

Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia

Universidad de Valencia

Facultad de Medicina y Cirugía

**Fluidos intravenosos isotónicos en
el paciente pediátrico: evolución de
la natremia y efectos adversos**

Memoria presentada por

Juan Diego Toledo Parreño

Directora

Dra. Pilar Codoñer Franch

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, la Dra. Pilar Codoñer, por haberme ayudado y encauzado en esta tarea de una forma extraordinariamente eficaz.

A todos aquellos que me han incentivado en la compensadora labor de la investigación y todo lo que ello implica.

A los compañeros de trabajo, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar cualquier estudio en el ámbito hospitalario.

A mi madre, por todo el amor que me ha dado y el esfuerzo que ha realizado para que llegara a ser lo que soy.

A mi mujer Isabel, por ser mi complemento perfecto, quererme incondicionalmente y apoyarme cuando más lo necesito.

A mi pequeñín Juan Diego, que en cada día de su vida sabe llenarme de felicidad.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Bases fisiológicas	7
a. Distribución y regulación del agua corporal	7
b. Distribución de iones en los diferentes compartimentos Osmolaridad y Tonicidad	8
c. Balance de sodio.....	10
d. Balance de cloro y acidosis hiperclorémica	10
1.2 Antecedentes	11
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. HIPÓTESIS	17
4. OBJETIVOS	18
5. TRABAJOS COMPENDIADOS	19
5.1 El uso de fluidos isotónicos como mantenimiento en pediatría previene la hiponatremia iatrógena: ensayo aleatorizado y controlado (Unidad de Cuidados Intensivos)	20
5.2 Concentración de sodio en los fluidos de rehidratación de la cetoacidosis diabética en niños: influencia sobre la natremia	46
5.3 Uso de fluidos isotónicos en niños hospitalizados en sala: evolución de la natremia y efectos adversos	67
6. RESULTADOS	91
7. DISCUSIÓN	93
8. CONCLUSIONES	101
9. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	103
10. BIBLIOGRAFÍA	107
11. ANEXO. TRABAJOS ORIGINALES	112

1. INTRODUCCIÓN

1.1 BASES FISIOLÓGICAS.

a. Distribución y regulación del agua corporal

El agua es el principal componente del cuerpo humano y es esencial para prácticamente todos los procesos fisiológicos y para la estructura del organismo. Representa el 80% del peso de un recién nacido disminuyendo progresivamente hasta el 60% (1).

Distribución

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. Éste a su vez está compuesto por el líquido intersticial (75%) y el plasma (25%). 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. Por ello es necesario el control estricto de la osmolalidad en cada uno de los compartimentos.

Regulación

Por tanto, el mantenimiento de un volumen de líquido y una concentración de solutos relativamente constante es vital. La osmolalidad normal del plasma es de 275-290 mOsm/kg y para que se mantenga estable la ingestión de agua debe ser igual a la excreción.

Las entradas de agua en el organismo se producen por la ingesta (agua bebida y agua contenida en los alimentos) y en menor medida por la producción endógena secundaria al metabolismo de los hidratos de carbono.

Las salidas se producen por orina, heces, piel y aire espirado. De ellos el más importante es la orina por la capacidad de regulación.

Los principales mecanismos reguladores son dos y dependientes de la elevación osmolaridad. Son la sed que ocasiona aumento de la entradas y la hormona antidiurética (ADH) que ocasiona retención de agua a nivel renal. Ambos mecanismos son disparados cuando la osmolaridad es superior a 295 mOsm/ kg detectada nivel del hipotálamo. La ADH ejerce su acción antidiurética uniéndose a los receptores V2 de los conductos colectores del riñón condicionando un aumento de Acuaporinas tipo 2 en sus células y secundariamente una reabsorción de agua libre (2).

Cuando la liberación de ADH se produce por motivos distintos a la elevación de la osmolaridad, se produce lo que se ha llamado secreción “inadecuada” (no osmótica) de ADH (SIADH). Múltiples factores han sido identificados como causantes de SIADH especialmente en circunstancias de enfermedad (dolor, ansiedad, fiebre, vómitos...). Esta liberación inadecuada generará un riesgo de hiponatremia especialmente si fluidos hipotónicos son administrados directamente en el corriente sanguíneo en esta situación.(3)

Así, son los trastornos en la homeostasis del agua los que ocasionan alteración en concentración de sodio.

b. Distribución de iones en los diferentes compartimentos. Osmolaridad y Tonicidad.

