



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Cirugía

Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia

Programa de doctorado 209 E Pediatría

TESIS DOCTORAL

**Estudio de la concentración ideal de
sodio en los fluidos intravenosos de
mantenimiento en pediatría**

Presentada por:

Pablo Álvarez Montañana

Dirigida por:

Dra. Pilar Codoñer Franch

Valencia 2012

A mis padres, a mi hermana, a Alicia.

A mis pequeños sobrinos, y también a las grandes personas que algún día serán.

A mis pacientes, por que un día puedan comprender la razón del dolor que pude causarles; pero principalmente, y sobre todo, a los que ya no podrán comprenderlo.

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, la Dra. Pilar Codoñer, por haberme ayudado más que dirigido en esta empresa, por su accesibilidad, por su implicación.

Al Dr. Vicente Modesto, por todo lo que ha hecho por mí tanto en este trabajo como en mi carrera profesional. Por ser mi báculo en el oscuro mundo de la estadística. Por hacer nacer en mí un interés tremendo por el desempeño de mi profesión.

A mis compañeros de la Unidad de Cuidados intensivos pediátricos del Hospital La Fe, los Drs. Ibiza y Sanchis y la Dra. Vidal, por apoyarme en la elaboración de este estudio y por ayudarme a aprender cada día de ellos.

A los/las enfermeros/as y las auxiliares de la Unidad de Cuidados intensivos pediátricos del Hospital La Fe, por ser mucho más que compañeros de trabajo.

A mis compañeros de residencia, por acompañarme en esa etapa irrepetible y maravillosa de mi vida. Por su desinteresada ayuda en el reclutamiento de los pacientes. A Amaya Pérez, por participar tan activamente en la recogida de datos. A Jose Luis López-Prats, por su implicación en la inclusión de pacientes y por darle a este proyecto el empujón final sin el que no habría despegado.

A mis amigos y familiares, por su cariño que alimenta cada uno de mis proyectos.

A mi hermana, por ser mi cómplice y compañera desde que tengo uso de razón. Por estar desde pequeña ahí, ahuyentando sólo con dormir a mi lado todos los fantasmas que amenazaban mis sueños infantiles. Por la relación tan especial que tenemos.

A mis padres, por todo lo que nos habéis dado, que es todo lo dable. Por la educación ejemplar que recibimos, por vuestro amor incondicional y sin límites, por estar siempre a nuestro lado.

A Carlota y Pablo, por arrancarme una sonrisa incluso en los días oscuros, por la ilusión inmensa con la que os coméis el mundo.

A Alicia, por ser como eres, por tu dulzura y tu coraje, por conseguir silenciosamente que me esfuerce en sacar lo mejor de mí mismo, por hacer que salga el sol en cada uno de mis días.

ÍNDICE

1- INTRODUCCIÓN.....	7
1.1- Metabolismo del agua en el organismo de lactantes y niños.....	7
1.2- Distribución de iones en los diferentes compartimentos.....	11
1.3- Metabolismo de los iones sodio y cloro.....	12
1.4- Osmolalidad y tonicidad en el agua de los compartimentos.....	16
2- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	18
3- HIPÓTESIS.....	24
4- OBJETIVOS.....	26
4.1- Objetivo primario.....	26
4.2- Objetivos secundarios.....	26
5- PACIENTES Y MÉTODOS.....	27
5.1- Diseño del estudio.....	27
5.2- Cálculo del tamaño muestral.....	35
5.3- Aleatorización.....	36
5.4- Análisis estadístico.....	36
6- RESULTADOS.....	37
6.1- Resultados del primer subestudio: Estudio de valoración de la concentración ideal de ión sodio en las soluciones intravenosas de mantenimiento.....	37

6.2- Resultados del segundo subestudio: Estudio de la valoración del tipo de sal de sodio más adecuada para las soluciones parenterales de mantenimiento.....	53
7- DISCUSIÓN.....	59
8- CONCLUSIONES.....	70
9- BIBLIOGRAFÍA.....	72

1-INTRODUCCIÓN

1.1-Metabolismo del agua en el organismo de lactantes y niños

El agua es el principal componente del cuerpo humano. Es esencial para los procesos fisiológicos de la digestión, absorción y eliminación de desechos metabólicos no digeribles, y también para la estructura y función del aparato circulatorio. Actúa como medio de transporte de nutrientes y todas las sustancias corporales, y tiene acción directa en el mantenimiento de la temperatura corporal. El 80% del peso de un recién nacido es agua, y este porcentaje disminuye progresivamente hasta el año de edad a alrededor del 60% para permanecer estable en toda la edad adulta^{1,2} (ver Figura 1).

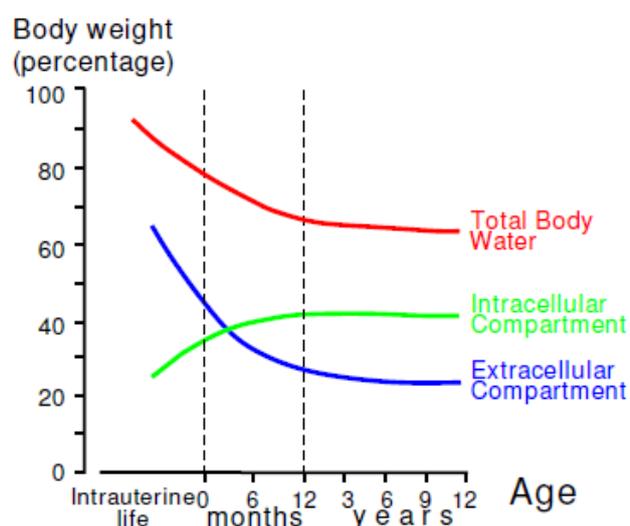


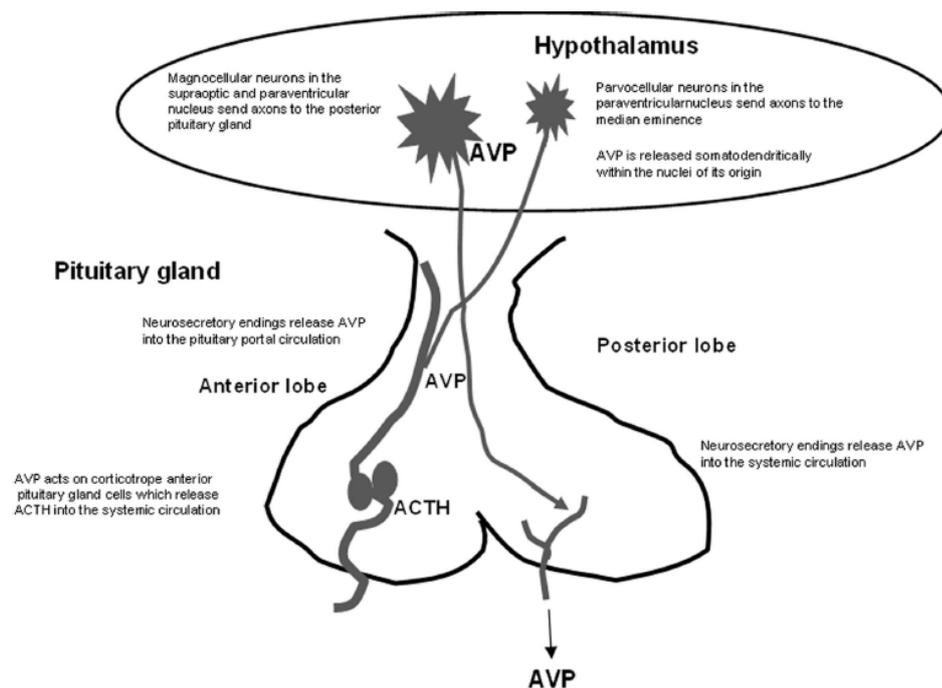
Figura 1. Diagrama con la subdivisión del líquido corporal total, del líquido intracelular y del extracelular en función de la edad (Tomado de Bianchetti MG, Simonetti GD, Bettinelli A. Body fluids and salt metabolism – Part 1. Ital J Pediatr 2009;35:36)

Por lo tanto, una parte muy importante del organismo de los lactantes y niños es agua, y ésta juega un papel esencial tanto estructural como en la función de todos los órganos. Así pues, el mantenimiento de un volumen de líquido relativamente constante, y de una composición estable de solutos de los líquidos corporales es esencial para la homeostasis. Por esto, nuestro organismo posee una serie de mecanismos que le permiten mantener constante el contenido de agua, mediante un ajuste entre los ingresos y las pérdidas. El balance hídrico viene determinado por la ingesta (agua bebida y agua contenida en los alimentos) y la eliminación (orina, heces, a través de la piel y del aire espirado por los pulmones). El fallo de estos mecanismos, y las consiguientes alteraciones del balance acuoso, pueden producir graves trastornos capaces de poner en peligro la vida del individuo.

Fisiológicamente el agua que contiene el organismo humano proviene del exterior pero también se produce en su interior. El ingreso desde el exterior se produce por la ingesta de líquidos y alimentos, y el volumen necesario varía en función de la edad. El principal estímulo regulador de la ingesta es la sed, que se dispara por el aumento de osmoles eficaces en sangre, principalmente el sodio, y el umbral de estímulo suele ser por encima de 295 mOsm/ kg de líquido³. La producción de agua en el cuerpo humano deriva del metabolismo de los hidratos de carbono, y representa el 10% de la cantidad del agua que se ingiere⁴.

En cuanto a las pérdidas de agua, se producen por diversas vías. Existen tres cuya eliminación no depende del contenido de agua y de solutos en el organismo: las pérdidas insensibles por piel, que dependen exclusivamente de la temperatura corporal y de la temperatura ambiente; las pérdidas respiratorias, que dependen de la humedad exterior; y las heces, que son más o menos constantes. La otra vía de eliminación de agua es la urinaria, siendo los riñones los principales órganos reguladores del equilibrio entre

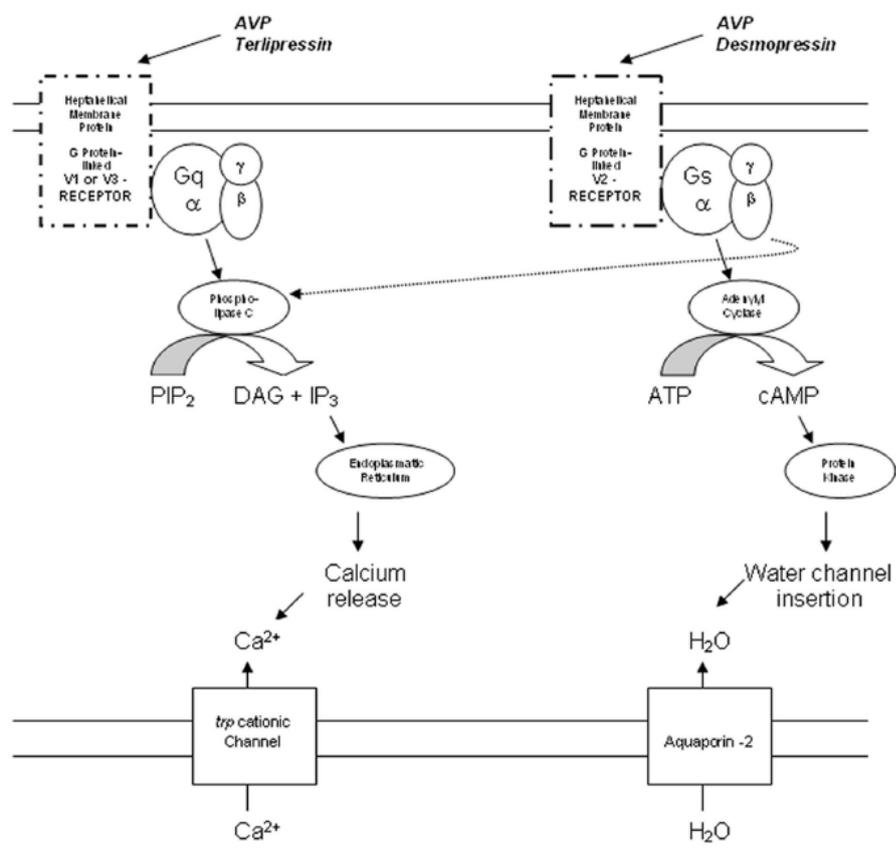
las entradas y las pérdidas junto con la sed. Permiten una estabilidad en el volumen de líquido que contiene el organismo, y una estabilidad en la concentración de sus solutos, con variaciones menores del 2%³. El principal control sobre la eliminación de agua por orina es la hormona antidiurética (ADH). La ADH humana es un octapéptido cíclico sintetizado en los núcleos supraóptico y periventricular del hipotálamo, que es transportado hasta la neurohipófisis y desde allí secretado al torrente sanguíneo¹. Su liberación está estimulada por un aumento de la tonicidad u osmolalidad efectiva (condicionada por los iones cloro y sodio) por encima de 280-290 mOsm/kg de líquido. Este aumento es detectado por osmorreceptores situados también en el hipotálamo, que están conectados con los núcleos productores de ADH⁸ (Ver Figura 2).



AVP: arginina vasopresina (= ADH)

Figura 2. Esquema de las vías de estimulación desde el hipotálamo hasta la neurohipófisis para la liberación de ADH (Tomado de Warltier DC. The vasopressin system. Anesthesiology 2006:105:599-612)

Una vez liberada a la sangre, la ADH ejerce su acción antidiurética uniéndose a los receptores V2 de los conductos colectores del riñón condicionando un aumento del AMP cíclico intracelular que determina un aumento de los canales de agua o Acuaporinas tipo 2. Estas acuaporinas se insertan en la superficie apical de las células principales del túbulo colector condicionando una reabsorción de agua libre^{3,5,6} (Ver Figura 3).



AVP: arginina vasopresina (= ADH)

Figura 3. Esquema de la transmisión intracelular de la señal de la ADH; en la parte derecha del esquema se observa la cascada intracelular que conlleva la unión de la ADH a los receptores V2 de la nefrona (Tomado de Wartier DC. The vasopressin system. Anesthesiology 2006;105:599-612)

La disminución de la osmolalidad plasmática por debajo de 280 mOsm/kg de líquido inhibe la secreción de ADH. Esto conlleva una disminución del número de canales de agua permeables en los conductos colectores renales y por lo tanto una disminución de la reabsorción de agua libre⁸.

El agua está distribuida en dos grandes compartimentos en el organismo. Uno es el compartimento intracelular, que corresponde al 55-75% del agua corporal en función de la edad. El otro es el compartimento extracelular que contiene el 25-45% del agua corporal total. Este último compartimento está compuesto por el líquido intersticial (tres cuartas partes del líquido extracelular) y el plasma (una cuarta parte del líquido extracelular). Estos compartimentos están separados por las membranas celulares, teniendo la mayoría de ellas poros que permiten el paso libre de agua de un compartimento a otro. Sin embargo, la distribución del agua no varía gracias a un finísimo control de la osmolalidad que se mantiene igual en cada uno de los compartimentos.

1.2-Distribución de iones en los diferentes compartimentos

En el líquido intracelular, los iones más abundantes son el ión potasio y los fosfatos orgánicos. La cantidad neta de potasio intracelular es bastante estable ya que existe una bomba activa de intercambio de potasio por sodio, que acumula el potasio dentro de la célula. Al ser la membrana celular impermeable a los iones de forma pasiva, se impide la salida de potasio del interior celular.

En el líquido extracelular, los iones cloro y, principalmente, el sodio son los más abundantes. Existen diversos mecanismos para mantener la

concentración de estos iones bastante estable, pero su variación en situaciones no fisiológicas puede ser mayor que la de los solutos intracelulares, principalmente a nivel plasmático.

