AEC/ACT >0.394). El análisis de supervivencia mostró que el tiempo hasta la muerte fue significativamente más corto en individuos con sobrehidratación en el día 1 (HR 2.82, IC del 95% 1.05-7.5, p=0.03) (Figura 2).

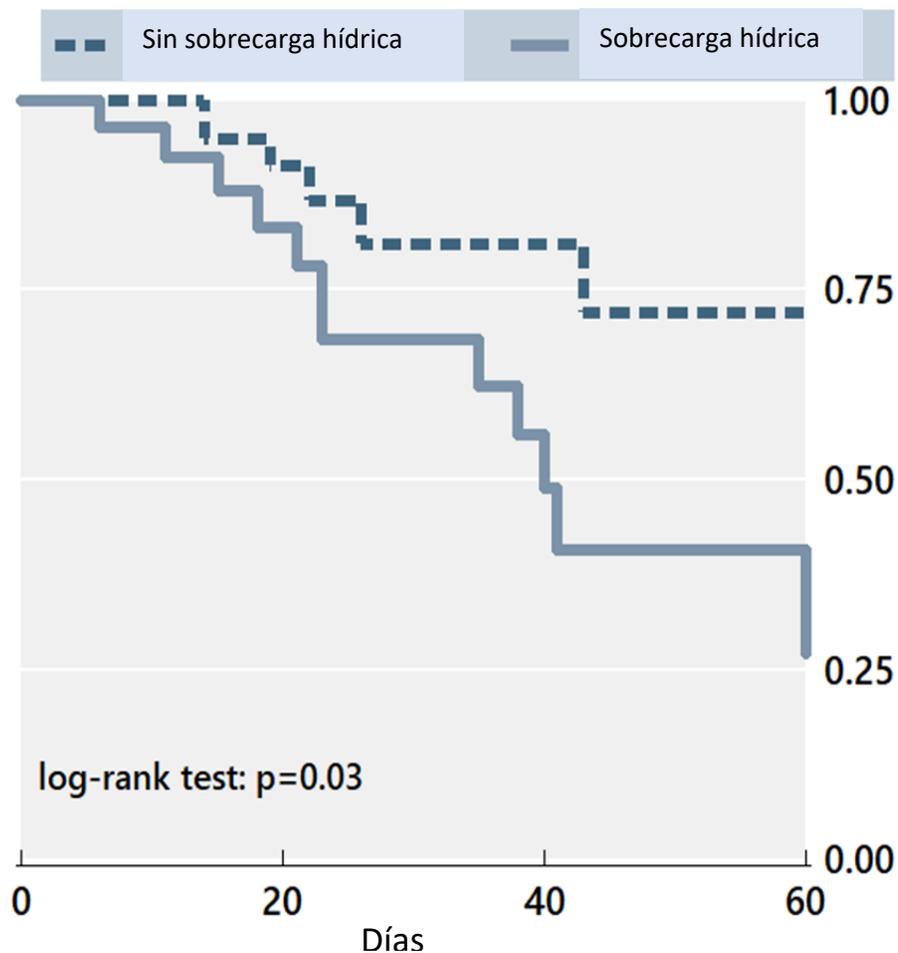


Figura 2. Supervivencia en el grupo con sobrehidratación y el grupo sin sobrehidratación. Supervivencia en el grupo con sobrehidratación (línea azul) vs. supervivencia en el grupo sin sobrehidratación (línea azul punteada) durante la hospitalización (p=0.03). El tiempo 0 correspondió al ingreso a la UCI.

La sobrehidratación (relación AEC/ACT >0.394) y la sobrehidratación persistente fueron factores de riesgo para la mortalidad.

La regresión logística indicó un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con sobrehidratación (Modelo 1: OR no ajustado 5.0, IC del 95%: 1.6-15.6; p=0.005). Se observó un mayor riesgo después de ajustar por edad y niveles de albúmina sérica (<2.5 g/dl) (Modelo 2: 6.2, IC: 1.2-30.6, p=0.02) y LRA en etapas 2-3 (Modelo 3: 6.2, IC: 1.2-32.6, p=0.02). Los pacientes con sobrehidratación persistente evaluada por BIA durante la hospitalización presentaron un mayor riesgo de mortalidad (Modelo 1: OR no ajustado 6.0, IC del 95%: 1.4-25.1, p=0.01), Modelo 2: (OR 7.6, IC del 95%: 1.11-52.3, p=0.03) y Modelo 3: (OR 9.57, IC del 95%: 1.18-77.5, p=0.03), (Tabla 5).