La concentración de solutos en un líquido se conoce como osmolalidad (mOsm/kg). La osmolalidad entre los compartimentos debe ser igual para que se mantenga el equilibrio ya que el agua pasa libremente entre compartimentos. 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 ya que algunos solutos precisan de transportadores y bombas activas (Ej: bomba sodio potasio de la membrana celular). Son los solutos que están limitados al espacio intra o extracelular los que determinan la osmolalidad efectiva o tonicidad de ese compartimento. Así, en el líquido intracelular, los iones más abundantes son el ión potasio y los fosfatos orgánicos. En el líquido extracelular, el ión sodio es el más abundante y el principal responsable de la tonicidad. 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 intravascular se mantiene en condiciones normales dentro del vaso, pese a que los capilares son permeables al agua, por la presión oncótica generada por la albúmina que supera a la presión hidrostática. Además la albúmina cargada negativamente atrae a los cationes del plasma principalmente sodio haciendo que se mantenga en el líquido intravascular, manteniendo con los dos mecanismos la osmolaridad del plasma estable (2).

Fluidos intravenosos

Derivada de esta explicación, se puede entender cuando hablemos de fluidoterapia como un fluido puede ser hiperosmolar respecto del plasma (por tener mayor concentración de solutos por litro, entre ellos por ejemplo la glucosa pero que en presencia de insulina pasa rápidamente al compartimento intracelular) y en cambio que éste sea isotónico respecto del plasma (básicamente por tener una concentración de sodio igual al plasma y por tanto no motivar paso de agua de un compartimento a otro). Los fluidos no isotónicos y más si son administrados de forma rápida son por tanto los que provocan paso de agua entre compartimentos intra y extracelular con los peligros que ello entraña especialmente a nivel del sistema nervioso central.

Mecanismos de defensa celular al cambio de osmolaridad

En situación de hiperosmolaridad, las células (especialmente las del sistema nervioso central) son capaces de generar sustancias osmóticamente activas para evitar la deshidratación celular por fuga de agua. Como veremos en más adelante en uno de los trabajos, en el caso particular de la cetoacidosis diabética, la insulina no es suficiente generándose aumento mantenido de las concentraciones de glucosa en plasma. En estas circunstancias, la glucosa también contribuye de forma significativa, de forma coherente con la explicación previa, a la osmolalidad efectiva o tonicidad del plasma, generándose osmolitos a nivel intracelular (especialmente del sistema nervioso central) para evitar la fuga de agua de la células. Esto generará consecuencias a tener en cuenta en el tratamiento con fluidos como veremos en uno de los trabajos, ya que el descenso rápido de la glucosa y secundariamente de la osmolaridad plasmática en presencia de estos osmolitos intracelulares ocasiona edema cerebral.

La capacidad de adaptación celular a la hipoosmolaridad es menor siendo el cerebro especialmente susceptible al edema en situación de hipoosmolaridad/hiponatremia especialmente si ésta se produce de forma rápida.

c. Balance de sodio

Las entradas de sodio provienen principalmente de la dieta en condiciones normales. La eliminación de sodio se realiza principalmente por la orina y constituye el principal mecanismo regulador, específicamente la reabsorción tubular de sodio. Cabe destacar que en condiciones normales solo es excretado en la orina de 0,5 a 1% del sodio filtrado.

En condiciones de hipovolemia se activa el sistema Renina-angiotensina-aldosterona aumentando la reabsorción de sodio (con agua). En situación de hipervolemia el péptido natriurético atrial sintetizado en las aurículas favorece la excreción de sodio (con agua) por la orina.

Por tanto la regulación de la volemia está determinada por las variaciones en la homeostasis del sodio (cantidad total de sodio). En cambio, como ya vimos, las variaciones en la concentración plasmática de sodio se debían a alteraciones en homeostasis del agua corporal. Ambos mecanismos son independientes aunque relacionados ya que el sodio arrastra agua (2).

d. Balance del cloro y acidosis hiperclorémica

El cloro es un ión de localización preferentemente extracelular. La incorporación y eliminación del cloro en el organismo va paralela a la del sodio en gran medida (4).

Cuando se administran fluidos isotónicos de forma abundante se puede producir acidosis hiperclorémica secundaria. Clásicamente, este fenómeno se explica por la dilución o desplazamiento del bicarbonato. Desde la teoría de Stewart se explicaría por la disminución de la diferencia entre el sodio y el cloro en el plasma secundaria a la infusión de un fluido con la misma concentración de ambos. Además, la elevación del cloro en plasma, que es un anión, induciría el aumento de la concentración de hidrogeniones y por tanto acidosis (5).

1.2 ANTECEDENTES

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 junto a la posibilidad de medición de iones.

El volumen necesario para la restitución del agua corporal perdida diariamente de forma fisiológica fue establecido en función del gasto metabólico por Holliday y Segar en 1957 (6) que se simplifica en su conocida fórmula: (100 KCal/Kg de 3 a 10 kg; 50 KCal/kg entre 10 y 20 kg de peso; y 20 Kcal/kg por encima de 20 kg); considerando que 100 Kcal equivalían a 100 ml de agua. Esta regla para el volumen a administrar ha mantenido su vigencia hasta nuestros días.