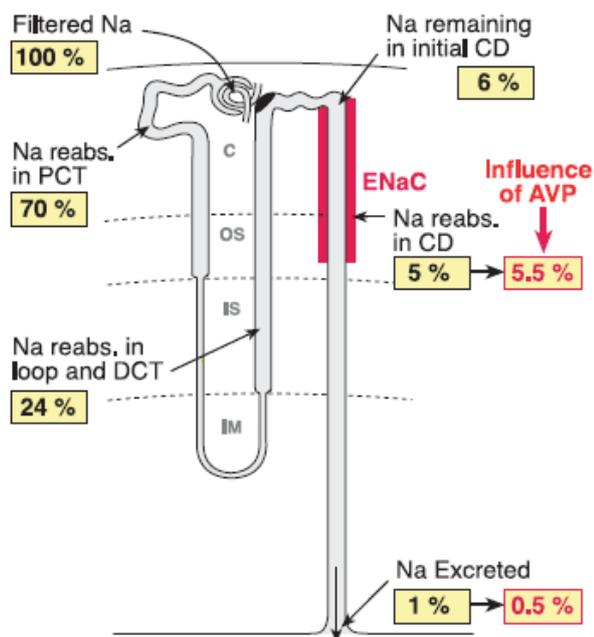
Dentro del espacio extracelular, el líquido contenido en los compartimentos intravascular y extravascular entra en contacto en los capilares donde existen poros permeables al agua y a los iones. El mantenimiento del líquido en un compartimento determinado depende del equilibrio entre dos fuerzas que se oponen: la hidrostática y la oncótica. La presión hidrostática es la que se produce en el interior de los capilares y que tiende a que el agua y los electrolitos salgan al espacio intersticial. Sin embargo, la presión oncótica, generada por las proteínas plasmáticas, principalmente por la albúmina, tiende a mantenerlos dentro de los capilares. La presión oncótica se genera a partir del hecho de que los poros de los capilares son impermeables a la albúmina, por lo que necesariamente ésta debe permanecer en el espacio intravascular. Sin embargo, la albúmina posee una carga negativa, lo que hace que los cationes, y principalmente los iones sodio que son los cationes más abundantes en el plasma, sean atraídos por ella. Al permanecer el sodio en el interior de los vasos, la osmolalidad del plasma se mantiene y, por lo tanto, el agua transportada con la sangre permanece en su mayor parte dentro de éstos².

1.3-Metabolismo de los iones sodio y cloro

El **sodio** es el principal ión, e incluso el soluto más abundante, en el espacio extracelular. El 30% del sodio no es intercambiable, es decir, que está fijo en una localización, y es parte del sodio que contienen los huesos. El otro 70% sí que puede cambiar de localización; de este sodio intercambiable, el 50% se encuentra en el líquido extracelular, otro 14%

también en el hueso y sólo un 2,5% en el líquido intracelular por la acción de la bomba de intercambio de sodio y potasio de las membranas celulares. Esta bomba permite un gradiente diferencial de solutos, aumentando extraordinariamente tanto el potasio intracelular como el sodio extracelular.

El sodio corporal proviene de la ingesta principalmente y se excreta por orina mayoritariamente, siendo su excreción por el sudor mínima en condiciones normales. El sodio excretado en la orina representa del 0,5 al 1% del sodio filtrado⁷ (Ver Figura 4).

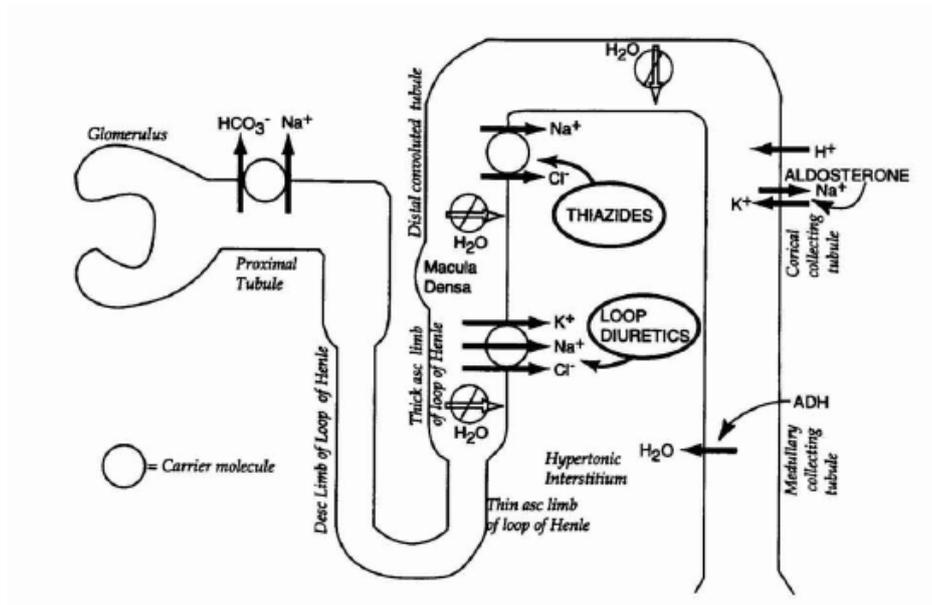


Na: sodio, reabs.: reabsorbido, PCT: Túbulo contorneado proximal, DCT: Túbulo contorneado distal, CD: Tubo colector, AVP: hormona antidiurética.

Figura 4. Esquema del metabolismo renal del sodio representado en una nefrona (Tomado de Bankir L, Bichet DG, Boudy N. Vasopressin V2 receptors, ENAC and sodium reabsorption: a risk factor for hipertensión? Am J Physiol 2010;299:917-28)

Existen dos sistemas que regulan la eliminación urinaria de sodio en función de la cantidad ingresada en el organismo. El primero de los sistemas es el sistema Renina-angiotensina-aldosterona. En este sistema, la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio actuando sobre los receptores de mineralcorticoides localizados en el tubo contorneado distal y túbulo colector de la nefrona. Este sistema es estimulado por una disminución en la volemia circulante o por una disminución del contenido total de sodio. El otro sistema que influye en la eliminación de sodio es el que interviene el péptido natriurético atrial, que se sintetiza en las aurículas cardíacas en situaciones de hipervolemia y que condiciona una mayor excreción de sodio en orina¹. La regulación del volumen hídrico corporal y la osmorregulación, aunque están ligadas ya que generalmente el sodio arrastra al agua en todo el compartimento extracelular, son independientes. Las variaciones de la concentración de sodio están causadas generalmente por trastornos en la homeostasis del agua corporal, mientras que las variaciones en el contenido total de sodio resultan de un balance anormal de sodio.

En la Figura 5 se esquematiza, a nivel de la nefrona, los diferentes puntos de intercambio de sodio y los puntos de acción de los dos sistemas principales de control de agua y sodio corporal.



HCO₃⁻: ión bicarbonato, Na⁺: ión sodio, H₂O: molécula de agua, Cl⁻: ión cloro., H⁺: hidrogenión, K⁺: ión potasio, ADH: hormona antidiurética.

Figura 5. Esquema del metabolismo renal del sodio representado en una nefrona y de los puntos de acción de los sistemas que controlan la cantidad de agua y sodio corporales: la aldosterona como eslabón final del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la hormona antidiurética (Tomado de Preston RA. Acid-base, fluids and electrolytes. 1st ed. MedMaster, Inc, Miami 2002. Page 4)

El **cloro** es un ión de localización también preferentemente extracelular, aunque un 12,5% se encuentra en el compartimento intracelular¹. La incorporación y eliminación del cloro en el organismo va paralela a la del sodio en gran medida, pero la excreción renal de cloro es independiente de la del sodio. En la última porción de la nefrona, en el túbulo contorneado distal¹, existe sin embargo cotransporte de los dos iones.

1.4-Osmolalidad y tonicidad en el agua de los diferentes compartimentos corporales

La osmolalidad de los líquidos corporales es la cantidad de solutos por kilogramo de líquido. La osmolalidad en el espacio intracelular y extracelular es la misma (275 a 290 mOsm/kg de líquido), es decir, que la concentración de solutos es la misma, pero el tipo de solutos es diferente. Esta igualdad de concentración de solutos es la que en situaciones fisiológicas hace que no haya un flujo importante de agua de un compartimento a otro, ya que las membranas celulares no son impermeables de forma pasiva al agua, pero sí a la mayoría de solutos.

La osmolalidad de cualquier compartimento depende por lo tanto principalmente de los solutos que abundan más en cada uno de ellos. La osmolalidad del espacio intracelular depende sobre todo de los iones potasio y fosfatos orgánicos. El ión sodio, tanto en su forma asociado al cloro como asociado al bicarbonato, es el principal determinante de la osmolalidad extracelular. La glucosa y la urea también influyen en la osmolalidad extracelular. De esta forma, la osmolalidad extracelular viene determinada por la siguiente fórmula⁸: $\text{Natreemia(mEq/L)} \times 2 + \text{Glucemia(mg/dL)}/18 + \text{Urea(mg/dL)}/6$. Sin embargo, la concentración plasmática de glucosa depende directamente de la secreción de insulina, que es independiente de la osmolalidad, y su cantidad neta en situaciones fisiológicas tiene poco efecto osmótico, y la urea, si transcurre un cierto tiempo, se iguala en los dos compartimentos por difusión. Así pues, sólo el ión sodio, al que es totalmente impermeable la membrana celular de forma pasiva, condiciona y es estrictamente responsable de la repartición del agua entre el espacio intra y extracelular. La osmolalidad que este ión provoca en el espacio extracelular es llamada tonicidad u osmolalidad efectiva³.

Este equilibrio preciso entre la concentración de iones a cada lado de la membrana celular es el que condiciona la estabilidad del agua en cada uno de los compartimentos corporales. Se define pues las soluciones que se puede administrar directamente al torrente sanguíneo como isotónicas, hipotónicas o hipertónicas en función de que condicionen flujo de agua de un compartimento a otro si son administrados en cantidades importantes. Por lo tanto, la administración de soluciones con una concentración de sodio superior a la plasmática conlleva una salida de agua hacia el espacio extracelular hasta que la osmolalidad de ambos compartimentos se iguala, y si se trata de soluciones con concentraciones de sodio inferiores a la plasmática conllevan el efecto inverso. Las soluciones isotónicas, en condiciones fisiológicas, no condicionan flujo de agua de un compartimento a otro⁴. Dentro del organismo existe una peculiaridad para el sistema nervioso central, el cual presenta la posibilidad de contrarrestar las variaciones de la osmolalidad. Esto se debe a que una diferencia en la osmolalidad, con la consiguiente aparición de un flujo de agua de un compartimento a otro, conlleva una dilatación o una contracción del volumen de la célula que altera su funcionamiento e incluso puede conllevar la muerte celular. Para evitar este riesgo, las células del encéfalo pueden variar su contenido en solutos de forma activa como un mecanismo de defensa de una diferencia de osmolalidad transmembrana; es lo que se llama adaptación osmótica³. Pero esta capacidad de adaptación es más eficaz frente a la hiperosmolalidad que frente a la hipoosmolalidad⁸. Como el mayor determinante de la osmolalidad es el sodio, significa que la hiponatremia es la situación de variación de la osmolalidad que más riesgo puede condicionar para las neuronas.

La igualación de la tonicidad por flujo de agua transmembrana cuando ha variado la osmolalidad de forma brusca se realiza de forma rápida, del orden de segundos a minutos. Sin embargo, si la tonicidad varía

progresivamente (por ejemplo, por la ingesta y bebida de líquidos hipo o hipertónicos) este proceso es más lento a consecuencia del tiempo de absorción y transporte a los tejidos. Por lo tanto, la administración de líquidos intravenosos, que provocan variaciones rápidas de la osmolalidad intravascular, es uno de los factores que más intensamente producen variaciones en los volúmenes intra y extracelular⁴.

2-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El objetivo de los fluidos intravenosos de mantenimiento es la restauración del agua y los electrolitos corporales perdidos en diversas situaciones patológicas mediante la introducción de éstos en el espacio extracelular, y más concretamente en el compartimento intravascular⁹.

El tratamiento con líquidos parenterales se inició experimentalmente en el siglo XIX por Latta, pero no fue hasta el siglo XX cuando surgió como método terapéutico establecido, principalmente gracias al desarrollo de sistemas para medir las concentraciones de electrolitos¹, lo que proporcionaba una mayor seguridad en su utilización.

El volumen necesario para la restitución del agua corporal perdida diariamente de forma fisiológica fue establecido en función del gasto metabólico¹⁰. En 1956 Malcom Holliday y William Segar simplificaron su aplicación escalonándola en 3 categorías en función del peso del paciente¹¹: 100 KCal/Kg de 3 a 10 kg; 1000KCal más 100 KCal/ 2 kg por encima de 10 kg entre 10 y 20 kg de peso; y 1500 KCal más 100 KCal/ 5 kg por encima de 20 kg en pacientes con más de 20 kg de peso; considerando que 100 Kcal equivalían a 100 ml de agua. También añadieron dos excepciones: pacientes que tuvieran pérdidas extraordinarias debido a su patología, en cuyo caso habría que aumentar el volumen diario

administrado, y pacientes con secreción inadecuada de ADH, en cuyo caso habría que disminuir el ritmo de infusión a la mitad. Esta regla para el volumen a administrar ha mantenido su vigencia hasta nuestros días. De forma diferente, la composición de electrolitos óptima en los fluidos intravenosos de mantenimiento continúa siendo hoy una incógnita. Holliday y Segar¹¹ sugirieron que las necesidades diarias de electrolitos a aportar de forma intravenosa podrían asimilarse a las necesidades orales. Dado que los lactantes tenían un crecimiento y una natremia adecuados estando alimentados con leche materna o fórmula adaptada -que contienen entre 10 y 30 mEq de sodio por litro- asumieron esta concentración como la idónea para ser administrada mediante solución intravenosa. Aunque esta hipótesis no ha sido corroborada por ningún ensayo clínico, las soluciones hipotónicas, con una concentración de sodio inferior a la del plasma sanguíneo, se utilizan habitualmente como fluidoterapia de mantenimiento intravenosa en pediatría. Sin embargo, los fluidos administrados de forma intravenosa no están sometidos a ningún control por parte del organismo, a diferencia de lo que ocurre con la membrana del tubo digestivo la cual regula la absorción de agua y de electrolitos. Por lo tanto, la administración intravenosa de estos fluidos puede conllevar alteraciones a nivel de la concentración intravascular e intracelular de iones, de una forma excesivamente rápida. En el caso de niños sanos, con mecanismos homeostáticos normales, no debería conllevar riesgo, pero puede tener efectos indeseables en niños enfermos con capacidad limitada en cuanto a la excreción de agua libre.

Además, en muchos de los pacientes hospitalizados se puede producir numerosos estímulos no osmóticos para la secreción de ADH, como son las infecciones tanto del sistema nervioso central¹², como del sistema respiratorio y del sistema digestivo¹³, así como en el periodo postquirúrgico^{14,15}. Así pues, es frecuente que los niños ingresados que

precisen fluidoterapia de mantenimiento tengan mayor predisposición a retener el agua libre. En un estudio observacional realizado en un hospital alemán¹⁶ se encontró que casi el 80% de los pacientes que ingresaban tenía una concentración aumentada de ADH en plasma. Una fluidoterapia basada en líquidos hipotónicos condiciona el aporte de grandes cantidades de agua libre y podría inducir una hiponatremia iatrogénica con el consiguiente riesgo de edema cerebral. Así, en una revisión a lo largo de 3 meses en un hospital infantil en Canadá, Hoorn EJ et al¹⁷ han encontrado que la incidencia de hiponatremia en los pacientes que acudían al servicio de urgencias era del 4% y que el 9% de los pacientes ingresados adquirieron una hiponatremia durante su ingreso. Asimismo, determinaron que la administración prolongada de líquidos hipotónicos se asocia con una disminución de la natremia proporcional a la cantidad de agua libre administrada. En marzo de 2007, la Agencia nacional de seguridad del paciente del Reino Unido emitió una alerta sobre el riesgo de hiponatremia iatrogénica en pacientes pediátricos secundaria a la administración de fluidos intravenosos de mantenimiento con muy bajas concentraciones de sodio (0.18% salino) condicionando el uso de soluciones más cercanas a los fluidos isotónicos¹⁸.

Recientemente, numerosos autores han relacionado el uso de soluciones hipotónicas con una mayor prevalencia de lesiones encefálicas permanentes y fallecimientos asociados a hiponatremia^{19,20,21,22,23}. Esto se justifica porque, como ya se ha explicado, la disminución de la osmolalidad plasmática condiciona una introducción de agua en las neuronas y por lo tanto un edema citotóxico. Esta situación se denomina Encefalopatía hiponatrémica. El edema que se produce altera el funcionamiento neuronal, con aparición de síntomas neurológicos y alteraciones en el nivel de conciencia. En situaciones extremas, puede conllevar también un aumento de la presión intracraneal con el consiguiente riesgo de isquemia,

herniación e incluso muerte a consecuencia de ello. El riesgo de aumento de la presión intracraneal en niños con edema citotóxico es mayor que en adultos. Esto es debido a que los niños tienen una relación volumen cerebral/volumen intracraneal mayor que los adultos, ya que el cerebro alcanza el tamaño de la edad adulta a los 6 años, mientras que el cráneo lo alcanza a los 16 años⁶. La presencia de una fontanela anterior abierta en la época del lactante, que podría ayudar a disminuir la presión intracraneal, no ha demostrado sin embargo ofrecer gran protección⁶. Así, la concentración media de la natremia en niños con encefalopatía hiponatrémica es de 120 mEq/L mientras que en los adultos es de 111 mEq/L. Además, el 50% de los pacientes pediátricos con un sodio plasmático inferior a 125 mEq/L presentará encefalopatía hiponatrémica⁶. Por otra parte, algunos de los osmolitos orgánicos que acumulan las neuronas para protegerse de la hiposmolalidad son aminoácidos estimuladores del sistema nervioso central, como el glutamato, lo que puede provocar convulsiones sin que se evidencie edema⁶. Los factores de riesgo que se han asociado a la encefalopatía hiponatrémica son el ascenso de la ADH en sangre, la hipoxemia, la edad inferior a 16 años y las patologías del sistema nervioso central previas⁶. El aumento de la ADH causa un aumento del volumen encefálico independientemente de la natremia al alterar los mecanismos de regulación de dicho volumen. La hipoxemia también altera esos mecanismos, pero además disminuye la perfusión cerebral y aumenta el riesgo de lesión neuronal.