Tabla 5. Regresión logística para la mortalidad.

	Sobrecarga hídrica	Sobrecarga hídrica persistente
Modelo 1	5.0 (1.6-15.6, p=<0.005*)	6.0 (1.4-25.1, p=0.01*)
Modelo 2	6.2 (1.2-30.6, p=0.02*)	7.6 (1.11-52.3, p=0.03*)
Modelo 3	6.2 (1.2-32.6, p=0.02*)	9.57 (1.18-77.5, p=0.03*)

Modelo 1. Crudo

Modelo 2. Ajustado a edad, niveles bajos de albumina (<2.5 g/dL)

Modelo 3. Modelo 2 + LRA en estadios 2-3

Sobrehidratación persistente utilizando una relación AEC/ACT >0.394 para los principales resultados

Los pacientes con sobrehidratación persistente (AEC/ACT >0.394 en todas las mediciones) mostraron una mayor mortalidad 10 (37%) vs 3 (8.8%) p=0.008; un BAL ml/kg de 67.7 (38.8-124.3) vs 21.1 ml/kg (0.7-84.8) p=0.03; una estancia hospitalaria más prolongada en días de 24.5 (15-40) vs 19 (14-28) p=0.004; y más días con soporte ventilatorio [32 (16-40) vs 13.5 (9-22) p=<0.001]. (Tabla 6)

Tabla 6. Diferencias entre pacientes con sobrehidratación persistente y no persistente para los principales resultados.

	Sobrecarga hídrica persistente (n=27)	Sin sobrecarga hídrica persistente (n=34)	Valor p
Mortalidad	10 (37%)	3 (8.8%)	0.008
BAL total (ml)	5598 (2748-8120)	2537 (49-7239)	0.13
BAL total ml/kg	67.7 (38.8-124.3)	21.1 (0.7-84.8)	0.03
LRA	13 (50%)	18 (53%)	0.82

LRA en estadios 2-3 durante la hospitalización	8 (31%)	9 (27%)	0.71
Días de estancia intrahospitalaria	24.5 (15-40)	19 (14-28)	0.004
Días con ventilación mecánica invasiva	32 (16-40)	13.5 (9-22)	<0.001e

XIII. DISCUSIÓN

Los pacientes críticamente enfermos son susceptibles a la sobrecarga de líquidos y la sobrehidratación en todas las fases de la terapia de líquidos [17]. Las alteraciones en los líquidos se han asociado con resultados clínicos adversos en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), por lo que la administración de líquidos durante el SIRA debido a COVID-19 grave debe ser adecuadamente guiada [18]. Actualmente, el mayor número de estudios que asocian resultados adversos con la sobrecarga de líquidos se basan en el monitoreo de balance acumulado de líquidos (BAL); sin embargo, este método puede presentar imprecisiones debido a la falta de registros óptimos de BAL desde la admisión hospitalaria. La evaluación del estado de fluidos mediante BAL requiere protocolos bien estandarizados para la recopilación de datos de registro. En nuestra cohorte, solo observamos un aumento significativo en la última medición de BAL en el grupo con sobrehidratación, lo que nos lleva a suponer que el registro probablemente se calculó de manera inconsistente.

En los últimos años, la impedancia bioeléctrica (BIA, por sus siglas en inglés) y el protocolo VExUS se han implementado como procedimientos no invasivos que podrían agregar información sobre el estado de líquidos en pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica (VM). La BIA es una medida no invasiva de la resistencia y reactancia de los tejidos corporales, cuantificada mediante la aplicación de una corriente eléctrica a través de electrodos colocados en la piel, a partir de la cual se pueden estimar los volúmenes de los líquidos en los compartimentos y la composición corporal al mismo tiempo [5].

Se ha informado que varios parámetros medidos por BIA predicen el riesgo de resultados adversos como consecuencia de condiciones patológicas de hidratación en diferentes entornos clínicos [8, 11, 19]. La relación entre el compartimento de agua extracelular (AEC) y el agua corporal total (ACT) derivada de la BIA se ha encontrado persistentemente aumentada en pacientes críticamente enfermos no sobrevivientes con sepsis y COVID-19

[10-12]. De la misma manera, una relación AEC/ACT $>0,39$ en pacientes sépticos se ha asociado con un tiempo prolongado de ventilación mecánica [9]. Recientemente, Park y col. pudieron observar el aumento en los espacios extracelulares y la contracción de los espacios intracelulares inmediatamente después de la resucitación con líquidos intravenosos [7]. Aunque no pudimos realizar análisis antes de la fase inicial de la resucitación, observamos las mismas características en la distribución de líquidos al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) desde nuestra primera evaluación.