En cuanto a la composición de electrolitos óptima en los fluidos intravenosos de mantenimiento Holliday y Segar (6) sugirieron que las necesidades diarias de electrolitos a aportar de forma intravenosa podrían asimilarse a las necesidades orales de un lactante. Dado que los lactantes tenían un crecimiento y una natremia adecuados estando alimentados con leche materna que contiene entre 10 y 30 mEq de sodio por litro- asumieron esta concentración como la posiblemente idónea para ser administrada mediante solución intravenosa. Además no se tuvo en cuenta la capacidad de regulación de absorción del tubo digestivo. Aunque fue solo una sugerencia no corroborada por ningún ensayo clínico, las soluciones hipotónicas derivadas de esta presunción, se han utilizado habitualmente como fluidoterapia de mantenimiento intravenosa en pediatría.

Los fluidos administrados de forma intravenosa no están sometidos a ningún control por parte del organismo por lo que 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 de excreción de agua libre.

Así, se sabe que estímulos frecuentes en los niños hospitalizados como dolor, ansiedad, fiebre, vómitos, trastornos respiratorios o cirugía inducen secreción no osmótica de hormona antidiurética (ADH) (7). Si a estas circunstancias sumamos el empleo de fluidos hipotónicos como los que resultan del trabajo clásico de Holliday-Segar (6) se genera un riesgo aumentado de hiponatremia de hasta el 30% (8-10).

El riesgo principal de la hiponatremia iatrogénica es la encefalopatía hiponatrémica que lleva a la muerte en el 10% de los casos y a una incidencia mayor de secuelas neurológicas (8). Este riesgo es superior en la población infantil que en el adulto debido a su mayor ratio entre tamaño del cerebro y el volumen intracraneal.

Así, se han reportado numerosos casos de hiponatremia iatrogénica, edema cerebral y muerte (más de 50 casos) en la literatura científica (8,11-13) con el empleo de fluidos intravenosos hipotónicos.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, Moritz ML y Ayus JC en 2003, propusieron por primera vez el empleo de fluidos isotónicos como mantenimiento en niños hospitalizados (14).

Desde entonces, varios ensayos clínicos han analizado el empleo de fluidos isotónicos en comparación con los fluidos hipotónicos (15-25), estableciendo un alto grado de evidencia a favor de los fluidos isotónicos respecto del riesgo de hiponatremia. Además varios meta análisis en los últimos años han mostrado que el riesgo de inducir hiponatremia es significativamente mayor con el uso de fluidos hipotónicos (26-31).

Como consecuencia, los organismos sanitarios internacionales han lanzado advertencias de seguridad en este sentido desde el año 2007 (32-34).

A pesar de la evidencia, el miedo a posibles efectos adversos como hipernatremia, hipertensión arterial, flebitis o acidosis hiperclorémica, ha ralentizado el empleo generalizado de estos fluidos en las salas de hospitalización pediátrica. En cambio, en ningún estudio previo se ha encontrado aumento de eventos adversos clínicamente relevantes.

Así, la realidad del empleo de fluidos isotónicos, además de poco conocida, se estima muy por debajo de lo aconsejable. En una encuesta reciente a residentes de pediatría, destaca que en más del 75% de los pacientes, pautarían fluidos hipotónicos, sobre todo en los pacientes de menor edad (35).

El paciente con cetoacidosis diabética tiene un riesgo añadido para las complicaciones derivadas del uso de fluidos hipotónicos, especialmente el edema cerebral. La incidencia de EC sintomático por episodio de CAD es del 1% y la mortalidad de los casos de EC es del 20% (36-40).

El mecanismo fisiopatológico que conduce al EC aún no se conoce plenamente. Aparentemente, el mecanismo podría estar relacionado con una alteración de la osmolaridad inducida por la terapia de reposición con fluidos. Se han identificado partículas osmóticamente activas en las células del cerebro durante la hiperglucemia mantenida para prevenir la deshidratación celular (41). Si la osmolaridad disminuye rápidamente con el inicio del tratamiento, estos osmolitos que permanecen dentro de las células del cerebro causarían un gradiente osmótico que impulsa el agua desde el compartimiento extracelular al citoplasma causando edema intracelular (41). De acuerdo con esta teoría, debemos conseguir una lenta reducción de la glucemia concomitantemente con una tendencia positiva de natremia podría evitar un descenso rápido de la osmolalidad plasmática protegiendo así del desarrollo de EC (39,42-45). Curiosamente, estudios recientes (46,47) han revelado que una tendencia positiva de natremia durante la re-hidratación es un factor de protección contra el desarrollo de EC durante el tratamiento de la CAD. Sin embargo, hasta nuestro trabajo, no existía evidencia de la correlación de la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación con la tendencia de la natremia durante la rehidratación (36,48).