La administración de líquidos isotónicos como fluidos de mantenimiento disminuye la secreción de ADH^{12,24}, al igual que el riesgo de hiponatremia iatrogénica, como se ha demostrado en un ensayo aleatorizado realizado en adultos postoperados¹⁴. Por ello, diversos autores recomiendan actualmente el uso de fluidos isotónicos en pacientes pediátricos como terapia de mantenimiento^{25,26}. A pesar de esto, y en base a

los riesgos teóricos atribuibles a este tipo de soluciones, como pudiera ser la hipernatremia, la hipertensión por expansión de volemia y la flebitis por osmolalidad suprafisiológica⁹, algunas guías de práctica clínica siguen manteniendo actualmente al respecto la misma recomendación que se publicó hace 50 años²⁷. Sin embargo, no existen publicaciones hasta la fecha que reseñen efectos indeseables en pediatría debidos a la utilización de soluciones isotónicas como fluidoterapia de mantenimiento. Recientes publicaciones cuestionan el uso de soluciones hipotónicas como mantenimiento intravenoso en pediatría y recomiendan el uso de soluciones isotónicas^{28,29,30,31,32}. Es principalmente en el niño grave donde el ajuste en cuanto al volumen de líquido infundido y la concentración de electrolitos que contengan los fluidos administrados de forma intravenosa tiene que ser más estricto. Esto es porque las alteraciones del volumen hídrico corporal o de la concentración de electrolitos en los diferentes compartimentos del organismo pueden conducir con mayor frecuencia a complicaciones graves en estos pacientes.

Es por ello que, en la presente memoria, vamos a estudiar y comparar, en un primer estudio, las variaciones en el sodio plasmático y en la incidencia de hiponatremia durante la administración intravenosa de sueros hipotónicos (menos de 100 mEq/L de Na) e isotónicos (140 mEq/L de Na) en niños hospitalizados en cuidados intensivos por diversos motivos. El diseño del estudio es un ensayo aleatorizado y controlado abierto. En este estudio también valoraremos la incidencia de los efectos secundarios que teóricamente podría cuestionar el uso de fluidos isotónicos: hipernatremia, flebitis química e hipertensión.

Por otra parte, la administración de sodio en los fluidos se realiza habitualmente a partir de su sal más común, el cloruro sódico (ClNa), pudiéndose plantear la duda de si la infusión de líquidos intravenosos con

140 mEq/L de ClNa podría condicionar hipercloremia³³, y en caso afirmativo, si ésta podría representar algún riesgo para el paciente.

En este sentido, en diferentes estudios en pacientes adultos realizados durante la cirugía^{34,35,36,37}, y en un estudio de expansión de volemia en pacientes pediátricos con shock meningocócico³⁸, se observó que una reposición de volemia con fluidos con una concentración de cloro de 150 mEq/L puede condicionar una acidosis hiperclorémica³⁹. La hipercloremia se ha relacionado con la aparición de una lesión subclínica del túbulo renal⁴⁰ y una alteración de la función renal⁴¹. Además, en varios estudios de pacientes adultos sometidos a cirugía cardiovascular se demostró que la administración de soluciones intravenosas con 150 mEq/L de cloro causaba hipocoagulabilidad^{42,43,44}. Junto a todo ello, dos estudios prospectivos observacionales realizados en pacientes adultos para valorar factores de riesgo de mortalidad en Unidades de Cuidados intensivos, uno de ellos con 175 pacientes⁴⁵ y otro con 393⁴⁶, sugieren que la hipercloremia es un factor de riesgo de mortalidad independiente. Por todo esto, recientes guías de práctica clínica, como la del Consejo británico sobre la terapia de fluidos intravenosos para pacientes quirúrgicos adultos, recomiendan el uso de fluidos con una concentración de cloro inferior a la que contiene el suero salino fisiológico⁴⁷. Dentro de las sales de sodio, el acetato sódico ha sido estudiado como sustituto del ClNa para prevenir la hipercloremia en pacientes adultos politraumatizados ingresados en UCI⁴⁸ y en neonatos prematuros⁴⁹, con un buen perfil de eficacia y seguridad para su infusión continua.

Con todos estos antecedentes, hemos diseñado un estudio prospectivo de cohortes con fluidos intravenosos de mantenimiento con una concentración de sodio de 140 mEq/L, en una cohorte en forma de ClNa, y en la otra, la mitad (70mEq /L de Na) en forma de ClNa y la otra mitad (70 mEq /L de Na) en forma de acetato sódico. El objetivo de este subestudio es valorar si

el aporte de una solución isotónica como fluidos intravenosos de mantenimiento con todo el contenido de sodio en forma de ClNa condiciona un mayor riesgo de hipercloremia, con o sin aparición de acidosis, que en el caso de que la mitad se aportase en forma de acetato sódico.

3-HIPÓTESIS

Como se ha comentado, la composición adecuada de sodio en los fluidos intravenosos de mantenimiento sigue siendo motivo de controversia. Hay que considerar que la infusión directa en el espacio intravascular de soluciones de mantenimiento hipotónicas puede sobrepasar los sistemas de control fisiológicos de la natremia y conllevar alteraciones de ésta. El riñón interviene en la regulación de la tonicidad del fluido corporal a través del control de la excreción renal de agua. El principal factor responsable de la regulación de la excreción renal de agua es la ADH. Los niños enfermos, y principalmente los niños en situación crítica, están sometidos a muchos estímulos que comprometen la capacidad renal de excretar agua libre a partir de modificaciones en la secreción de la ADH. De esta forma, se ha demostrado que la utilización de líquidos de mantenimiento con agua libre implica una disminución de la natremia inversamente proporcional al volumen de agua libre administrado¹⁷. Además, el sodio es el principal responsable de la osmolalidad en el espacio extracelular, y está directamente relacionado con la homeostasis del agua y su distribución en los diferentes compartimentos corporales. Una variación importante, y sobre todo brusca y sin capacidad de control por los diferentes mecanismos del organismo, puede comprometer este delicado equilibrio. En consecuencia, la hiponatremia y el exceso de agua libre pueden dar lugar a la acumulación de agua intracelular, afectando

principalmente al órgano más susceptible a variaciones de volumen, el cerebro, siendo una de sus complicaciones más graves la encefalopatía hiponatrémica que conlleva un edema cerebral difuso. Por todo ello, teniendo en cuenta las características de la fisiología renal en pacientes pediátricos, consideramos que *la administración de fluidos isotónicos como terapia hídrica de mantenimiento conllevará menos riesgo de hiponatremia iatrogénica*. Esto, evidentemente, condicionaría una disminución de la morbimortalidad asociada a la práctica médica.

Del mismo modo, tampoco se conoce la forma bioquímica en que debería administrarse el sodio en los fluidos intravenosos de mantenimiento. Faltan estudios sobre si la administración parenteral de fluidos de mantenimiento con una concentración suprafisiológica de cloro causaría hipercloremia. Sin embargo, la administración intravenosa de grandes cantidades de cloro en situaciones de reanimación sí que se ha demostrado que aumenta la cloremia^{34,35,36,37,38}. En esta situación, el excedente de cloro del líquido extracelular desplaza a los iones bicarbonato dando lugar a una acidosis hiperclorémica. Se ha asociado la aparición de hipercloremia con un aumento del riesgo de muerte^{45,46}, por lo tanto es una situación que debe prevenirse. En condiciones de hipercloremia, e incluso para prevenirla, se ha utilizado el acetato sódico con el fin de administrar sodio sin aportar un exceso de cloro. Esta sal de sodio es efectiva y no presenta riesgos para los pacientes^{48,49}. Por todo lo expuesto con respecto a la administración de soluciones con concentraciones de cloro de 150 mEq/L, *consideramos que la administración del sodio en forma combinada de acetato sódico y de ClNa condicionaría una menor incidencia de hipercloremia y de acidosis hiperclorémica*. Publicaciones previas ya mencionadas sugieren que esto sería en gran medida beneficioso para nuestros pacientes.

4-OBJETIVOS

Por lo tanto, en la presente memoria nos hemos planteado:

4.1-Objetivo primario

Determinar si la utilización de soluciones isotónicas como fluidos intravenosos de mantenimiento condiciona una incidencia menor de hiponatremia en pacientes pediátricos críticos que el uso de soluciones hipotónicas.

4.2-Objetivos secundarios

1. Determinar si la utilización de soluciones isotónicas como fluidos intravenosos de mantenimiento produce un aumento de efectos secundarios con respecto a la utilización de fluidos hipotónicos, como hipernatremia, flebitis química e hipertensión.
2. Valorar si la edad de los pacientes influye en la variación de la natremia o en la presentación de efectos secundarios según el tipo de fluidos de mantenimiento utilizados.
3. Evaluar si la utilización de fluidos isotónicos como fluidos intravenosos de mantenimiento en forma combinada de ClNa y acetato sódico condiciona una menor incidencia de hipercloremia en pacientes pediátricos que el uso de soluciones isotónicas en las que todo el aporte sódico está en forma de ClNa.

4. Determinar si el uso de fluidos isotónicos como fluidos intravenosos de mantenimiento con todo el aporte sódico en forma de C1Na conlleva una alteración en el equilibrio ácido-base por alteración de la cloremia que no exista cuando se administra fluidos con sodio en forma combinada de C1Na y acetato sódico.

5-PACIENTES Y MÉTODOS

5.1-Diseño del estudio

En base a los objetivos propuestos, hemos efectuado dos estudios:

A- Estudio de valoración de la concentración ideal de ión sodio en las soluciones intravenosas de mantenimiento

Este primer estudio es un ensayo prospectivo de cohortes, controlado, aleatorizado con secuencia oculta y abierto, realizado en la Unidad de Cuidados intensivos pediátricos del Hospital infantil La Fe de Valencia (España). Se ha incluido niños de 29 días de vida a 18 años de edad que precisaron ingreso en la unidad, siendo susceptibles de incluirse en la aleatorización después de que el facultativo que los recibió y trató pautase fluidoterapia intravenosa de mantenimiento.

Los **criterios de inclusión** fueron, por lo tanto:

- 1) ingreso en la Unidad de Cuidados intensivos pediátricos de nuestro hospital,
- 2) edad de 29 días de vida a 18 años de edad,
- 3) necesidad de fluidoterapia intravenosa de mantenimiento, y

- 4) decisión del facultativo de no administrar líquidos ni alimentos por vía oral en el momento del ingreso.

Los **criterios de exclusión** han sido:

- 1) insuficiencia renal aguda o crónica,
- 2) riesgo de edema cerebral (por ejemplo cetoacidosis diabética o traumatismo craneoencefálico grave),
- 3) sodio en plasma al ingreso inferior a 130 mEq/L o superior a 150 mEq/L, y
- 4) deshidratación de más del 5% de su peso corporal.

Tras la información del protocolo y de los riesgos del estudio a los padres o tutores del paciente, y la obtención del consentimiento informado, los niños incluidos se han distribuido aleatoriamente en 2 grupos:

El **grupo Hipotónico** (control) al que se le ha administrado fluidos de mantenimiento con cantidad de sodio correspondiente a 2-4 mEq/Kg/24h (con un rango desde 20 a 100 mEq/L) y de potasio de 1-2 mEq/kg/24h (con un rango de 5 a 40 mEq/L).

El **grupo Isotónico** (experimental) al que se le administrará fluidos con concentración de sodio de 140 mEq/L y de potasio de 15 mEq/L.

El resto de la composición de las soluciones intravenosas a perfundir en cuanto a concentraciones iónicas y de glucosa de los 2 grupos fue igual. En la Tabla 1 se resume la composición de los fluidos pautados a cada uno de los grupos.

Tabla 1. Concentración de los diferentes solutos en los fluidos administrados a cada uno de los grupos del primer estudio

	Sodio (mEq/L)	Cloro (mEq/L)	Potasio (mEq/L)	Calcio (mEq/L)	Glucosa (g/L)
Grupo Isotónico	140	140	15	10	50
Grupo Hipotónico	20-100 (2-4mEq/kg/d)	20-100 (2-4mEq/kg/d)	5-40 (1-2mEq/kg/d)	10	50

El volumen total de líquido diario a infundir se basó en la regla de Holliday-Segar¹¹ en ambos grupos por igual. Cuando los niños así lo requirieran, se inició tolerancia oral y se suspendió los fluidos intravenosos siguiendo en ambos grupos los mismos criterios.

Por seguridad hemos establecido también unos **criterios de retirada** del estudio tras la inclusión inicial en éste:

- 1) valor de sodio en plasma inferior a 130 mEq/L o superior a 150 mEq/L,
- 2) alteración adquirida de la excreción renal de sodio o agua libre (secreción inadecuada de hormona antidiurética o diabetes insípida), y
- 3) suspensión de la fluidoterapia por orden médica.

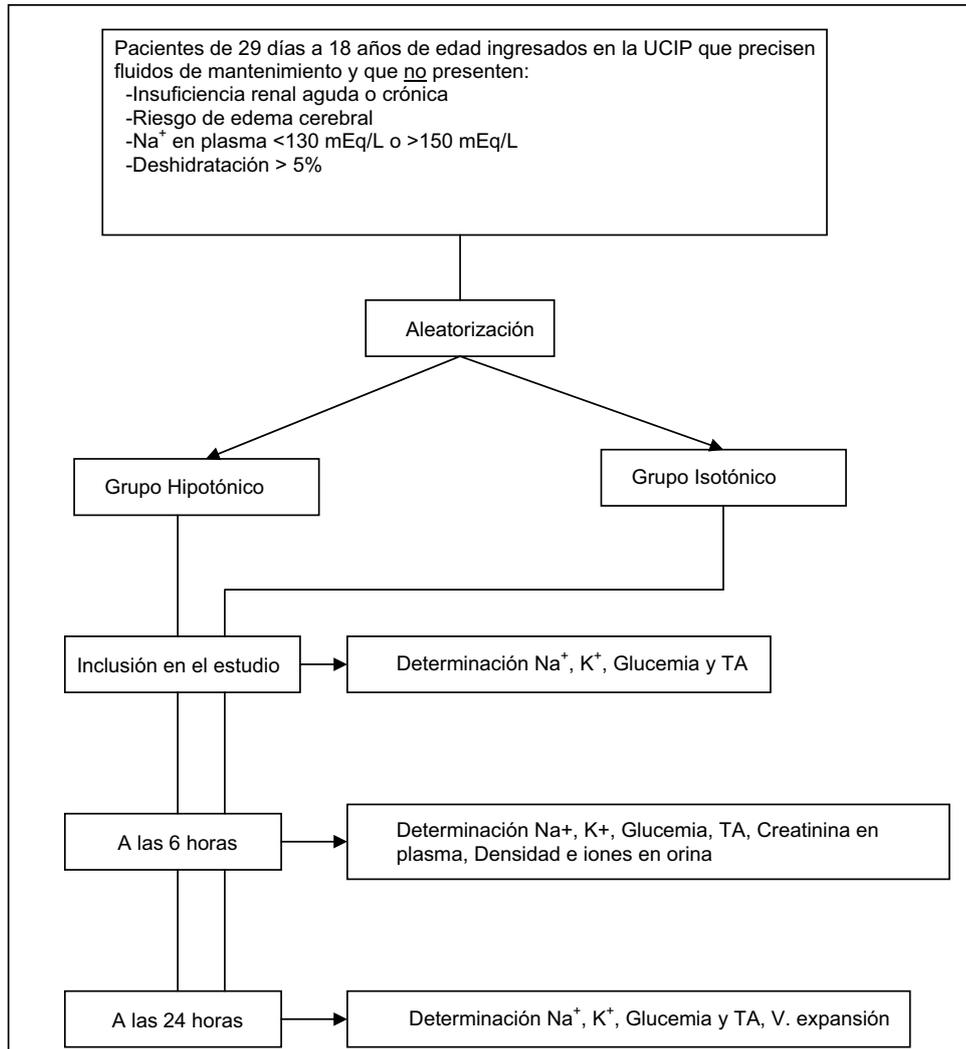
La **variable dependiente principal** del estudio es el porcentaje de hiponatremia adquirida durante el periodo de fluidoterapia. Para determinarla, en cada paciente se ha medido la concentración de iones sodio y potasio en sangre al ingreso, a las 6 y a las 24 horas. Hemos establecido para el presente estudio:

- Hiponatremia como sodio en plasma inferior a 135 mEq/L,
 - Hiponatremia moderada inferior a 130 mEq/L,
 - Hiponatremia severa inferior a 125 mEq/L,
- Hipernatremia como sodio en plasma superior a 145 mEq/L⁵⁰.