Después de analizar retrospectivamente el estado de líquidos de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 durante la estancia hospitalaria, elegimos el término "sobrehidratado" para expresar una condición en la que una relación AEC/ACT $>0,394$ derivada de la BIA se asoció de manera independiente con la mortalidad. En este sentido, la BIA nos permitió identificar las características de los pacientes con una relación AEC/ACT $>0,394$ utilizando la primera evaluación. También observamos una disminución persistente en la relación intracelular de agua (AIC) / agua corporal total (ACT) en evaluaciones posteriores, y estos cambios estuvieron acompañados de una disminución persistente en los niveles de albúmina sérica.

Nuestros resultados mostraron que una relación AEC/ACT $>0,394$ en la evaluación inicial se asoció de manera significativa con la mortalidad, incluso después de ajustar por edad, niveles de albúmina sérica $<2,5$ g/dL y lesión renal aguda grado 2-3. El análisis de supervivencia indicó que el tiempo hasta la muerte fue significativamente más corto en los pacientes sobrehidratados. Por esta razón, una de las características clave de nuestro estudio fue el reconocimiento de la sobrehidratación como una condición adversa frecuente en pacientes críticamente enfermos con SIRA debido a COVID-19.

La sobrehidratación persistente se ha asociado con un aumento de la mortalidad en otros entornos clínicos (20). Aunque se han informado los efectos adversos de un estado de volumen persistentemente aumentado en pacientes críticamente enfermos en diversos estudios cuando se analiza el estado de volumen mediante métodos tradicionales como el BAL [21], hasta donde sabemos, no hay estudios que hayan evaluado repetidamente el estado de volumen utilizando la BIA en pacientes críticamente enfermos. Nuestro análisis longitudinal nos permitió identificar que los pacientes con SIRA debido a COVID-19 persistentemente sobrehidratados tenían más probabilidades de fallecer, lo que podría explicarse por su requisito prolongado de VM invasiva y una estancia hospitalaria más larga.

Es interesante especular que el grupo sobrehidratado mostró ciertas características fenotípicas que pueden explicar la mayor susceptibilidad a la expansión del espacio extracelular (fuga de agua intracelular al espacio

extracelular en un entorno con niveles bajos de albúmina sérica). Estos cambios permanecieron presentes mientras la relación AEC/ACT permaneció alterada, y el reconocimiento de estos datos por parte del médico puede ser una alerta para el uso juicioso de líquidos mientras estos cambios persistan.

Por otro lado, la ultrasonografía es una herramienta en evolución que se realiza en la cabecera del paciente siguiendo protocolos estandarizados que permiten la toma de decisiones terapéuticas en varios escenarios clínicos; la utilidad de la ultrasonografía para guiar la terapia de líquidos se puede desarrollar mediante la cuantificación de "líneas B" que se originan en la línea pleural [22]. La presencia de líneas B pulmonares difusas indica síndrome intersticial; sin embargo, en el contexto de enfermedad crítica, muchas otras etiologías, como el SIRA, la neumonía viral y otras enfermedades pulmonares intersticiales, pueden producir un síndrome intersticial, que limita su utilidad [22].

La identificación de patrones de flujo venoso en órganos abdominales mediante imágenes de Doppler es la esencia del protocolo VExUS para identificar congestión venosa, que asocia estos cambios con resultados clínicos adversos [3]. Un estudio reciente en pacientes críticamente enfermos con sepsis y ventilación mecánica encontró una asociación significativa entre las anomalías en las señales de Doppler de la vena porta y hepática y eventos renales adversos importantes [23], resultados similares se han observado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con anomalías en el flujo de la vena porta [16, 24]. Contrariamente a estos hallazgos, un estudio de cohorte longitudinal reciente no encontró asociación entre los puntajes VExUS al ingreso y la lesión renal aguda o la mortalidad a los 28 días, incluso cuando el puntaje VExUS era ≥ 2 [15]. Nuestra cohorte se alinea con este estudio previo; realizamos ultrasonografías siguiendo el protocolo VExUS para evaluar los datos de congestión venosa sin encontrar una asociación con la mortalidad. También pudimos observar que hasta el 39% de los pacientes con una relación AEC/ACT $>0,39$ no presentaban congestión venosa, y no encontramos diferencias en el grado de congestión venosa entre los grupos de sobrecarga de líquidos y no sobrecarga de líquidos. En general, consideramos que la interpretación de estos resultados debe tener en cuenta la población específica de pacientes y las posibles diferencias en las consecuencias de la congestión venosa moderada y grave en los resultados adversos. La asociación entre la congestión venosa sistémica y los resultados adversos puede ser más pronunciada en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