2. JUSTIFICACIÓN

En 2008 consideramos necesario el estudio de pacientes en cuidados intensivos pediátricos (UCIP) que por su particular gravedad podrían estar expuestos a mayor estímulo de secreción de ADH y por tanto sujetos a mayor riesgo de hiponatremia. Se realizó uno de los primeros ensayos y el más amplio hasta ese momento en población pediátrica comparando fluidos isotónicos e hipotónicos (TRABAJO 1) (15). Desde entonces, varios ensayos clínicos han analizado el empleo de fluidos isotónicos en comparación con los fluidos hipotónicos (15-25), estableciendo un alto grado de evidencia a favor de los fluidos isotónicos respecto del riesgo de hiponatremia. Además varios meta análisis en los últimos años han mostrado que el riesgo de inducir hiponatremia es significativamente mayor con el uso de fluidos hipotónicos (26-31).

Posteriormente consideramos el estudio de la fluidoterapia en otra población de riesgo por particularidades fisiopatológicas como es el niño con cetoacidosis diabética (TRABAJO 2). El edema cerebral (EC) es la complicación más temida de la CAD del niño. La incidencia de EC sintomático por episodio de CAD es del 1% y la mortalidad de los casos de EC es del 20% (36-40). El mecanismo fisiopatológico que conduce al EC aún no se conoce plenamente. Uno de los mecanismos es el osmolar. En situación de hiperosmolaridad plasmática por hiperglucemia se generan en el interior de las células del sistema nervioso central sustancias osmóticamente activas llamadas osmolitos que protegen a la célula de la deshidratación. Pero si en este contexto disminuye rápidamente la osmolaridad plasmática mediante el tratamiento los osmolitos del interior celular atraerán agua produciéndose el edema cerebral. De acuerdo con esta teoría, una lenta reducción de la glucemia concomitantemente con una tendencia positiva de natremia podría evitar un descenso rápido de la osmolalidad plasmática protegiendo así del desarrollo de EC (39,42-45). El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar si el uso de soluciones de rehidratación con mayor contenido de sodio durante el tratamiento de la CAD pediátrica influiría positivamente en la natremia, y por tanto, posiblemente en la reducción de la incidencia y gravedad de EC. Curiosamente, estudios recientes (46,47) habían revelado que una tendencia positiva de natremia durante la rehidratación es un factor de protección contra el desarrollo de EC durante el tratamiento de la CAD. Sin embargo, todavía no existía evidencia de la correlación de la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación con la tendencia de la natremia

durante la rehidratación (36). Para ello recogimos una cohorte de forma retrospectiva con distintos aportes de sodio en la fluidoterapia y analizamos la tendencia del sodio sérico y la osmolaridad a lo largo del tratamiento.

Por último, consideramos necesario el análisis de la evolución del sodio y posible efectos adversos ante el empleo de fluidos isotónicos en niños ingresados en sala general con patologías comunes, que son los pacientes en los que más fluidos se emplea en números absolutos, más fluidos hipotónicos reciben y que, en cambio, son los menos controlados y estudiados hasta el momento (TRABAJO 3). Hemos analizado una cohorte prospectiva de niños ingresados en sala con fluidos isotónicos y dieta absoluta. Es necesario su estudio ya que a pesar de la evidencia actual a favor de los fluidos isotónicos, el miedo a posibles efectos adversos como hipernatremia, hipertensión arterial, flebitis o acidosis hiperclorémica, ha ralentizado el empleo generalizado de estos fluidos en las salas de hospitalización pediátrica. En cambio, en ningún estudio previo se ha encontrado aumento de eventos adversos clínicamente relevantes. Así, la realidad del empleo de fluidos isotónicos en sala de hospitalización, además de poco conocida, se estima muy por debajo de lo aconsejable. En una encuesta reciente a residentes de pediatría, destaca que en más del 75% de los pacientes, pautarían fluidos hipotónicos, sobre todo en los pacientes de menor edad (35).

Por otro lado, la casi totalidad de los estudios previos, tuvieron como población mayoritaria a pacientes postquirúrgicos o ingresados en UCI. Los datos de estos pacientes, con grandes estímulos para liberación de ADH, podrían no ser extrapolables al paciente ingresado en sala con patología médica común.

Como conclusión, consideramos necesario la descripción y el análisis de la evolución del sodio y posibles efectos adversos ante el empleo de fluidos isotónicos en niños con distinto perfil patológico (pacientes críticos, pacientes de sala general y pacientes con cetoacidosis diabética) con el fin de disminuir el riesgo de hiponatremia iatrógena.