En cada paciente se ha recogido además diferentes variables demográficas (edad, peso y sexo) y el diagnóstico al ingreso. Además, como otras variables clínicas y bioquímicas, se determinó la glucemia y la tensión arterial a los mismos tiempos (al ingreso, a las 6 y a las 24 horas); la creatinina plasmática a las 6 horas del ingreso, y la densidad e iones en orina (recogida del colector en caso de sondaje vesical, o en su defecto, con bolsa en pacientes incontinentes y a chorro en los demás) a las 6 horas de ingreso. También se recogió el volumen requerido para expansión de volemia en relación al peso durante el periodo del estudio (24 horas). A partir de la densidad se extrapola la osmolaridad urinaria según la siguiente fórmula²:
 Osmolaridad urinaria = (Densidad urinaria – 1000) x 40. Se definió hipertensión arterial como una tensión arterial sistólica o diastólica superior a percentil 95 para el sexo y la edad en al menos 3 mediciones.

Los iones y la glucemia en sangre (en muestras de sangre venosa o capilar) se determinaron con el cooxímetro *ABL 700 Series*[®] de *Radiometer Copenhagen*[®], la tensión arterial con el esfigmomanómetro electrónico *PulseMate BX 5*[®] de *Colins Electronics*[®] y la bioquímica y densidad en orina con un analizador *Cobas 6000*[®] de *Roche*[®].

En la Figura 6 se observa un esquema del algoritmo del protocolo del primer estudio.



UCIP: Unidad de Cuidados intensivos pediátricos, Na^+ : sodio, K^+ : potasio, TA: tensión arterial, V expansión: volumen requerido para expansión de volemia

Figura 6. Algoritmo del protocolo del primer estudio

B- Estudio de la valoración del tipo de sal de sodio más adecuada para las soluciones parenterales de mantenimiento

El segundo estudio es un ensayo prospectivo de cohortes no aleatorizado, que también se ha realizado en la Unidad de Cuidados intensivos pediátricos del Hospital La Fe durante un periodo de 4 meses.

Los **criterios de inclusión** fueron:

- 1) ingreso en la Unidad de Cuidados intensivos pediátricos de nuestro hospital,
- 2) edad de 29 días de vida a 18 años de edad,
- 3) previsión de necesidad de fluidoterapia intravenosa de mantenimiento al menos durante 48 horas desde el ingreso, y
- 4) decisión del facultativo de no administrar líquidos ni alimentos por vía oral en el momento del ingreso.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- 1) insuficiencia renal aguda o crónica,
- 2) cloremia inferior a 85 mEq/L o superior a 115 mEq/L,
- 3) sodio en plasma al ingreso inferior a 130 mEq/L o superior a 150 mEq/L, y
- 4) deshidratación de más del 5% de su peso corporal.

Al igual que en el primer estudio, se informó del protocolo y de los riesgos del estudio a los padres o tutores del paciente, y tras la obtención del consentimiento los niños se distribuyeron secuencialmente en 2 grupos:

El **Grupo ClNa** (control) al que se le administró fluidos de mantenimiento con 140 mEq/L de ClNa, y

El **Grupo ClNa/AcetatoNa** (experimental) al que se le administró fluidos con 70 mEq/L de ClNa y 70 mEq/L de acetato sódico.

El resto de las concentraciones iónicas y de glucosa de las soluciones de los 2 grupos fueron iguales, siendo las mismas que en el grupo Isotónico del primer estudio (Ver tabla 1, salvo para el cloro). En este caso también, el volumen total de líquido diario a infundir se estableció según la regla de Holliday-Segar¹¹ en ambos grupos por igual. Y asimismo, cuando los niños así lo requirieron, se inició tolerancia oral y se suspendió los fluidos intravenosos siguiendo en ambos grupos los mismos criterios.

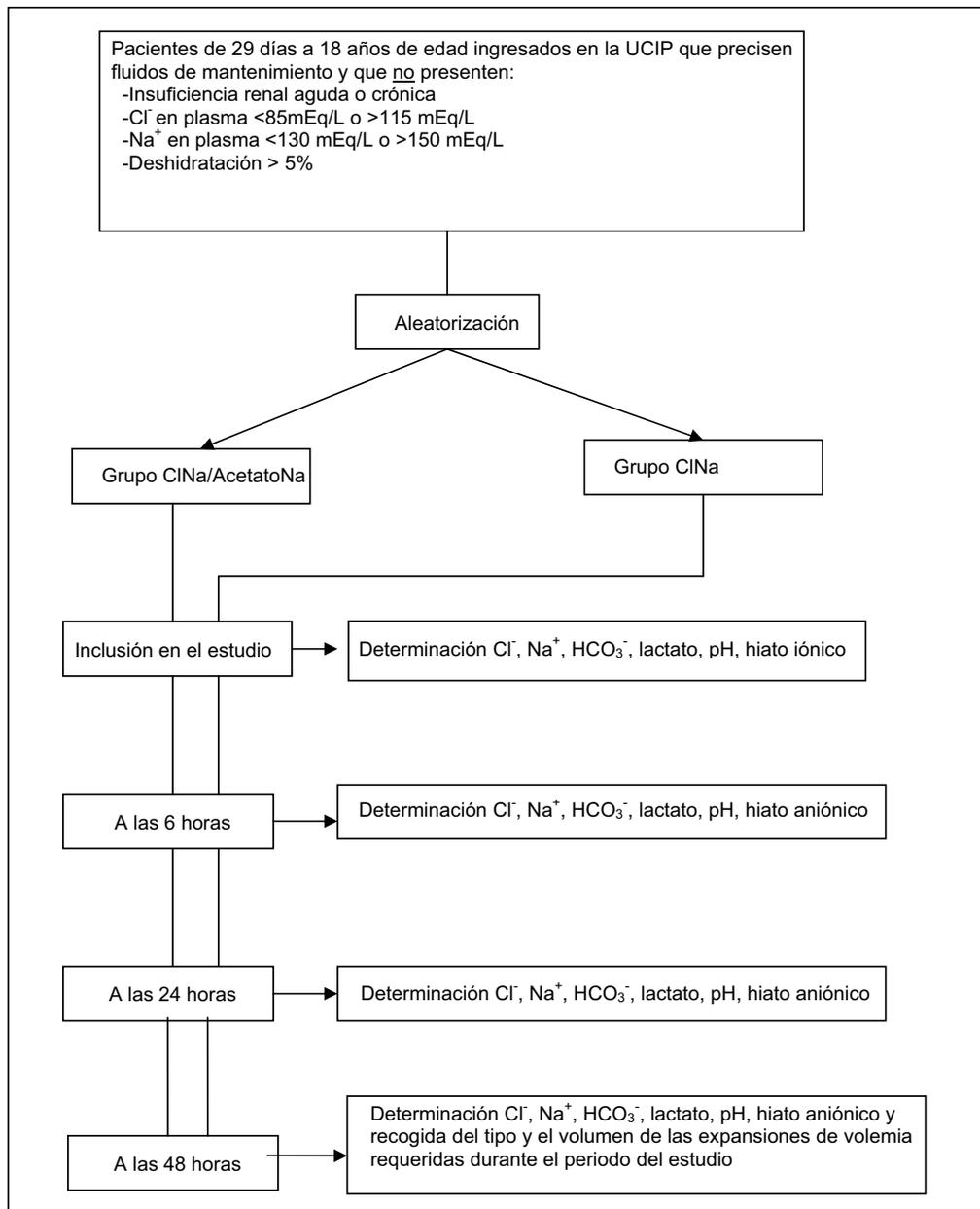
Por seguridad hemos establecido también unos **criterios de retirada** del estudio tras la inclusión inicial en éste, siendo:

- 1) valor de sodio en plasma inferior a 130 mEq/L o superior a 150 mEq/L,
- 2) alteración adquirida de la excreción renal de sodio o agua libre (secreción inadecuada de hormona antidiurética o diabetes insípida),
- 3) suspensión de la fluidoterapia por orden médica, y
- 4) aparición de acidosis hiperclorémica.

La **variable dependiente principal** de este segundo estudio es la cloremia. Se definió hipocloremia como cloro en plasma inferior a 98 mEq/L e hiperclorémia como cloro en plasma superior a 106 mEq/L¹. En cada paciente se ha determinado diferentes variables demográficas (edad, peso y sexo), el diagnóstico al ingreso, y la concentración de cloro, sodio, bicarbonato y lactato en plasma al ingreso, a las 6, a las 24 y a las 48 horas. Se registró también el pH y el hiato aniónico al ingreso, a las 6, 24 y 48 horas. Finalmente se recogió el número de pacientes que precisó expansión de volemia, el tipo de fluido que se utilizó a tal efecto y el volumen.

Las mediciones se realizaron asimismo con el cooxímetro *ABL 700 Series*[®] de *Radiometer Copenhagen*[®].

En la Figura 7 se observa un esquema del algoritmo del protocolo del segundo estudio.



UCIP: Unidad de Cuidados intensivos pediátricos, Cl⁻: cloro, Na⁺: sodio, HCO₃⁻: bicarbonato.

Figura 7. Algoritmo del protocolo del segundo estudio

5.2-Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se ha basado en la variable dependiente principal de cada subestudio.

Para el primer estudio, la incidencia estimada según otra publicación¹⁹ de hiponatremia iatrogénica en la población de pacientes pediátricos ingresados es del 10%, y se consideró clínicamente importante una diferencia del 25% en la incidencia de hiponatremia entre ambos grupos. Asumiendo un error alfa de 0,05 y un poder del 80% para detectar esa diferencia, se ha calculado, utilizando la aproximación del arcoseno, que el tamaño muestral necesario era de 102 pacientes más las pérdidas. Teniendo en cuenta la estancia media en la Unidad de Cuidados intensivos pediátricos y la duración media de la fluidoterapia, estimamos una tasa de pérdidas del 20%, con lo que la muestra necesaria se ha establecido en 122 pacientes.

Para el segundo estudio, se consideró la media de la desviación estándar de la cloremia obtenida en dos poblaciones de estudios previos^{45,46} que era de 7 mEq/L, con una media aritmética de 108 mEq/L. Puesto que se ha fijado en 114 mEq/L el punto de corte para predecir mortalidad⁴⁵, se consideró clínicamente importante una diferencia en la variación de cloremia de 7 mEq/L entre ambos grupos. Asumiendo el mismo error alfa y el mismo poder para detectar diferencia, se calculó que el tamaño muestral necesario era de 36 pacientes. Teniendo en cuenta la estancia media en la unidad en la que se realizó el estudio y la duración media de la fluidoterapia estimamos una tasa de pérdidas del 20%, con lo que la muestra necesaria se estableció en 40 pacientes, 20 en cada rama.

5.3-Aleatorización

Para conseguir una adecuada distribución de los pacientes en el primer estudio, utilizando la función “Aleatorio” del programa *MS-Excel XP*[®] bajo un entorno *Windows*[®], se generó una serie binaria de números aleatorios según el procedimiento descrito por Friedman⁵¹. Para procurar un número similar de pacientes en ambos grupos, el procedimiento crea la secuencia mediante un muestreo por bloques balanceados. Para asegurar su ocultación, se utilizan bloques de dos tamaños: de cuatro y de seis elementos.

5.4-Análisis estadístico

En ambos estudios, el análisis estadístico se basa en el principio de intención de tratar. Para hacer los cálculos se utilizó el programa *SPSS*[®] 15 para *Windows XP*[®]. Las variables categóricas se describen con el recuento numérico (porcentaje) de cada categoría, y se comparó, si se cumplen los supuestos de aplicación, con la prueba de Ji cuadrado de Pearson, y si no, con el Test exacto de Fisher. Las variables continuas se representaron con los gráficos de cajas y patillas (*box-plot*) de Tuckey. La valoración de la normalidad la hemos efectuado mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Si las variables continuas son normales ($p > 0,05$ en la prueba de Shapiro-Wilk) se describen con la media \pm la desviación estándar, y se comparan utilizando la prueba de la t de Student, testando primero la hipótesis de igualdad de las varianzas mediante la prueba de Levene. Si no son normales, se describen con la mediana y el rango intercuartílico (P25, P75), y se comparan con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Se ha ajustado además varios modelos de regresión logística multivariable por método de pasos hacia delante (RV). Para ello se considera en primer lugar la relación de

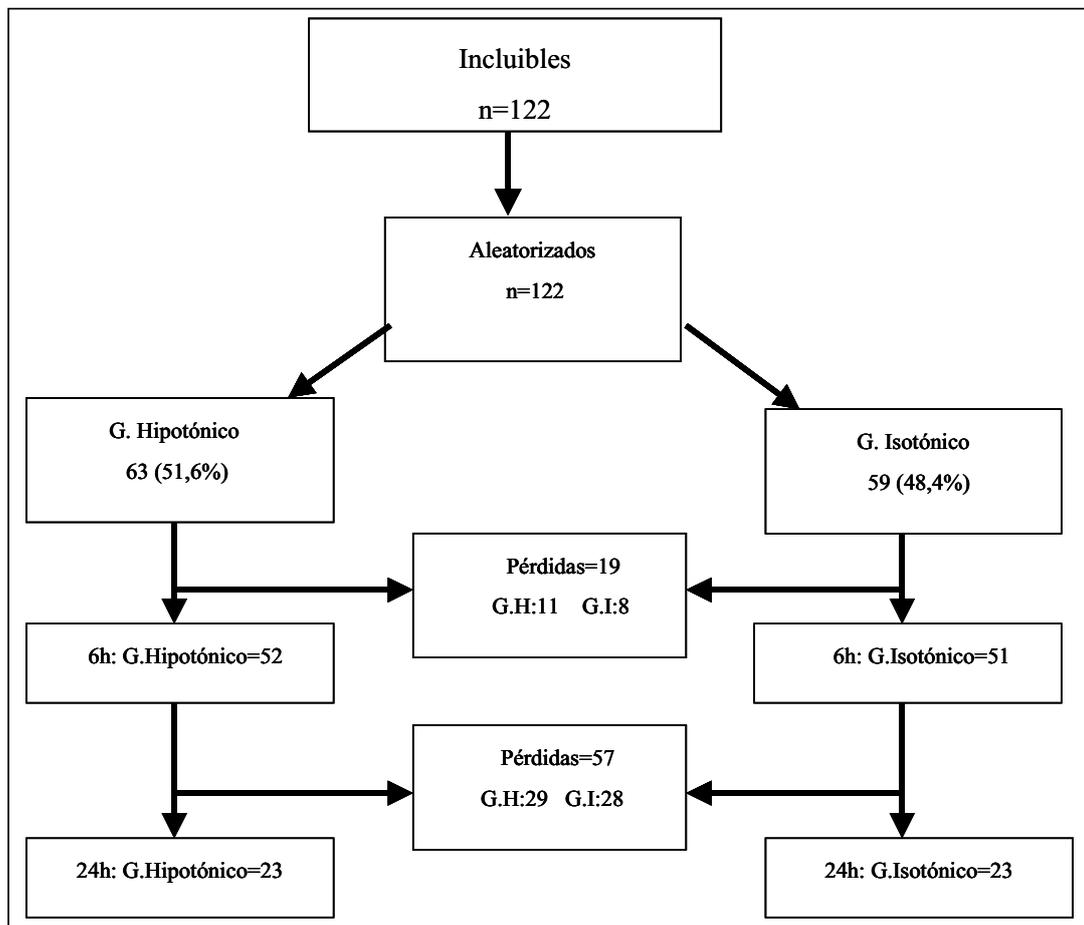
cada variable con la respuesta ignorando todas las demás variables, valorándola por medio del coeficiente de correlación lineal de Pearson. Aquélla que muestra una correlación más alta con la variable dependiente se introduce en un modelo inicial. El segundo paso consiste en seleccionar entre las variables restantes aquélla que al introducirla en el modelo permite explicar una mayor parte de la variabilidad residual. Este esquema se repetiría hasta que ninguna otra variable entrase a formar parte del modelo. La exactitud del modelo se evalúa con el área bajo la curva ROC y las Razones de verosimilitud. En todo el estudio se acepta como límite de significación estadística una p inferior o igual a 0,05.