La evaluación de los compartimentos de líquidos en pacientes críticamente enfermos es un proceso complejo que requiere medidas repetidas debido a las diferentes condiciones clínicas que pueden provocar cambios en los

líquidos corporales durante la estancia en la UCI. Un análisis deductivo de la BIA junto con otros parámetros podría contribuir a la evaluación del estado de fluidos en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Se debe tener en cuenta que se necesitan estudios que evalúen simultáneamente estrategias para la evaluación del estado de volumen en pacientes críticamente enfermos, con el fin de identificar la mejor de ellas o si pueden complementarse entre sí.

XIV. CONCLUSIONES

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que compara longitudinalmente el estado de fluidos con tres métodos diferentes; identificamos que ni el balance acumulado de fluidos ni la ultrasonografía para evaluar la congestión del sistema venoso (VExUS) se asociaron con resultados adversos. Sin embargo, la BIA ofreció la ventaja de detectar cambios sutiles desde las primeras etapas que podrían pasar desapercibidos para el médico con el monitoreo del balance de fluidos.

Existe un protocolo bien definido de evaluación del estado de fluidos utilizando balances acumulados, BIA y ultrasonografía con el protocolo VExUS. Siendo un estudio retrospectivo, es posible que se haya omitido información. VExUS: todas las exploraciones fueron realizadas por becarios de neumología capacitados con interés clínico en ecografía, y anotadas en la hoja de registro de la evaluación de congestión venosa con ultrasonografía. No se encontraron registros de disfunción del ventrículo derecho.

Además, se requiere una logística para el monitoreo dinámico del estado de fluidos en pacientes críticamente enfermos, que debe ir desde el examen físico hasta estrategias novedosas.

XV. BIBLIOGRAFIA

1. Kazory, A., Ronco, C., & McCullough, P. A. (2020). SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 0(0), 1–6. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1754700>
2. Messmer, A. S., Zingg, C., Müller, M., Gerber, J. L., Schefold, J. C., & Pfortmueller, C. A. (2020). Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Critical care medicine*, 48(12), 1862–1870. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004617>
3. Argaiz E. R. (2021). VExUS Nexus: Bedside Assessment of Venous Congestion. *Advances in chronic kidney disease*, 28(3), 252–261. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.03.004>
4. Rola, P., Miralles-Aguiar, F., Argaiz, E. *et al.* Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. *Ultrasound J* 13, 32 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13089-021-00232-8>
5. Mulasi, U., Kuchnia, A. J., Cole, A. J., & Earthman, C. P. (2015). Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(2), 180–193. <https://doi.org/10.1177/0884533614568155>
6. Moonen, H. P. F. X., & Van Zanten, A. R. H. (2021). Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Current opinion in critical care*, 27(4), 344–353. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000840>
7. Park, I., Lee, J. H., Jang, D. H., Kim, J., Hwang, B. R., Kim, S., Lee, J. E., & Jo, Y. H. (2020). Assessment of body water distribution in patients with sepsis during fluid resuscitation using multi-frequency direct segmental bioelectrical impedance analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(6), 1826–1831. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.022>