3. HIPÓTESIS

1. El empleo de fluidos intravenosos isotónicos frente a hipotónicos en pacientes pediátricos reducirá el riesgo de hiponatremia iatrogénica tanto en niños ingresados en UCIP como en sala general.
2. El empleo de fluidos intravenosos isotónicos en pacientes pediátricos no producirá eventos adversos significativos (flebitis, hipertensión, hipernatremia).
3. En el paciente con cetoacidosis diabética el empleo de fluidos intravenosos isotónicos favorecerá la tendencia positiva de la natremia reduciendo el riesgo de edema cerebral.

4. OBJETIVOS

1. Evaluar la evolución de la natremia y el riesgo de hiponatremia yatrógena en pacientes pediátricos con fluidos intravenosos isotónicos
 - a. Evaluar la evolución de la natremia en niños críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos comparando el empleo de fluidos isotónicos con el empleo de fluidos hipotónicos
 - b. Evaluar la evolución de la natremia en niños con cetoacidosis diabética y analizar los factores influyentes en el sodio sérico.
 - c. Evaluar la evolución de la natremia en niños ingresados en sala general con fluidos isotónicos.

2. Evaluar los posibles eventos adversos derivados del empleo de fluidos intravenosos isotónicos
 - a. Flebitis
 - b. Hipertensión
 - c. Hipernatremia
 - d. Acidosis hiperclorémica

3. Secundariamente, si los resultados así lo indican, favorecer la expansión del empleo de fluidos isotónicos en una amplia mayoría de pacientes pediátricos que quedan recogidos en los tres estudios.

5. TRABAJOS COMPENDIADOS

5.1 El uso de fluidos isotónicos como mantenimiento en pediatría previene la hiponatremia yatrógena: ensayo aleatorizado y controlado (Unidad de Cuidados Intensivos)

5.2 Concentración de sodio en los fluidos de rehidratación de la cetoacidosis diabética en niños: influencia sobre la natremia

5.3 Uso de fluidos isotónicos en niños hospitalizados en sala: evolución de la natremia y efectos adversos

TRABAJO 1:

Álvarez P, Modesto V, Pérez A, Ortega P, López Prats JL, Toledo JD. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in paediatrics: a randomised, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:589-97

**EL USO DE FLUIDOS ISOTÓNICOS COMO MANTENIMIENTO EN
PEDIATRÍA PREVIENE LA HIPONATREMIA YATRÓGENA: ENSAYO
ALEATORIZADO Y CONTROLADO ABIERTO**

Álvarez Montañana P.⁽¹⁾, Modesto i Alapont V.⁽¹⁾, Pérez Ocón A.⁽¹⁾, Ortega López P.⁽²⁾,
JL López Prats⁽¹⁾, Toledo Parreño J.D.⁽¹⁾

(1)Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y (2) Unidad de Nefrología Pediátrica,
Hospital Infantil La Fe, Valencia

RESUMEN

Introducción: Los fluidos hipotónicos se administran ampliamente en pediatría como fluidoterapia intravenosa de mantenimiento desde hace 50 años tras la publicación de las recomendaciones de Holliday-Segar. Durante estos años se ha recogido en varios artículos el riesgo de hiponatremia iatrógena secundaria a esta práctica. Pretendemos determinar si el uso de fluidos isotónicos con ese fin previene la hiponatremia y, en segunda instancia, si estos fluidos no conllevan mayor incidencia de efectos adversos.

Métodos: 122 pacientes pediátricos ingresados en una unidad de cuidados intensivos que requirieron fluidoterapia de mantenimiento fueron aleatorizados para recibir fluidos isotónicos (Grupo Isotónico, C_{Na} = 140 mEq/L) o hipotónicos (Grupo Hipotónico, C_{Na} < 100 mEq/L). Se midió la concentración de electrolitos en sangre, la glucemia y la tensión arterial a las 0, a las 6 y a las 24 horas de iniciar la fluidoterapia. A las 6 horas se midió la creatinina en plasma, la osmolaridad urinaria y la concentración de electrolitos en orina. Se realizó análisis clásico por intención de tratar y análisis bayesiano para valorar las probabilidades de hiponatremia e hipernatremia en cada grupo.

Resultados: Al ingreso no existía diferencia entre la natremia ni el porcentaje de hiponatremias en ambos grupos. No hubo diferencias en el número de hiponatremias a las 6h, aunque la natremia de los pacientes sometidos a cirugía abdominal era inferior en el grupo hipotónico que en el isotónico (134,0 mEq/L vs 136,0 mEq/L; p=0,03). A las 24 horas, el porcentaje de hiponatremias en el grupo Hipotónico era del 20,6% frente a 5,1% en el grupo Isotónico (p=0,02). No hubo diferencias en el número de efectos adversos distintos de la hiponatremia.