Se realizó también un análisis Bayesiano para estimar el riesgo de hiponatremia e hipernatremia en cada uno de los grupos y en cada uno de los periodos de determinación de iones del primer subestudio. En el análisis se introducen los datos muestrales mediante la distribución binomial para las proporciones y mediante la distribución normal para las variables continuas. Se utiliza como distribución a priori de referencia no informativa para las proporciones la distribución Beta(1/2,1/2) y para las variables continuas la distribución uniforme. Los resultados se muestran con la distribución a posteriori obtenida aplicando el Teorema de Bayes. La medición de la probabilidad se hace integrando la distribución a posteriori.

6-RESULTADOS

6.1- Resultados del primer subestudio: Estudio de valoración de la concentración ideal de ión sodio en las soluciones intravenosas de mantenimiento

La Figura 8 muestra el diagrama de flujo de los pacientes del primer estudio.



G.H: grupo Hipotónico; G.I: grupo Isotónico.

Figura 8. Diagrama de flujo de los participantes del primer estudio y seguimiento

Se incluyó 122 pacientes. La aleatorización asignó finalmente 63 pacientes en el grupo Hipotónico y 59 en el Isotónico.

La Tabla 2 indica que el azar generó dos cohortes totalmente comparables e intercambiables en sus características basales previas a la asignación en un grupo del estudio.

Tabla 2. Características de los pacientes al inicio del primer estudio

	Total	Grupo Hipotónico	Grupo Isotónico	Significación estadística p	
Número de pacientes aleatorizados	122	63	59		
Número de varones (%)	63(51,6%)	28(44,4%)	35(59,3%)	0,11(*)	
Edad (años)	3,0(1,0 ; 9,0)	3,0(0,9 ; 7,0)	3,2(1,3 ; 10,0)	0,32(**)	
Peso (kilogramos)	15,0(8,0 ; 27,0)	14(7,5 ; 25,0)	15(10,0 ; 28,5)	0,26(**)	
Hipertensión arterial (%)	41(33,6%)	20(37,7%)	21(42,0%)	0,66(***)	
Natremia (mEq/L)	137,0(134,0 ; 139,0)	137,0(134,0 ; 139,3)	137,0(134,0 ; 139,0)	0,75(**)	
Porcentaje de Hiponatremia inicial	28(23,0%)	15(23,8%)	13(22,0%)	1,00(*)	
Kaliemia (mEq/L)	4,2(3,5 ; 4,9)	4,3(3,6 ; 4,8)	4,2(3,4 ; 4,9)	0,90(**)	
Glucemia (mg/dL)	145,5(110,5 ; 188,7)	141,0(103,0 ; 196,5)	149,5(112,0 ; 187,3)	0,73(**)	
Tiempo de estancia en UCI (horas)	23,5(19,0 ; 24,0)	24(19,5 ; 24,0)	22,5(18,8 ; 24,0)	0,26(**)	
Tipo de Dx				0,70(***)	
	Patología y cirugía cerebral	23(18,8%)	13(20,6%)	10(16,9%)	
	Patología y cirugía torácica	22(18,0%)	10(15,9%)	12(20,3%)	
	Cirugía extracorpórea	17(13,9%)	11(17,5%)	6(10,2%)	
	Cirugía abdominal	41(33,6%)	19(30,1%)	22(37,3%)	
	Otros	19(15,6%)	10(15,9%)	9(15,2%)	
Porcentaje de Hipernatremias	3(2,5%)	3(4,8%)	0(0,0%)	0,24(*)	

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (P25,P75).

Prueba estadística: (*) Test exacto de Fisher, (**) U de Mann-Withney, (***) Ji cuadrado de Pearson.

Dx: diagnóstico.

En el primer control (a las 6 horas) se registraron 19 pérdidas de pacientes: 18 de ellas por indicación médica de suspensión de los fluidos intravenosos de mantenimiento antes de las 6 horas, y 1 por precisar intervención quirúrgica urgente después de la aleatorización. En la Tabla 3 se analiza las pérdidas de las dos cohortes en este control. No existe diferencia significativa entre los grupos en el número de pérdidas ni en las características de base de la población que forman las pérdidas de cada grupo.

Tabla 3. Características de los pacientes perdidos en el primer control (6h)

	Total	Grupo Hipotónico	Grupo Isotónico	Significación estadística p
Total	19(15,6%)	11(17,5%)	8(13,6%)	0,63(*)
Porcentaje de varones	8(42,1%)	5(45,5%)	3(37,5%)	1,00(*)
Edad (años)	2,0(1,0 ; 6,0)	2,0(0,7 ; 7,5)	2,0(1,3 ; 3,0)	0,96(**)
Peso ^a (kilogramos)	15,6 \pm 9,2	15,9 \pm 11,5	15,3 \pm 4,3	0,92(***)
Tipo de Diagnóstico				0,55(****)
	Patología y cirugía cerebral	1(5,3%)	1(9,1%)	0(0,0%)
	Patología y cirugía torácica	10(52,6%)	6(54,5%)	4(50%)
	Cirugía extracorpórea	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
	Cirugía abdominal	2(10,5%)	2(18,2%)	0(0,0%)
	Otros	6(31,6%)	2(18,2%)	4(50%)

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (P25,P75), salvo ^a con media \pm desviación estándar.

Prueba estadística: (*) Test exacto de Fisher, (**) U de Mann-Withney, (***) Test t de Student, (****) Ji cuadrado de Pearson.

En el control de las 24 horas se registraron 57 pérdidas de pacientes: 48 por consideración médica de que podía suspenderse los fluidos de mantenimiento, 8 por presentar una natremia inferior a 130 mEq/L (criterio de retirada del estudio), y 1 por precisar intervención quirúrgica urgente después de la aleatorización. En la Tabla 4 se analiza las pérdidas de ambas cohortes en este segundo control: de nuevo puede asumirse que las pérdidas se han producido aleatoriamente en ambos grupos.

Tabla 4. Características de los pacientes perdidos en el segundo control (24h)

	Total	Grupo Hipotónico	Grupo Isotónico	Significación estadística p
Total	57(46,7%)	29(49,1%)	28(47,5%)	0,72(*)
Porcentaje de varones	29(50,8%)	13(44,8%)	16(57,1%)	0,57(*)
Edad (años)	3,0(1,0 ; 9,8)	3,0(1,0 ; 6,0)	3,0(1,7 ; 10,0)	0,97(**)
Peso (Kg)	15,0(10,0 ; 24,0)	15,0(9,0 ; 21,0)	15,0(11,3 ; 29,3)	0,67(**)
Tipo de Diagnóstico				0,68(***)
	Patología y cirugía cerebral	7(12,3%)	5(17,2%)	2(7,1%)
	Patología y cirugía torácica	15(26,3%)	8(27,6%)	7(25%)
	Cirugía extracorpórea	1(1,8%)	0(0,0%)	1(3,6%)
	Cirugía abdominal	21(36,8%)	10(34,5%)	11(39,3%)
	Otros	13(22,8%)	6(20,7%)	7(25%)

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (P25,P75).

Prueba estadística: (*)Test exacto de Fisher, (**)U de Mann-Withney, (***) Ji cuadrado de Pearson.

En las Tablas 5 y 6 se resumen los resultados en el primer y segundo control del estudio.

En el primer control no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en cuanto a valor del sodio ni porcentaje de hiponatremias. Sin embargo, desglosando los pacientes por tipo de diagnóstico, vemos que en el subgrupo de los pacientes sometidos a cirugía abdominal la natremia es significativamente inferior en el grupo al que se le administra fluidos hipotónicos [134 (131,0 ; 136,5) mEq/L frente a 136 (133,0 ; 139,5) mEq/L; $p=0,03$]. En cuanto a las muestras de orina, tanto el sodio como la osmolaridad y tonicidad fueron superiores en el grupo Isotónico de forma significativa. Sin embargo, la tonicidad urinaria de los pacientes del grupo Hipotónico era considerablemente elevada ($144,4 \pm 80,9$ mmol/L) teniendo en cuenta que sólo recibían fluidos intravenosos hipotónicos. No hubo efectos secundarios (extravasación de la vía, quemaduras químicas...) en ninguno de los grupos directamente relacionados con la infusión de fluidos intravenosos diferentes a las alteraciones electrolíticas. Tampoco se registró diferencia en el porcentaje de hipertensión arterial, ni en el porcentaje de aparición de hipernatremia entre ambos grupos.

En el segundo control, realizado a las 24 horas, se observó que los pacientes incluidos en el grupo Hipotónico presentan a las 24 horas una natremia significativamente menor que los del grupo Isotónico ($136,2 \pm 5,2$ mEq/L frente a $138,9 \pm 3,6$ mEq/L; $p=0,02$). En la Figura 9 se observa la representación gráfica de la comparación de la natremia entre los 2 grupos. El grupo Hipotónico presentó además un mayor número de hiponatremias frente al grupo Isotónico (20,6% frente a 5,1%; $p=0,02$). En cuanto a las hiponatremias moderadas, ningún paciente del grupo Isotónico presentó una natremia inferior a 130 mEq/L frente al 4,8% del grupo Hipotónico, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,25$). En ninguno de

los dos grupos se apreciaron hiponatremias severas en este control. En cuanto a los efectos secundarios diferentes de las alteraciones electrolíticas, en el grupo Isotónico, un paciente presentó una quemadura química de segundo grado por extravasación y otro sufrió una hipoglucemia. No existió diferencia estadísticamente significativa en el número de efectos secundarios en los dos grupos aparte de las alteraciones electrolíticas. No se observó diferencias en el número de pacientes con hipernatremia ni en el de pacientes con hipertensión arterial. Tampoco se observó diferencia en cuanto al volumen por kilogramo de peso administrado en cada grupo para expansión de volemia durante el periodo del estudio.

Tabla 5. Resultados en el primer control (6h)

		Grupo Hipotónico n=63	Grupo Isotónico n=59	Significación estadística p
Natremia (mEq/L)	Todos ^a	136,4±6,8	137,1±3,7	0,52(*)
	Patología y cirugía cerebral	136,0(133,0 ; 139,0)	137,0(132,8 ; 138,8)	0,88(**)
	Patología y cirugía torácica ^a	136±6,9	136,9±3,1	0,72(*)
	Cirugía extracorpórea ^a	141,7±5,5	143,0±2,0	0,63(*)
	Cirugía abdominal	134,0(131,0 ; 136,5)	136,0(133,0 ; 139,5)	0,03(**)
Porcentaje de hiponatremia	Todos	20/63(31,7%)	15/59(25,4%)	0,53(***)
	Patología y cirugía cerebral	3/13(23,1%)	2/10(20%)	1,00(***)
	Patología y cirugía torácica	2/10(20%)	2/12(16,7%)	1,00(***)
	Cirugía extracorpórea	2/11(18,2%)	0/6(0%)	1,00(***)
	Cirugía abdominal	9/19(47,4%)	9/22(40,9%)	0,75(***)
Porcentaje de hiponatremia moderada	4/63(6,3%)	0/59(0%)	0,12(***)	
Porcentaje de hiponatremia severa	4/63(6,3%)	0/59(0%)	0,12(***)	
Kaliemia (mEq/L)	4,6(3,7;5,0)	4,2(3,7;5,0)	0,79(**)	
Glucemia (mg/dL)	129,0(114,5;190,1)	132,5(116,0;164,3)	0,96(**)	
Creatinina (mg/dL)	0,3(0,2;0,5)	0,4(0,3;0,5)	0,27(**)	
Sodio en orina (mEq/L)	75,7(38,5;150,3)	127,5(70,8;185,7)	0,04(**)	
Potasio en orina (mEq/L)	49,0(25,2;86,2)	53,5(31,8;83,0)	0,33(**)	
Osmolaridad urinaria ^b (mOsm/L)	500(400;1000)	800(400;1040)	0,02(**)	
Tonicidad urinaria ^{a,c} (mmol/L)	144,4±80,9	186,8±86,8	0,03(*)	
Porcentaje de efectos secundarios (diferentes de las alteraciones electrolíticas)	0/63(0%)	0/59(0%)		
Pacientes con hipertensión arterial	15/63(23,8%)	14/59(23,7%)	0,72(***)	
Porcentaje de hipernatremias	4/63(6,3%)	2/59(3,3%)	0,68(***)	

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (P25,P75), salvo ^a con media ± desviación estándar. ^b estimada a partir de la densidad urinaria. ^c Suma de sodio y potasio en orina en mEq/L.

Prueba estadística: (*) Test t de Student, (**) U de Mann-Withney, (***) Test exacto de Fisher, (****) Ji cuadrado de Pearson.

iv: intravenoso.

Tabla 6. Resultados en el segundo control (24h)

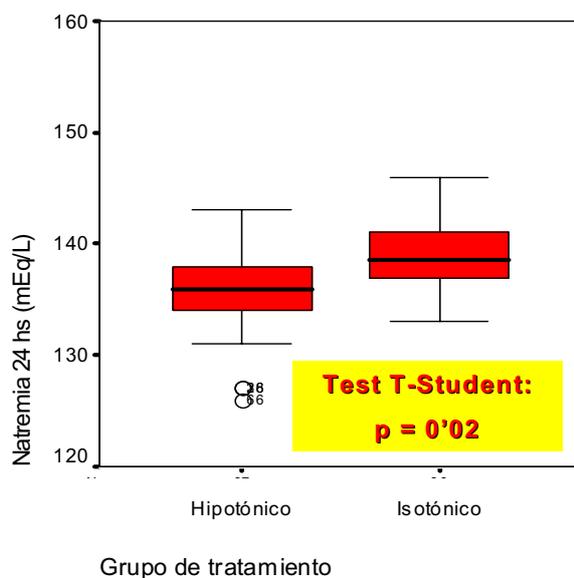
		Grupo Hipotónico n=63	Grupo Isotónico n=59	Significación estadística p
Natremia ^a (mEq/L)		136,2±5,2	138,9±3,6	0,02(*)
Porcentaje de hiponatremias		13/63(20,6%)	3/59(5,1%)	0,02(**)
Porcentaje de hiponatremias moderadas		3/63(4,8%)	0/59(0%)	0,25(**)
Porcentaje de hiponatremias severas		0/63	0/59	
Efectos adversos	Total	0/63(0%)	2/59(3,4%)	0,50(**)
	Quemadura	0/63(0%)	1/59(1,7%)	
	Hipoglucemia (<60 mg/dL)	0/63(0%)	1/59(1,7%)	
Pacientes con hipertensión arterial		7/63(11,1%)	7/59(11,9%)	0,92(****)
Número de hipernatremias		1/63(1,6%)	1/59(1,7%)	1,00(**)
Volumen de expansión de volemia por kg de peso administrado durante el estudio		53,9(30,0 ; 87,9)	64,9(36,7; 84,5)	0,59(***)

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (P25,P75), salvo ^a con media ± desviación estándar.

Prueba estadística: (*) Test t de Student, (**) Test exacto de Fisher., (***)U de Mann-Withney, (****) Ji cuadrado de Pearson.

iv: intravenosos

Figura 9. Gráfica de caja y patilla comparando la natremia a las 24h en ambos grupos



Las variables se representan como mediana y rango intercuartílico (P25, P75). En la figura se añade la significación estadística resultante del análisis de la comparación de las medias y desviación estándar de las natremias en los 2 grupos utilizando la prueba de la t de Student.

Dado que la edad de inclusión en el estudio abarcaba una población con un rango muy amplio, se ajustó un modelo de regresión logística multivariable por método de pasos hacia delante (RV) para verificar que la edad no era un factor independiente que condicionase el riesgo de hiponatremia, de hipernatremia ni de hipertensión arterial. Incluimos en el modelo las variables demográficas, el grupo de tratamiento (Hipotónico o Isotónico) y la edad. Para validar el modelo calculamos el área bajo la curva ROC y las razones de verosimilitud. El modelo ($R^2=0,29$; $p < 0,00$) identificó el grupo de tratamiento a las 24 horas como única variable

independientemente asociada con la hiponatremia (Tabla 8). La edad no aumentaba independientemente el riesgo de sufrir hiponatremia, hipernatremia o hipertensión arterial en ninguno de los controles del estudio (Tablas 7 a 12).