8. Bellizzi, V., Scalfi, L., Terracciano, V., De Nicola, L., Minutolo, R., Marra, M., Guida, B., Cianciaruso, B., Conte, G., & Di Iorio, B. R. (2006). Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 17(5), 1481–1487. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005070756>
9. Slobod, D., Yao, H., Mardini, J., Natkaniec, J., Correa, J. A., Jayaraman, D., & Weber, C. L. (2019). Bioimpedance-measured volume overload predicts longer duration of mechanical ventilation in intensive care unit patients. Une surcharge volémique telle que mesurée par bio-impédance prédit une durée prolongée de la ventilation mécanique chez les patients à l'unité de soins intensifs. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 66(12), 1458–1463. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01450-4>
10. Lee, Y., Kwon, O., Shin, C. S., & Lee, S. M. (2015). Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients. *Clinical nutrition research*, 4(1), 32–40. <https://doi.org/10.7762/cnr.2015.4.1.32>
11. Yao, J., Zhou, M., Xu, B., Li, C., Chen, H., & Gong, D. (2020). The association of bioimpedance analysis parameters with the outcomes of critically ill patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(9), 2848–2855. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.018>
12. Osuna-Padilla, I. A., Rodríguez-Moguel, N. C., Rodríguez-Llamazares, S., Aguilar-Vargas, A., Casas-Aparicio, G. A., Ríos-Ayala, M. A., & Hernández-Cardenas, C. M. (2022). Low phase angle is associated with 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 46(4), 828–835. <https://doi.org/10.1002/jpen.2236>
13. Cornejo-Pareja, I., Vegas-Aguilar, I. M., García-Almeida, J. M., Bellido-Guerrero, D., Talluri, A., Lukaski, H., & Tinahones, F. J. (2021). Phase angle and standardized phase angle from bioelectrical impedance measurements as a prognostic factor for mortality at 90 days in patients with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, S0261-5614(21)00091-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.017>

14. Beaubien-Souligny, W., Rola, P., Haycock, K., Bouchard, J., Lamarche, Y., Spiegel, R., & Denault, A. Y. (2020). Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *The ultrasound journal*, 12(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00163-w>
15. Andrei, S., Bahr, P. A., Nguyen, M., Bouhemad, B., & Guinot, P. G. (2023). Prevalence of systemic venous congestion assessed by Venous Excess Ultrasound Grading System (VExUS) and association with acute kidney injury in a general ICU cohort: a prospective multicentric study. *Critical care (London, England)*, 27(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04524-4>
16. Beaubien-Souligny, W., Benkreira, A., Robillard, P., Bouabdallaoui, N., Chassé, M., Desjardins, G., Lamarche, Y., White, M., Bouchard, J., & Denault, A. (2018). Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, 7(19), e009961. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009961>
17. Malbrain, M., Van Regenmortel, N., Saugel, B., De Tavernier, B., Van Gaal, P. J., Joannes-Boyau, O., Teboul, J. L., Rice, T. W., Mythen, M., & Monnet, X. (2018). Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Annals of intensive care*, 8(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>
18. Vignon, P., Evrard, B., Asfar, P., Busana, M., Calfee, C. S., Coppola, S., Demiselle, J., Geri, G., Jozwiak, M., Martin, G. S., Gattinoni, L., & Chiumello, D. (2020). Fluid administration and monitoring in ARDS: which management?. *Intensive care medicine*, 46(12), 2252–2264. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06310-0>
19. Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Vashi, P. G., King, J., Dahlk, S. L., Grutsch, J. F., & Lis, C. G. (2008). Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC cancer*, 8, 249. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-249>
20. Ng JK, Kwan BC, Chan GC, et al. Predictors and prognostic significance of persistent fluid overload: A longitudinal study in Chinese peritoneal dialysis

patients [published online ahead of print, 2022 Jul 4]. *Perit Dial Int.* 2022;8968608221110491. doi:10.1177/08968608221110491

21. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(4):422-427. doi:10.1038/ki.2009.159
22. Volpicelli, G., Elbarbary, M., Blaivas, M., Lichtenstein, D. A., Mathis, G., Kirkpatrick, A. W., Melniker, L., Gargani, L., Noble, V. E., Via, G., Dean, A., Tsung, J. W., Soldati, G., Copetti, R., Bouhemad, B., Reissig, A., Agricola, E., Rouby, J. J., Arbelot, C., Liteplo, A., International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) (2012). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive care medicine*, 38(4), 577–591. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>
23. Spiegel, R., Teeter, W., Sullivan, S., Tupchong, K., Mohammed, N., Sutherland, M., Leibner, E., Rola, P., Galvagno, S. M., Jr, & Murthi, S. B. (2020). The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. *Critical care (London, England)*, 24(1), 615. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03330-6>
24. Eljaiek, R., Cavayas, Y. A., Rodrigue, E., Desjardins, G., Lamarche, Y., Toupin, F., Denault, A. Y., & Beaubien-Souligny, W. (2019). High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients. *British journal of anaesthesia*, 122(2), 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.028>