Conclusiones: El uso de fluidos hipotónicos conlleva mayor riesgo de hiponatremia que los fluidos isotónicos a las 24 horas de infusión (NNH(IC95%)=7(4;25)). En nuestra muestra el uso de fluidos isotónicos no conllevó mayor incidencia de efectos adversos que los fluidos hipotónicos.

INTRODUCCIÓN

La composición óptima de los fluidos intravenosos de mantenimiento en los pacientes pediátricos continúa siendo hoy una incógnita. En 1956 Malcom Holliday y William Segar sugirieron que las necesidades diarias intravenosas de electrolitos podrían asimilarse a las necesidades orales¹. Dado que los lactantes tenían un crecimiento y una natremia adecuados siendo 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 como 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 como fluidoterapia de mantenimiento habitual en pediatría. No deberían conllevar riesgo en niños sanos, pero pueden tener efectos indeseables en niños enfermos con capacidad limitada de excreción de agua libre.

Se ha descrito numerosos estímulos no osmóticos para la secreción de hormona antidiurética (ADH), muchos de ellos frecuentes en pacientes ingresados, como las infecciones del sistema nervioso central², del sistema respiratorio y del sistema digestivo³ y el periodo postquirúrgico⁴. Así pues, es frecuente que los niños ingresados que precisen fluidoterapia de mantenimiento tengan predisposición a retener el agua libre. Una fluidoterapia a base de líquidos hipotónicos condiciona el aporte de grandes cantidades de ésta y podría inducir hiponatremia iatrógena con el consiguiente riesgo de edema cerebral. Así, Hoorn EJ *et al* han encontrado, en un estudio observacional en niños ingresados, que la administración prolongada de líquidos hipotónicos se asocia con una disminución de la natremia⁵ proporcional a la cantidad de agua libre administrada. Recientemente numerosos autores han relacionado el uso de soluciones hipotónicas con una mayor prevalencia de lesiones encefálicas permanentes y fallecimientos asociados a hiponatremia⁶⁻⁹.

La administración de sueros isotónicos como fluidos de mantenimiento disminuye la secreción de ADH^{2,10} y, en un ensayo aleatorizado en adultos postoperados, el riesgo de hiponatremia iatrógena⁴. Por ello, varios autores recomiendan actualmente el uso de fluidos isotónicos en pacientes pediátricos como terapia de mantenimiento^{11,12}. A pesar de esto, y en base a los riesgos teóricos atribuibles a este tipo de soluciones

(hipernatremia, la hipertensión por expansión de volemia y la flebitis por osmolaridad suprafiológica¹²), las guías de práctica clínica siguen manteniendo al respecto la misma recomendación que se publicó hace 50 años¹³. Hasta la fecha no hay publicados efectos secundarios debidos al uso de soluciones isotónicas utilizadas como mantenimiento en pediatría.

Para estudiar la diferencia en la incidencia de hiponatremia y la variación del sodio plasmático durante la infusión de fluidoterapia de mantenimiento con sueros hipotónicos e isotónicos en niños ingresados, hemos diseñado este ensayo aleatorizado y controlado abierto. Con él también valoramos la incidencia de los efectos secundarios que teóricamente podría condicionar el uso de fluidos isotónicos: hipernatremia, flebitis e hipertensión.

PACIENTES Y MÉTODOS

Protocolo

Es un ensayo prospectivo, controlado, aleatorizado con secuencia oculta y abierto, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil La Fe de Valencia (España) entre los meses de enero y marzo del 2006. Los niños de 29 días de vida a 18 años de edad que precisaban ingreso en nuestro servicio eran susceptibles de incluirse en la aleatorización sólo después de que el facultativo que los trataba pautase fluidoterapia intravenosa de mantenimiento. Eran excluidos aquéllos que padecían insuficiencia renal crónica o aguda, pacientes con riesgo de edema cerebral (cetoacidosis diabética o traumatismo craneoencefálico), con sodio en plasma al ingreso inferior a 130 mEq/L o superior a 150 mEq/L y/o deshidratación de más del 5% de su peso corporal.

Se informaba del protocolo y de los riesgos del estudio a los padres o tutores del paciente, y si daban su consentimiento los niños se distribuían aleatoriamente en 2 grupos: el *grupo Hipotónico* (control) al que se le administraba fluidos de mantenimiento con concentración de sodio entre 20 y 100 mEq/L (correspondientes a 2-4 mEq/Kg/24h) y el *grupo Isotónico* (experimental) al que se le administraba fluidos con concentración de sodio igual a 140 mEq/L y de potasio igual a 15 mEq/L. El volumen total de líquido diario a infundir se estableció según la regla de Holliday-Segar¹ en ambos grupos por igual. El resto de las concentraciones iónicas y de glucosa de los goteros de los 2 grupos eran iguales. Cuando los niños así lo requirieron, se inició tolerancia oral y se suspendió los fluidos intravenosos siguiendo en ambos grupos los mismos criterios que son los usados habitualmente en nuestro servicio.