Tabla 7. Regresión logística multivariable valorando el riesgo de hiponatremia según la edad a las 6 horas

	B	Sig	Odds Ratio	IC 95% para OR - Inferior	IC 95% para OR - Superior
Grupo de tratamiento	-0,332	0,44	0,717	0,309	1,667
Edad	-0,003	0,94	0,997	0,913	1,088
Constante	-0,537	0,13	0,585		

Sig: significación estadística; OR: Odds Ratio

Tabla 8. Regresión logística multivariable valorando el riesgo de hiponatremia según la edad a las 24 horas

	B	Sig	Odds Ratio	IC 95% para OR - Inferior	IC 95% para OR - Superior
Grupo de tratamiento	-1,239	0,04	0,290	0,082	0,920
Edad	-0,030	0,64	0,970	0,856	1,100
Constante	-0,556	0,22	0,573		

Sig: significación estadística; OR: Odds Ratio

Tabla 9. Regresión logística multivariable valorando el riesgo de hipernatremia según la edad a las 6 horas

	B	Sig	Odds Ratio	IC 95% para OR - Inferior	IC 95% para OR - Superior
Grupo de tratamiento	-19,105	1,00	0,300	0,000	412,300
Edad	-0,070	0,51	0,932	0,759	1,146
Constante	-1,747	0,10	0,174		

Sig: significación estadística; OR: Odds Ratio

Tabla 10. Regresión logística multivariable valorando el riesgo de hipernatremia según la edad a las 24 horas

	B	Sig	Odds Ratio	IC 95% para OR - Inferior	IC 95% para OR - Superior
Grupo de tratamiento	3,346	0,46	28,383	0,004	207469,200
Edad	-14,650	0,17	0,240	0,000	505,554
Constante	0,337	0,84	1,400		

Sig: significación estadística; OR: Odds Ratio

Tabla 11. Regresión logística multivariable valorando el riesgo de hipertensión arterial según la edad a las 6 horas

	B	Sig	Odds Ratio	IC 95% para OR - Inferior	IC 95% para OR - Superior
Grupo de tratamiento	0,227	0,65	1,255	0,518	3,038
Edad	-0,083	0,10	0,920	0,834	1,016
Constante	-0,593	0,11	0,553		

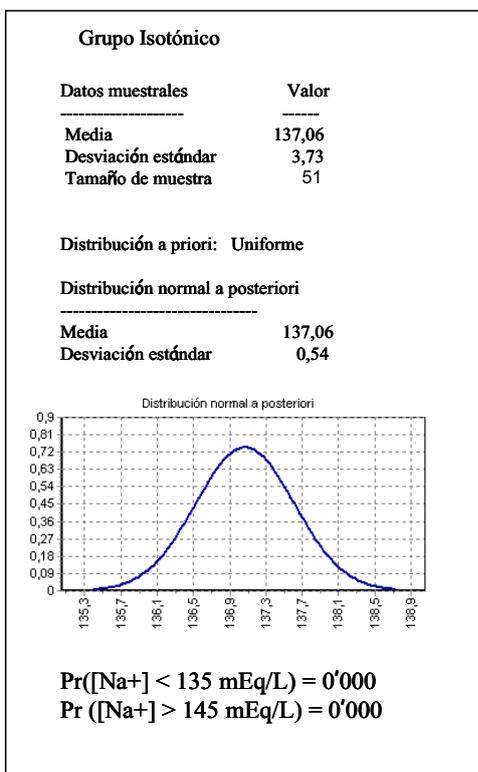
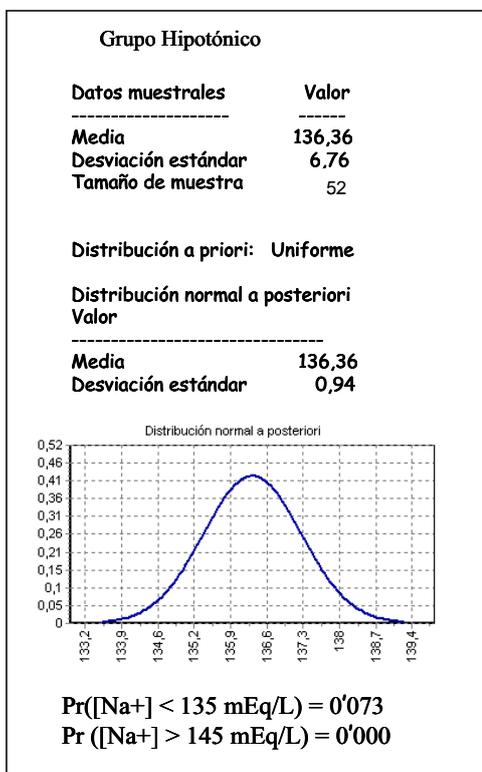
Sig: significación estadística; OR: Odds Ratio

Tabla 12. Regresión logística multivariable valorando el riesgo de hipertensión arterial según la edad a las 24 horas

	B	Sig	Odds Ratio	IC 95% para OR - Inferior	IC 95% para OR - Superior
Grupo de tratamiento	0,033	0,96	1,034	0,2858	3,745
Edad	-0,036	0,61	0,965	0,841	1,106
Constante	-0,564	0,34	0,569		

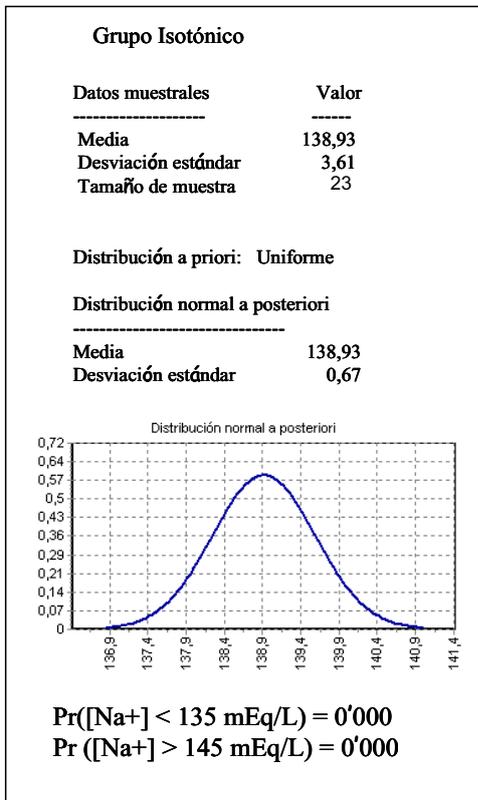
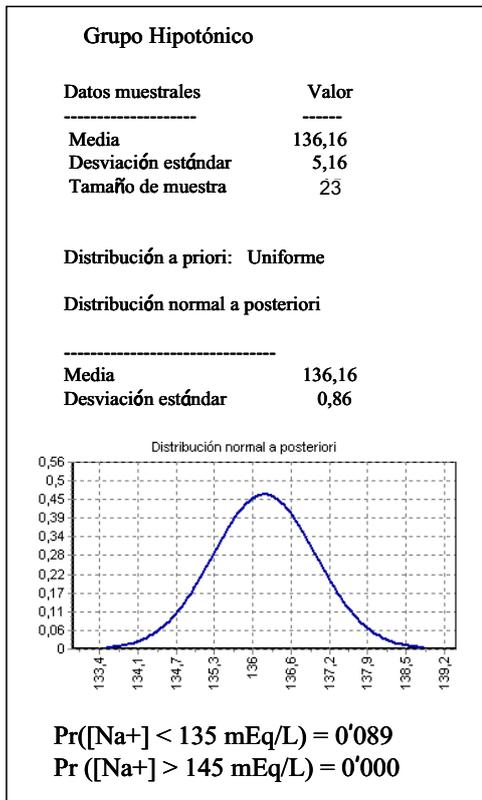
Sig: significación estadística; OR: Odds Ratio

En las Figuras 10, 11, 12 y 13 se presenta el análisis Bayesiano realizado para valorar la probabilidad de hiponatremia e hipernatremia en ambos grupos. A las 6 horas de inicio de la fluidoterapia intravenosa, la probabilidad de hiponatremia en el grupo Hipotónico es de 0,073 mientras que en el grupo Isotónico es inferior a 0,001. La probabilidad de presentar hipernatremia a las 6 horas en ambos grupos es inferior a 0,001. A las 24 horas, la probabilidad de hiponatremia en el grupo Hipotónico aumenta a 0,089 mientras que en el grupo Isotónico continúa siendo inferior a 0,001. En este control la probabilidad de hipernatremia en ambos grupos es también inferior a 0,001.



$\Pr([Na+] < 135 \text{ mEq/L})$: probabilidad de que la natremia de esa población sea inferior a 135 mEq/L.
 $\Pr([Na+] > 145 \text{ mEq/L})$: probabilidad de que la natremia de esa población sea superior a 145 mEq/L.

Figuras 10 y 11. Estudio por estadística Bayesiana del riesgo de hiponatremia e hipernatremia en el primer control (6h)



$\Pr([Na^+] < 135 \text{ mEq/L})$: probabilidad de que la natremia de esa población sea inferior a 135 mEq/L.

$\Pr([Na^+] > 145 \text{ mEq/L})$: probabilidad de que la natremia de esa población sea superior a 145 mEq/L.

Figuras 12 y 13. Estudio por estadística Bayesiana del riesgo de hiponatremia e hipernatremia en el segundo control (24h)

6.2- Resultados del segundo subestudio: Estudio de la valoración del tipo de sal de sodio más adecuada para las soluciones parenterales de mantenimiento

En el segundo estudio se recogieron prospectivamente 2 cohortes de 20 pacientes. Teniendo en cuenta que como criterio de inclusión se estableció que se previera que los pacientes fueran a precisar fluidoterapia intravenosa al menos 48 horas desde el ingreso, sólo se registró dos pérdidas en el grupo ClNa y una en el grupo ClNa/AcetatoNa. Las tres pérdidas fueron de todas formas debidas al hecho de que se suspendió los fluidos intravenosos antes de las 48 horas.

La Tabla 13 muestra que se trataba de dos cohortes homogéneas salvo en las variables del lactato plasmático ($p=0,04$) y el hiato aniónico plasmático ($p=0,01$).

Un paciente del Grupo ClNa ingresó por parada cardiaca, por lo que presentaba un lactato al ingreso de 13,5 mEq/L, alterando la homogeneidad de la cohorte. Cuando se realizó el análisis sin incluir este dato la diferencia pasó a no ser significativa ($p=0,67$). La media del hiato aniónico plasmático de ambos grupos era inferior a 18, por lo que aunque eran diferentes, no tiene gran relevancia clínica porque ambos valores estaban dentro de los rangos adecuados. De cualquier forma, y dado que las muestras no eran aleatorizadas, estos dos datos se incluyeron en una regresión logística para descartar que se tratase de factores que influyesen independientemente en la variable principal del subestudio (ver más adelante).

Tabla 13. Características de los pacientes al inicio del segundo estudio

		Grupo ClNa	Grupo ClNa/AcetatoNa	Significación estadística p
Número de pacientes		20	20	
Edad (años)		6 (1;12)	2,2 (0,18;6,75)	0,11 (**)
Peso (kilogramos)		12 (8;21)	8 (4;20)	0,19 (**)
Varones (porcentaje)		12 (60%)	13 (65%)	1,00 (***)
Diagnóstico				0,31 (***)
	Patología SNC	3 (15%)	2 (10%)	
	Patología torácica	6 (30%)	4 (20%)	
	Cirugía cardiaca	8 (40%)	5 (25%)	
	Cirugía abdominal	1 (5%)	6 (30%)	
	Otros	2 (3%)	3 (15%)	
Sodio plasmático ^a (mEq/L)		143,6±3,4	142,9±5,6	0,64 (*)
Cloro plasmático (mEq/L)		108 (106;112)	111 (105;114)	0,74 (**)
pH sanguíneo ^a		7,38±0,08	7,39±0,08	0,69 (*)
Bicarbonato plasmático ^a (mEq/L)		21,8±3,4	23,3±5,1	0,27 (*)
Hiato aniónico ^a Na ⁺ +K ⁺ - (Cl ⁻ + HCO ₃ ⁻)		15,8±4,0	12,7±3,4	0,01 (*)
Lactato (mEq/L)		2,2 (1,4;3,3)	1,5 (1,1;2,0)	0,04 (**)

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (P25,P75), salvo ^a con media ± desviación estándar.

Prueba estadística: (*) Test t de student, (**) U de Mann-Withney, (***) Ji cuadrado de Pearson

Para controlar las alteraciones de la concentración de cloro en plasma secundarias a la infusión de otras soluciones diferentes de la perfusión intravenosa de mantenimiento, se recogió, en los pacientes a los que se les realizó una expansión de volemia, el dato del tipo de expansor administrado y el volumen con respecto al peso. De los 40 pacientes incluidos en el estudio, 12 (30%) recibieron una expansión de volemia. Se utilizó dos tipos de expansores: Ringer Lactato (129,9 mEq/L de Na, 111,7 mEq/L de Cl), y una solución coloide con 137 mEq/L de Na y 110 mEq/L de Cl. En la Tabla 14 se observa que no existió diferencia entre el número de pacientes que recibieron expansión de volumen ni entre el tipo de expansor utilizado en cada grupo. Tampoco se observó diferencia en el volumen administrado dividido por el peso del paciente en cada uno de los grupos.

Tabla 14. Comparación tipo de expansor y volumen administrado de expansión de volumen entre los 2 grupos

		Grupo CINa	Grupo CINa/AcetatoNa	Significación estadística p
Tipo de expansor	Ringer Lactato	2 (40%)	2 (28,6%)	1,00(**)
	Coloide	3 (60%)	5 (71,4%)	
Volumen (mL/kg)		17,9±16,1	19,7±9,0	0,96(*)

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y la continua con media \pm desviación estándar.

Prueba estadística: (*) Test t de student, (**) Ji cuadrado de Pearson

Para valorar la influencia de la sal de sodio empleada en los líquidos intravenosos de mantenimiento en la incidencia de hipercloremia, en la Tabla 15 se recoge la diferencia en cuanto a la concentración plasmática de cloro entre los dos grupos en cada uno de los controles establecidos por el protocolo. A las 6 horas no existe diferencia entre la media de los dos grupos. Sin embargo, existe una diferencia estadísticamente significativa tanto a las 24 horas [Grupo ClNa 113,0 mEq/L (111,0;114,0), Grupo ClNa/AcetatoNa 107,0 (102,8;109,8), $p=0,00$] como a las 48 horas [Grupo ClNa 113,0 mEq/L (112,0;115,0), Grupo ClNa/AcetatoNa 106,0 (103,0;108,0), $p=0,00$]. Teniendo en cuenta que en un estudio anterior⁴⁵ se observó que la hipercloremia es un factor independiente de mortalidad con un punto de corte de 114 mEq/L, estudiamos la diferencia de proporción de pacientes en cada grupo que tenían un valor superior a ese. Los resultados se exponen también en la tabla 15: a las 24 horas existe una diferencia pero que no es estadísticamente significativa [Grupo ClNa 8 (40%), Grupo ClNa/AcetatoNa 3 (15%), $p=0,06$], mientras que a las 48 horas no existe ningún caso de hipercloremia superior a 114 mEq/L en el Grupo ClNa/AcetatoNa y existen 6 casos (30%) en el Grupo ClNa ($p=0,00$).

Tabla 15. Evolución del cloro de cada grupo en los diferentes controles

	Grupo ClNa	Grupo ClNa/AcetatoNa	Significación estadística p
Cloro a las 6 horas ^a (mEq/L)	110,9±1,0	109,6±1,2	0,32(*)
Cloro las 24 horas (mEq/L)	113,0 (111,0;114,0)	107,0 (102,8;109,8)	0,00(**)
Cloro a las 48 horas (mEq/L)	113,0 (112,0;115,0)	106,0 (103,0;108,0)	0,00(**)
Cloro ≥ 114 mEq/L a las 24 horas	8 (40%)	3 (15%)	0,06(***)
Cloro ≥ 114 mEq/L a las 48 horas	6 (30%)	0 (0%)	0,00(***)

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (P25,P75), salvo ^a con media ± desviación estándar.

Prueba estadística: (*) Test t de student, (**) U de Mann-Withney, (***) Ji cuadrado de Pearson

En la Tabla 16 se recoge el análisis de impacto en el equilibrio ácido base de este ascenso de la cloremia.

Tanto el pH sanguíneo como el bicarbonato plasmático son menores en el Grupo ClNa a las 24 y a las 48 horas, aunque los valores medios están dentro del rango de normalidad. Sin embargo, aunque el valor medio del pH está dentro del rango de normalidad en todos los controles realizados en los diferentes tiempos en el Grupo ClNa/AcetatoNa, los valores medios de bicarbonato tanto a las 24 como a las 48 horas en este grupo se encuentran por encima del límite de la normalidad. En ninguno de los controles efectuados existe diferencia de hiato aniónico entre ambos grupos, lo que indica que el menor pH y bicarbonato en el Grupo ClNa son debidos a la diferencia de la cloremia.