Por seguridad se instauraron también unos criterios de salida del estudio tras la inclusión en éste: una medición de sodio en plasma inferior a 130 mEq/L o superior a 150 mEq/L, la alteración adquirida de la excreción renal de sodio o agua libre (secreción inadecuada de hormona antidiurética o diabetes insípida), o la 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 midió la

concentración de iones en sangre al ingreso, a las 6 y a las 24 horas. Además se midió la glucemia y la tensión arterial 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 con bolsa en pacientes incontinentes y a chorro en los demás) a las 6 horas de ingreso. A partir de la densidad se extrapoló la osmolaridad urinaria.

Los iones y la glucemia en sangre se determinaron con el cooxímetro *ABL 700 Series*[®] de *Radiometer Copenhagen*[®], la tensión arterial se midió con el esfingomanómetro electrónico *PulseMate BX 5*[®] de *Colins Electronics*[®] y la bioquímica y densidad en orina con un determinador *Cobas 6000*[®] de *Roche*[®].

Se definió Hiponatremia como sodio en plasma inferior a 135 mEq/L, Hiponatremia moderada inferior a 130 mEq/L, Hiponatremia severa inferior a 125 mEq/L, e Hipernatremia al sodio superior a 145 mEq/L¹⁴.

Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se basó en la variable dependiente principal del estudio. La incidencia estimada de hiponatremia yatrógena en el grupo controles era del 10% y se consideró clínicamente importante una diferencia del 25% en la incidencia de hiponatremias entre ambos grupos. Asumiendo un error alfa de 0,05 y un poder del 80% para detectar esa diferencia, se calculó, utilizando la aproximación del arcoseno, que el tamaño muestral necesario era de 102 pacientes más las pérdidas. Teniendo en cuenta la estancia media en nuestra unidad y la duración media de la fluidoterapia estimamos una tasa de pérdidas del 20%, con lo que la muestra necesaria se estableció en 122 pacientes.

Aleatorización

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 Friedman¹⁵. 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.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se basó en el principio de intención de tratar. Para hacer los cálculos se ha utilizado el programa *SPSS*[®] 12 para *Windows XP*[®]. Las variables categóricas se describen con el recuento numérico (porcentaje) de cada categoría, y se comparan, 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 representan con los gráficos de cajas y patillas (*box-plot*) de Tuckey. 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 (P25, P75) y se comparan con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. En todo el estudio se acepta como límite de significación estadística una p inferior o igual a 0,05.

Se ha realizado 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. En el análisis se ha introducido los datos muestrales mediante la distribución binomial para las proporciones y mediante la distribución normal para las variables continuas. Se ha utilizado 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 ha hecho integrando la distribución a posteriori.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra el diagrama de flujo de los pacientes del estudio. Se incluyeron 122 pacientes. La aleatorización asignó finalmente 63 pacientes en el Grupo Hipotónico y 59 en el Isotónico. La Tabla 1 indica que el azar generó dos cohortes totalmente comparables e intercambiables en sus características basales previas a la asignación en un grupo del estudio.

En el primer control (a las 6 horas) se registraron 19 pérdidas: 18 porque los médicos consideraron que podía suspenderse los fluidos intravenosos de mantenimiento antes de las 6 horas, y 1 por precisar intervención quirúrgica urgente después de la aleatorización. En la Tabla 2 se analiza las pérdidas de las dos cohortes en este control. No existe diferencia significativa en el número de pérdidas ni en las características de base de la población que forman las pérdidas de cada grupo.

En el control de las 24 horas se registraron 57 pérdidas: 48 por considerarse que podían suspenderse los fluidos de mantenimiento antes, 8 por presentar una natremia inferior a 130 mEq/L, 1 por precisar intervención quirúrgica urgente después de la aleatorización. En la Tabla 3 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.

En las Tablas 4 y 5 se resumen los resultados en el primer y segundo control del ensayo. 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 sometidos a cirugía abdominal, la natremia es inferior en el grupo con fluidos hipotónicos (134 mEq/L frente a 136 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. No hubo en ninguno de los grupos efectos secundarios directamente relacionados con la infusión de fluidos intravenosos excluyendo las alteraciones electrolíticas. Tampoco se registró diferencia en las tensiones arteriales sistólica y diastólica, ni en el porcentaje de hipernatremias entre ambos grupos.