Tabla 16. Estudio del bicarbonato, el hiato aniónico y el pH en cada uno de los 2 grupos en los diferentes controles

	Grupo ClNa	Grupo ClNa/AcetatoNa	Significación estadística p
HCO ₃ ⁻ a las 6 horas	22,7±2,7	24,8±5,1	0,15
pH a las 6 horas	7,39±0,05	7,43±0,08	0,07
Hiato aniónico a las 6 horas	15,1±3,1	12,0±3,2	0,32
HCO ₃ ⁻ a las 24 horas	23,2±2,4	27,2±3,7	0,00
pH a las 24 horas	7,36±0,06	7,44±0,04	0,00
Hiato aniónico a las 24 horas	13,8±3,5	13,1±3,0	0,47
HCO ₃ ⁻ a las 48 horas	24,7±2,4	29,6±4,6	0,00
pH a las 48 horas	7,39±0,05	7,44±0,05	0,02
Hiato aniónico a las 48 horas	13,8±4,3	12,6±3,2	0,35

Las variables se describen con media ± desviación estándar.

Prueba estadística: t de student

HCO₃⁻: bicarbonato.

Finalmente realizamos una regresión logística multivariable para valorar la causalidad del tipo de fluido intravenoso con respecto a la mayor tasa de hipercloremias en el grupo ClNa. También se realizó por método de pasos hacia delante (RV). En ella se incluyó la edad (dado que el rango de inclusión en el estudio era muy amplio) y los factores en los que había diferencia entre las dos cohortes al inicio del estudio (lactato e hiato aniónico). Para validar el modelo calculamos el área bajo la curva ROC y

las razones de verosimilitud. El modelo ($R^2=0,55$; $p < 0,00$) identificó el grupo de tratamiento como única variable independientemente asociada con la hipercloremia (Tabla 17).

Tabla 17. Regresión logística multivariable valorando el riesgo de hipercloremia a las 48 horas

	B	Sig	Odds Ratio	IC 95% para OR - Inferior	IC 95% para OR - Superior
Grupo de tratamiento	-7,670	0,00	5,511	4,824	10,516
Edad	-0,013	0,29	0,037	0,012	1,079
Hiato aniónico al ingreso	-0,402	0,17	0,842	0,038	1,870
Lactato al ingreso	0,647	0,07	1,339	0,046	1,911
Constante	117,189	0,20	34,920		

Sig: significación estadística; OR: Odds Ratio

7-DISCUSIÓN

El primer estudio demuestra que el uso de soluciones isotónicas como fluidoterapia de mantenimiento previene la hiponatremia iatrogénica en pacientes ingresados en una Unidad de cuidados intensivos pediátrica.

Hemos observado que a las veinticuatro horas de infusión, los pacientes a los que se pauta fluidos hipotónicos tienen una natremia inferior y más incidencia de hiponatremia. Hemos calculado que el número de pacientes al que hay que administrar soluciones hipotónicas de mantenimiento durante 24 horas para que uno de ellos sufra una hiponatremia iatrogénica es siete [NND(IC95%)=7(4;25)]. Este resultado verifica la hipótesis sugerida por Hoorn¹⁷ y corroborada por un reciente metanálisis⁵², según la cual la administración de fluidos hipotónicos es el factor de riesgo más importante de hiponatremia iatrogénica en pediatría. Neville ha comprobado también, en un ensayo aleatorizado, que el uso de fluidos isotónicos para la rehidratación previene la hiponatremia iatrogénica⁵³ en pacientes pediátricos con gastroenteritis aguda.

Similares a nuestros hallazgos, se ha publicado otros cuatro ensayos clínicos con pacientes pediátricos^{54,55,56,57} que encontraron también una disminución significativa de la natremia en aquellos niños a los que se pautaba fluidos hipotónicos y un aumento de la incidencia de hiponatremias. Kannan et al⁵⁴ realizaron un ensayo clínico aleatorizado con pacientes de 3 meses a 12 años de edad. Para evaluar los efectos de diferentes pautas de fluidoterapia intravenosa, los pacientes eran asignados aleatoriamente a uno de tres grupos diferentes: el primero recibía como fluidos de mantenimiento una solución isotónica a necesidades basales, el segundo una solución hipotónica a necesidades basales y el tercero una solución hipotónica a dos tercios de las necesidades basales. Se incluyó 167 pacientes. El porcentaje de hiponatremias fue respectivamente en cada grupo 1,72%, 14,3% y 3,8%. Por lo tanto, la disminución del aporte de agua libre al disminuir el aporte diario de fluidos hipotónicos a dos tercios de las necesidades basales condicionó una disminución del porcentaje de hiponatremias, pero mucho menos que la administración de líquidos isotónicos. Los autores concluyen que la administración de fluidos isotónicos previene la hiponatremia iatrogénica.

Choong et al⁵⁵ realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el que se admitieron 258 pacientes operados de 6 meses a 16 años de vida. Los pacientes se distribuían aleatoriamente en 2 grupos, recibiendo el primero fluidos de mantenimiento isotónicos y el segundo un salino 0'45%. El riesgo relativo de hiponatremia en el segundo grupo con respecto al primero era 1,82 sin aumentar el riesgo de hipernatremias en el primer grupo. Rey et al⁵⁶ realizaron un estudio multicéntrico con 125 pacientes pediátricos que se repartían en dos grupos recibiendo fluidos de mantenimiento con 156 mEq/L de sodio el primer grupo y con una concentración de 50 a 70 mEq/L de sodio el segundo grupo. El riesgo de hiponatremia del segundo grupo era 5,8 veces mayor que el del primer grupo. Yung et al⁵⁷ realizaron también un estudio aleatorizado con 50 pacientes con diversas patologías médicas y/o quirúrgicas administrándoles fluidos de mantenimiento con salino al 0,9% o salino al 0,18% a diferentes ritmos de infusión (con ritmo de infusión ajustado a necesidades basales totales o a 2/3 de las necesidades basales). Observaron que la administración de fluidos isotónicos prevenía la disminución de la natremia, y que el ritmo de infusión no influía en la variación de ésta. Por lo tanto, otras publicaciones avalan los resultados que observamos en nuestro primer estudio. Sólo un estudio aleatorizado⁵⁸ no encontró diferencias en la variación de la natremia a las 12 horas de infusión de fluidos de mantenimiento en forma de salino al 0,9% y al 0,45%. En este estudio se incluyó 37 pacientes con diversas patologías médicas y quirúrgicas. A las 12 horas se evidenció un aumento de la natremia en el grupo con fluidos isotónicos, pero no se evidenció disminución de la natremia en el grupo con fluidos hipotónicos. En nuestra opinión, este estudio tiene, como los mismos autores explican, un tamaño muestral muy pequeño, pudiendo condicionar que no haya podido detectar una disminución de la natremia que en una población mayor sí que se observaría. Además, el seguimiento se realiza sólo durante 12 horas; en nuestro estudio,

a las 6 horas tampoco observamos diferencia y sin embargo, sí a las 24 horas.

No hemos encontrado diferencia significativa en la natremia ni en el porcentaje de hiponatremias entre los dos grupos a las seis horas del inicio de la infusión. Sin embargo, a las 6 horas se observa en 8 pacientes del grupo Hipotónico natremias inferiores a 130 mEq/L que condicionan la salida del estudio (criterio de retirada del protocolo), mientras que en el grupo Isotónico ningún paciente presenta a las 6 horas una natremia inferior a 130 mEq/L. Además, el análisis Bayesiano, que indica la probabilidad de que se produzca un evento determinado, establece que el riesgo de hiponatremia en los pacientes a los que se administra fluidos hipotónicos es, a las 6 horas de 0,073, y a las 24 horas de 0,089. En cambio, en los pacientes que reciben fluidos isotónicos la probabilidad se mantiene inferior a 0,001 tanto a las 6 horas como a las 24 horas de la infusión. Esto sugiere que el efecto hiponatremiante de los fluidos hipotónicos es acumulativo con la duración de su infusión. Es decir, que a más tiempo de infusión del fluido intravenoso hipotónico, mayor probabilidad de desarrollar hiponatremia.

La media de la tonicidad urinaria a las 6 horas en el grupo Hipotónico era de $144,4 \pm 80,9$ mmol/L. Un cociente de tonicidad urinaria/sodio plasmático superior a 1 implica una situación de antiacuarensis, es decir, que el paciente está reteniendo agua libre⁵⁹. Teniendo en cuenta que la media de la natremia era $136,4 \pm 6,8$, muchos de estos pacientes se encontraban en situación de dificultad para eliminar el agua libre. En publicaciones anteriores se observó también que los pacientes afectados de diversas patologías médicas y en el postoperatorio tienen una concentración aumentada de ADH impidiendo la correcta eliminación urinaria de agua libre^{12,13,14,15,16}. Esta situación, junto con el hecho de que estos pacientes recibían unos fluidos con una concentración de sodio inferior a 100 mEq/L, es decir, con un exceso de

agua libre, implica que se encuentran en riesgo de sufrir un descenso de la natremia.

Estudiando los subgrupos por diagnóstico, a las 6 horas ya se observó una natremia menor en los pacientes sometidos a cirugía abdominal que recibían fluidos hipotónicos. Es cierto que este hallazgo podría estar sesgado por la composición de los fluidos administrados durante la cirugía, un dato no recogido en nuestro estudio. Sin embargo, nuestro diseño aleatorizado tiende a evitar este factor de confusión. En 1980, Schildberg et al⁶⁰ observaron en un estudio prospectivo de 13 pacientes adultos que la administración de fluidos hipotónicos después de ser sometidos a cirugía abdominal conllevaba una tendencia a la hiponatremia y al hiperaldosteronismo con retención de agua y sodio por disminución del espacio extracelular. Hicieron un control administrando soluciones con concentraciones de sodio que correspondían a líquidos isotónicos observando una disminución del hiperaldosteronismo con una preservación del espacio extracelular. En otro estudio aleatorizado realizado en 124 pacientes pediátricos quirúrgicos⁶¹ a los que se administró como fluidoterapia de mantenimiento soluciones salinas al 0,9% y al 0,45%, se observó también una disminución mayor del sodio a las 8 horas en el grupo con fluidoterapia hipotónica que los que recibieron fluidos isotónicos. Así pues, esto estaría acorde a nuestros resultados de que la cirugía, y principalmente la cirugía abdominal, actúe como factor de aceleración del efecto hiponatremiante de los fluidos hipotónicos, una hipótesis que debería confirmarse en futuras investigaciones.

Las guías y recomendaciones tradicionales acerca de la fluidoterapia intravenosa publicadas hace 50 años¹¹ y reiteradas posteriormente²⁵ están basadas en las aportes orales que recibe un lactante. Esto ignora la capacidad del tubo digestivo como barrera funcional, pudiendo captar de su luz activamente los elementos que recibe de acuerdo a las necesidades del

organismo⁶². Cuando administramos fluidos de forma intravenosa, es decir de forma no fisiológica, todos los elementos que infundimos pasan directamente al espacio intravascular donde un delicado equilibrio de tonicidad determina el volumen de los espacios intra y extracelular. Para no alterar este equilibrio, debemos plantearnos que no tiene tanta importancia la cantidad de sodio administrado por kilogramo de peso sino la concentración por litro de volumen infundido, y que ésta debe ser la concentración fisiológica de sodio en el espacio extracelular.

Hay que tener en cuenta que la hiponatremia iatrogénica aumenta la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados^{19,20,21,22}. La disminución de la tonicidad del espacio intravascular condiciona un paso de líquido de este espacio al intracelular. Esto es particularmente pernicioso para el sistema nervioso central, donde el edema citotóxico implica una disfunción neuronal con diferentes grados de significación clínica. Los pacientes con aumento del volumen neuronal pueden presentar desde cefalea o disminución del nivel de conciencia hasta convulsiones, hipertensión intracraneal e incluso herniación cerebral y muerte. Además, los pacientes pediátricos son una población especialmente vulnerable, ya que tienen un riesgo mayor de presentar clínica neurológica con valores de sodio plasmático menos alterados. En una revisión retrospectiva de 24.412 pacientes, Arieff et al¹⁹ calcularon que la incidencia de muerte en los pacientes con hiponatremia iatrogénica mantenida era de 8,4% (IC95% = 1,85 a 15,01%), lo que implicaría que 1 de cada 12 a 54 pacientes con hiponatremia adquirida en el hospital fallecería; esto da una idea de la relevancia clínica de la alteración inducida por los fluidos hipotónicos. En nuestro estudio, el 20% (IC 95% = 10 a 30%) de los pacientes a los que se pautó fluidos hipotónicos al ingreso sufrieron algún grado de hiponatremia inducida por los fluidos intravenosos, lo que constituye una incidencia compatible con la publicada en estudios observacionales^{17,19}. Sin embargo, hay que destacar que en pacientes

operados a los que se pauta fluidos hipotónicos la incidencia de hiponatremia es mayor (47,4% en el grupo Hipotónico y 40,9% en el grupo Isotónico a las 6 horas). Como ya se ha comentado, un estudio observacional⁶⁰ aporta datos sobre la fisiopatología de los pacientes sometidos a cirugía abdominal que conllevaría una mayor tendencia a presentar hiponatremia cuando se les administra fluidos hipotónicos de mantenimiento, como sería el patrón de hiperaldosteronismo y la retención de agua libre. Nuestro estudio demuestra que este riesgo se puede prevenir utilizando soluciones isotónicas en pacientes pediátricos que precisen fluidoterapia intravenosa de mantenimiento. Hoorn et al¹⁷ recomiendan el uso de fluidos isotónicos exclusivamente en los pacientes con sodio inferior a 138 mEq/L o sometidos a cirugía. Nuestros datos indican que esta recomendación puede extenderse a todos los pacientes asimilables a la población muestreada para este estudio, ya que previene la hiponatremia y no conlleva mayor riesgo, teniendo en cuenta que en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio, su natremia oscilaba entre 130 y 150 mEq/L y los pacientes presentaban patologías médicas y quirúrgicas diversas.

Se ha sugerido que el uso de fluidos isotónicos entrañaría teóricamente riesgos⁹, como el aumento de la incidencia de hipernatremia, de hipertensión arterial y de quemaduras químicas. Sin embargo, de acuerdo a nuestros datos, el porcentaje de hipernatremias no fue diferente entre los dos grupos a las 6 ni a las 24 horas. Además, el análisis Bayesiano de las dos cohortes indica que, durante el tiempo que duró el estudio, la probabilidad de sufrir hipernatremia con cualquiera de los fluidos es inferior a 0,001. Tampoco en otros ensayos clínicos aleatorizados aumentó el riesgo de hipernatremia tras la administración de fluidos isotónicos de mantenimiento^{53,55}. El porcentaje de complicaciones como flebitis e hipertensión arterial no fue diferente entre los dos grupos en ningún control del estudio. Por lo tanto esos supuestos

riesgos de las soluciones isotónicas no parecen tener repercusión en la práctica y no deberían condicionar la decisión de usarlas. Es importante además añadir que no hemos encontrado ninguna publicación que refiera ninguna complicación secundaria al uso de fluidos isotónicos como fluidos de mantenimiento en pacientes adultos o pediátricos.

Nuestra recomendación es usar fluidos isotónicos como líquidos de mantenimiento desde el inicio de la fluidoterapia en todo paciente que no tenga alteraciones previas del sodio plasmático ni pérdidas importantes de agua libre por orina (Diabetes insípida). Estos últimos presentan unas pérdidas incontroladas de agua libre urinarias por falta de liberación a nivel hipofisario de hormona antidiurética o por incapacidad de estimular la reabsorción de agua libre a nivel renal. Por lo tanto, si se administrase fluidos sin agua libre (isotónicos) a estos pacientes sin suplir su déficit de hormona antidiurética, el resultado sería un aumento progresivo y peligroso de su natremia. Nuestros resultados apoyan la recomendación de Holliday²⁵ según la cual en los pacientes sometidos a cirugía se debe utilizar fluidos isotónicos durante seis o doce horas para reponer la volemia y disminuir la cantidad de hormona antidiurética, pero no sustentan la recomendación de cambiarlos a las 12 horas por fluidos hipotónicos para evitar la hipernatremia. La probabilidad de producir hipernatremia con la perfusión de fluidos isotónicos es bajísima (e igual a la del hipotónico), y al sustituirlo por hipotónico aumentaremos el riesgo de hiponatremia. Hemos observado en nuestros resultados que ya desde las primeras 6 horas los pacientes que reciben fluidos hipotónicos tienden a presentar con más frecuencia natremias inferiores a 130 mEq/L, y que este riesgo aumenta si se mantiene 24 horas. Además, en los pacientes sometidos a cirugía abdominal debería pautarse este tipo de fluidos desde el inicio por su mayor tendencia a hacer descender la natremia. Publicaciones recientes recomiendan también fluidos isotónicos

como fluidos de mantenimiento intravenosos en pacientes a dieta absoluta^{63,64}.

La mayoría de estudios realizados en pacientes pediátricos comparando fluidos de mantenimiento hipotónicos e isotónicos^{54,55} no incluyen pacientes menores de 3 meses. Es probablemente la franja de edad entre 1 y 3 meses la que más inquietudes podría despertar en cuanto a la capacidad de excreción renal de un aporte importante de sodio. Cabría pues pensar que la edad fuese un factor determinante en la aparición de complicaciones secundarias a la administración de fluidos isotónicos como fluidos de mantenimiento, e incluso que la administración de fluidos hipotónicos no conllevara mayor riesgo de hiponatremia. Dado que los criterios de inclusión de nuestro estudio abarcaban una muestra con un rango de edad muy amplio que comprendía esa franja de edad entre 1 y 3 meses, hemos hecho un estudio exhaustivo de la influencia de la edad en nuestros resultados. La edad no ha demostrado influir de forma independiente ni en el riesgo de hiponatremia ni en el de hipernatremia. Tampoco influye en el riesgo de hipertensión arterial por infusión de fluidos isotónicos.

En cuanto al segundo estudio, valoramos la eficacia y seguridad de dos tipos de sales de sodio a emplear en la fluidoterapia intravenosa de mantenimiento. La literatura basada en el modelo ácido-base de Stewart predice que utilizando fluidos con la misma concentración de iones cloro y sodio se induce acidosis metabólica⁶⁵. Dos ensayos^{38,66} han demostrado que esta predicción se cumple en humanos. Previamente, se ha utilizado el acetato sódico como forma de administración de sodio en situaciones de hipercloremia o acidosis^{48,49}. Se realizó el segundo estudio para valorar si una infusión de soluciones de mantenimiento con 140 mEq/L de cloro induciría hipercloremia, y en este caso si pudiera condicionar acidemia con o sin acidosis, y si la administración de parte del sodio en forma de acetato

prevendría estas complicaciones. Efectivamente la infusión de soluciones con todo el aporte de sodio en forma de ClNa conllevó un aumento de la cloremia, con mayor incidencia de hipercloremia superior a 114 mEq/L que si la mitad del sodio se aportaba en forma de acetato sódico. En un estudio anterior⁴⁵ este umbral resultó un punto de corte adecuado para predecir mortalidad de forma independiente. Así pues, utilizar fluidos con una concentración alta de cloro puede poner en situación de riesgo a nuestros pacientes. En este caso, tampoco la edad fue un factor que influyera de forma independiente en el ascenso de la cloremia. Se observó también una diferencia estadísticamente significativa entre el pH y el bicarbonato sanguíneos, con valores inferiores en el grupo que recibía fluidos de mantenimiento con concentraciones de cloro de 140 mEq/L. Sin embargo, esto se debió más a una tendencia a la alcalemia en el Grupo ClNa/AcetatoNa. Probablemente esto se deba a que concentraciones de acetato y cloro idénticas en el líquido de infusión no sean las óptimas. En un estudio anterior⁶⁷, se observó que en pacientes sometidos a cirugía que recibían soluciones con una concentración de cloro similar a la del plasma sanguíneo padecían menos hipocloremia, menos acidemia y menos acidosis. Probablemente una concentración de cloro mayor y más acorde con los valores fisiológicos plasmáticos (entorno a 100 mEq/L) en los fluidos de mantenimiento sea más adecuada que la que nosotros propusimos en nuestro protocolo para el Grupo ClNa/AcetatoNa. La elección a la hora de diseñar el subestudio de la concentración de acetato sódico en los fluidos de mantenimiento se basó en que en un estudio reciente se utilizaba una solución sin cloro en la reanimación de pacientes politraumatizados sin observarse un ascenso tan marcado del bicarbonato plasmático⁴⁸. Probablemente, la infusión mantenida durante 48 horas sobrepase la capacidad de excreción renal de bicarbonato. Algunas soluciones

intravenosas recientemente comercializadas ya tienen una composición isotónica con una concentración de cloro similar a la plasmática⁶⁸.

Existen varias limitaciones del presente estudio.

Una importante en la primera parte es el número de pérdidas. Estas se justifican por el abundante número de pacientes que no precisan fluidoterapia más allá de unas pocas horas en nuestra unidad. Razones éticas nos impedían condicionar las horas de infusión de líquidos intravenosos, por lo que estudiamos las pérdidas para comprobar que el azar las había distribuido homogéneamente en ambos grupos. No se ha observado diferencias significativas en cuanto a las características de los pacientes perdidos en ninguno de los dos controles. El análisis por intención de tratar junto con la homogeneidad de las pérdidas conlleva que éstas no resten veracidad a los resultados, aunque el número final de pacientes en el último control sea bajo. Para no tener el mismo problema en la segunda parte, se cambió el criterio de inclusión de que los pacientes necesitasen fluidoterapia de mantenimiento en el momento del ingreso por que se previera que fueran a necesitarla durante las 48 horas siguientes al ingreso. Eso explica la diferencia de pérdidas entre el primer y el segundo estudio.

La mayor limitación de la segunda parte del estudio es su diseño. Efectivamente, al no ser un estudio aleatorizado, las relaciones que obtenemos pueden no ser debidas a la causalidad. Además, las dos cohortes no son idénticas ya que en el grupo ClNa/AcetatoNa se observó en el momento de la inclusión un valor de lactato plasmático mayor y un valor de hiato aniónico plasmático menor que en el grupo ClNa. Esto se debió probablemente al tamaño muestral pequeño y sobre todo a la no aleatorización en la repartición de los pacientes en las dos cohortes. Sin

embargo, se realizó un modelo de regresión lineal bien calibrado que apoya los resultados.

Por lo tanto, las soluciones intravenosas de mantenimiento isotónicas previenen la hiponatremia iatrogénica sin aumentar el riesgo de complicaciones con respecto a las soluciones hipotónicas recomendadas en el pasado. El sodio de los fluidos intravenosos de mantenimiento debería de aportarse en forma combinada de cloruro sódico y de acetato sódico con el fin de prevenir la hipercloremia.

8-CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio demuestra que:

1- Los fluidos isotónicos como soluciones parenterales de mantenimiento en pediatría previenen la hiponatremia iatrogénica.

2- Los pacientes pediátricos críticamente enfermos y los recién operados tienen una capacidad limitada de excretar el agua libre por orina.

3- Los pacientes sometidos a cirugía abdominal a los que se administra soluciones hipotónicas parecen estar sometidos a un riesgo mayor de presentar hiponatremia más precozmente.

4- La administración de fluidos isotónicos como soluciones parenterales de mantenimiento en pediatría no induce una incidencia mayor de efectos secundarios que la de soluciones hipotónicas, tales como hipernatremia, hipertensión arterial o quemaduras químicas.

5- Los fluidos isotónicos serían las soluciones intravenosas de mantenimiento de elección para cualquier paciente pediátrico críticamente enfermo que no presente una pérdida excesiva y continua de agua libre ni una alteración previa del sodio plasmático.

6- Cabría replantearse valorar la cantidad de sodio que se administra de forma intravenosa en relación al volumen de infusión y no por kilogramo de peso del niño.

7- El aporte de soluciones intravenosas de mantenimiento con concentraciones de cloro suprafisiológicas conlleva un aumento de la cloremia.

8- El sodio incluido en las soluciones de mantenimiento debería de ir acompañado de una concentración de cloro probablemente similar a la del plasma sanguíneo.

9- Sería interesante conocer la dilución isonatémica exacta a utilizar para minimizar el riesgo de acidosis hiperclorémica sin condicionar un ascenso del bicarbonato por encima del rango de normalidad.

9-BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Nelson. Tratado de pediatría. 16 ed. Mc Graw Hill – Interamericana. 2000. p. 205-28.
- ² Bianchetti MG, Simonetti GD, Bettinelli A. Body fluids and salt metabolism – Part 1. Ital J Pediatr 2009;35:36.
- ³ Harrison's principles of internal medicine. 16 ed. Mc Graw Hill. 2005. p. 285-6.
- ⁴ Guyton. Textbook of medical physiology. 9 ed. McGraw-Hill. 1997. p. 323-41.
- ⁵ Warltier DC. The vasopressin system. Anesthesiology 2006;105:599-612.
- ⁶ Moritz ML, Ayus JC. New aspects in the pathogenesis, prevention and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. Pediatr Nephrol 2010;25:1225-38.
- ⁷ Bankir L, Bichet DG, Boudy N. Vasopressin V2 receptors, ENAC and sodium reabsorption: a risk factor for hipertensión? Am J Physiol 2010;299:917-28.
- ⁸ Ayus JC. Agua, electrolitos y equilibrio ácido base. 1 ed. Editorial médica panamericana. 2007. p. 33-6.
- ⁹ Holliday MA, Ray PE, Friedman AL. Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. Arch Dis Child 2007;92:546-50.
- ¹⁰ Darrow DC. Disturbances in electrolyte metabolism in man and their management. Bull NY Acad Med 1948;24:147-65.
- ¹¹ Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957;19:823-32.
- ¹² Powell KR, Sugarman LI. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. J Pediatr 1990;117:515-22.

-
- ¹³ Neville KA, Verge ChF. High antidiuretic hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics* 2005;116:1402-7.
- ¹⁴ Thomas TH, Morgan DB. Post-surgical hyponatremia: the role of intravenous fluids and arginine vasopressin. *Br J Surg* 1979;66:540-2.
- ¹⁵ Burrows F, Shutack JG, Crone R. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a post surgical pediatric population. *Intensive Care Med* 1983;11:527-31.
- ¹⁶ Gerigk M, Gnehm HE, Rascher W. Arginine vasopressin and renin in acutely ill children: implications for fluid therapy. *Acta Paediatr* 1996;85:550-3.
- ¹⁷ Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-84.
- ¹⁸ Drysdale SB, Coulson T, Cronin N, Manjaly ZR, Piyasena C, North A et al. The impact of the National patient safety agency intravenous fluid alert on iatrogenic hyponatremia in children. *Eur J Paediatr* 2010;169:813-7.
- ¹⁹ Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-22.
- ²⁰ Halberthal M. Acute hyponatremia in children admitted to hospital. *BMJ* 2001;31;780-2.
- ²¹ Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatremia and hyponatremic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2003;92:430-4.
- ²² Playfor S. Fatal iatrogenic hyponatremia. *Arch Dis Child*. 2003;88:646-7.
- ²³ Hughes PD, McNicol D, Mutton PM, Flynn GJ, Tuck R, Yorke P. Postoperative hyponatremic encephalopathy: water intoxication. *Aust NZ J Surg* 1998;68:165-8.
- ²⁴ Brazel PW. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in postoperative scoliosis patients: the role of fluid management. *Spine* 1996;21:727.

-
- ²⁵ Holliday MA, Friedman AL. Acute hospital induced hyponatremia in children: a physiologic approach. *J Pediatr* 2004;145:7.
- ²⁶ Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-30.
- ²⁷ Chesney CR. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1998;102:399-400.
- ²⁸ Duke T, Molyneux EM. Intravenous fluids for seriously ill children: time to reconsider. *Lancet* 2003;1320-3.
- ²⁹ Paut O, Remond C, Lagier P, Fortier G, Camboulives J. Severe hyponatraemic encephalopathy after pediatric surgery: report of seven cases and recommendations for management and prevention. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;315:1529-35.
- ³⁰ Jackson J, Bolte RG. Risks of intravenous administration of hypotonic fluids for pediatric patients in ED and prehospital settings: let's remove the handle from the pump. *Am J Emerg Med* 2000;18:260-70.
- ³¹ Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2006;91:828-35.
- ³² Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia- why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:374-82.
- ³³ Steurer MA, Berger TM. Infusion therapy for neonates, infants and children. *Anaesthetist* 2011;60:10-22.
- ³⁴ Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finisterer U. Acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70.
- ³⁵ McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994;49:779-81.
- ³⁶ Scheingraber S, Boehme J, Scharbert G, Dralle H. Monitoring of acid-base and regulating variables during abdominal lavage. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:637-43.

-
- ³⁷ Stephens R, Mythen M. Optimizing intraoperative fluid therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:385-92.
- ³⁸ O'Dell E, Tibby S, Durward A, Murdoch I. Hypercloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:2390-4.
- ³⁹ Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B, Annane D et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* 2010;14:325.
- ⁴⁰ Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Roehm K, Meningistu A. Cardiopulmonary bypass priming using a high dose balanced hydroxyethyl starch versus an albumin-based priming strategy. *Anesth Analg* 2009;109:1752-62.
- ⁴¹ Handy JM, Soni N. Physiological effects of hypercloremia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008;101:141-50.
- ⁴² Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, Wakeling H, Moskowitz DM, Olufolabi Y et al. Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. *Anesth Analg* 1999;88:992-8.
- ⁴³ Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, el-Moalem H, Robertson K et al. A prospective randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch insaline during major surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:441-6.
- ⁴⁴ Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001;93:817-22.
- ⁴⁵ Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Is hypercloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *Journal of Critical Care* 2011;26:175-9.

-
- ⁴⁶ Silva JM, Neves EF, Santana TC, Ferreira UP, Marti YN, Silva JM. The importance of intraoperative hypercloremia. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59:304-13.
- ⁴⁷ Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, Allison SP, Carlson GL, Gore M et al: British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP). London: NHS National Library of Health; 2009.
- ⁴⁸ McCague A, Dermendjieva M, Hutchinson R, Wong DT, Dao N. Sodium acetate infusion in critically ill trauma patients for hypercloremic acidosis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:24-30.
- ⁴⁹ Ekblad H, Kero P, Takala J. Slow sodium acetate infusion in the correction of metabolic acidosis in premature infants. *Am J Dis Child* 1985;139:708-10.
- ⁵⁰ Moritz M., Ayus JC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1687-700.
- ⁵¹ Friedman LM. *Fundamentals of clinical trials*. 3th ed. Springer. 1998.
- ⁵² Choong K. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children:a systematic review. *Arch Dis Chil* 2006;91:828-35.
- ⁵³ Neville K.A. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis:a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-32.
- ⁵⁴ Kannan L, Lodha R, Vivekanandhan S, Bagga A, Kabra SK, Kabra M. Intravenous fluid regimen and hyponatremia among children:a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2303-9.
- ⁵⁵ Choong K, Arora S, Cheng J, Farrokhyar F, Reddy D, Thabane L et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;128:857-66.
- ⁵⁶ Rey C, Los Arcos M, Hernández A, Sánchez A, Díaz JJ, López-Herce J. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids in critically ill children:a multicenter prospective randomized study. *Acta Paediatr* 2011;100:1138-43.

-
- ⁵⁷ Yung M, Keeley S. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Paediatr Child Health* 2009;45:9-14
- ⁵⁸ Saba TG, Fairbairn J, Houghton F, Laforte D, Foster BJ. A randomized controlled trial of isotonic versus hypotonic maintenance intravenous fluids in hospitalized children. *BMC Pediatr*; 2011;11:82.
- ⁵⁹ Tejedor A, Alexandru S, Tejedor Bravo M. Hiponatremia posquirúrgica. *Nefrología* 2011;2:35-47.
- ⁶⁰ Schildberg FW, Witte J, Oettinger W, Bachhuber F. The significance of exogenous sodium uptake in the perioperative homeostasis of the water and electrolyte balance. *Chirurg* 1980;51:395-402.
- ⁶¹ Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr* 2010;156:313-9.
- ⁶² Guyton A.C. *Textbook of medical physiology*. 9 ed. McGraw-Hill. 1997. p. 909-10.
- ⁶³ Peruzzo M, Milani GP, Garzoni L, Longoni L, Dimonetti GD. Body fluids and salt metabolism – Part II. *Ital J Pediatr* 2010;36:78-86.
- ⁶⁴ Alves JTL, Troster EJ, De Oliveira CAC. Isotonic solution as maintenance intravenous fluid therapy to prevent acquired hyponatremia in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87:478-86.
- ⁶⁵ Corey H. Stewart and Beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003;64:777-87.
- ⁶⁶ Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70.
- ⁶⁷ McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994;49:779-81.
- ⁶⁸ Rizoli S. Plasmalyte. *J Trauma* 2011;70:17-8.