En el segundo control se observó que los pacientes incluidos en el grupo Hipotónico presentan a las 24 horas una natremia menor que los del grupo Isotónico ($136,2 \pm 5,2$ mEq/L frente a $138,9 \pm 3,6$ mEq/L; $p=0,02$) y que presentan mayor número de hiponatremias (20,6% frente a 5,1% $p=0,02$). En la Figura 2 se observa la gráfica de caja y patilla comparando la natremia entre los 2 grupos. 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. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,25$). En ninguno de los dos grupos se presentaron Hiponatremias severas en este control. En el grupo Isotónico, un paciente presentó una quemadura de segundo grado y otro sufrió una hipoglucemia. No se identificaron más efectos secundarios debidos directamente a la infusión de fluidos intravenosos salvo las alteraciones electrolíticas. No existió diferencia estadísticamente significativa en el número de efectos secundarios en los dos grupos. No se observó diferencias entre el número de hipernatremias ni en los valores de tensión arterial entre los dos grupos del ensayo.

En las figuras 3, 4, 5 y 6 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.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que el uso de soluciones isotónicas como fluidoterapia de mantenimiento previene la hiponatremia yatrógena en pacientes ingresados en la UCI 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 hiponatremias [NND (IC95%)=7(4;25)]. Este resultado verifica la hipótesis sugerida por Hoorn⁵ y corroborada por un reciente metanálisis¹⁶, según la cual la administración de fluidos hipotónicos es el factor de riesgo más importante de hiponatremia yatrógena en pediatría. Neville ha comprobado también, en un ensayo aleatorizado, que el uso de fluidos isotónicos para la rehidratación previene la hiponatremia yatrógena¹⁷ en pacientes pediátricos con gastroenteritis aguda. Se ha publicado otros dos ensayos clínicos con pacientes pediátricos postoperados, uno aleatorizado¹⁸ y otro no¹⁰, que encontraron también una disminución significativa de la natremia en aquellos niños a los que se pautaba fluidos hipotónicos.

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, el análisis Bayesiano indica 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 los pacientes que reciben fluidos isotónicos la probabilidad se mantiene inferior a 0,001 en los dos controles. Esto sugiere que el efecto hiponatremiante de los fluidos hipotónicos es acumulativo con la duración de su infusión.

Estudiando los subgrupos por diagnóstico, a las 6 horas ya se observó una natremia menor en los pacientes sometidos a cirugía abdominal que llevaban fluidos hipotónicos. Este hallazgo podría estar sesgado por la composición de los fluidos administrados durante la cirugía, un dato no recogido en nuestro estudio. Nuestro diseño aleatorizado tiende a evitar esta confusión, por lo que existe la posibilidad de que la cirugía abdominal actúe como factor de aceleración del efecto hiponatremiante de los fluidos hipotónicos, una hipótesis que debería confirmarse en futuras investigaciones.

La hiponatremia yatrógena aumenta la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados⁶⁻⁹. 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, una incidencia compatible con la publicada en estudios observacionales⁵⁻⁶. Nuestro ensayo demuestra que este riesgo se puede prevenir utilizando soluciones isotónicas en pacientes pediátricos que precisen fluidoterapia de mantenimiento. Hoorn et al⁵ 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, porque al inicio del ensayo la natremia oscilaba entre 130 y 150 mEq/L y los pacientes presentaban patologías médicas y quirúrgicas diversas.

En una revisión retrospectiva de 24412 pacientes, Arieff et al⁶ calcularon que la incidencia de muerte en los pacientes con hiponatremia iatrógena 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, lo cual da una idea de la relevancia clínica de la alteración inducida por los fluidos hipotónicos.

Las guías y recomendaciones tradicionales publicadas hace 50 años¹ y reiteradas posteriormente¹³ están basadas en las aportes orales que recibe un lactante y en la concentración de sodio en su orina. 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 organismo¹⁹. 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 extravascular. 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.

Se ha sugerido que el uso de fluidos isotónicos entrañaría teóricamente riesgos¹¹. El porcentaje de hipernatremias no fue diferente entre los dos grupos a las 6 ni a las 24 horas. El análisis Bayesiano de las dos cohortes indica que, durante el tiempo que dura el estudio, la probabilidad de sufrir hipernatremia con cualquiera de los fluidos es inferior a 0,001. El porcentaje de flebitis y de 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 reales en la práctica y no deberían condicionar la decisión de usarlas.

Nuestra recomendación es usar fluidos isotónicos como líquidos de mantenimiento desde el inicio de la fluidoterapia en todo paciente que no tenga pérdidas importantes de agua libre por orina (Diabetes insípida) ni alteraciones previas del sodio plasmático. Es importante además añadir que no se ha publicado ningún efecto secundario a la infusión de estos líquidos, ni en pacientes pediátricos ni en adultos. Nuestros resultados apoyan la recomendación de Holliday¹¹ 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 el gotero isotónico es bajísima (e igual a la del hipotónico), y al sustituirlo por hipotónico aumentaremos el riesgo de hiponatremia. El factor principal que causa hiponatremia iatrogénica es el mantenimiento de los fluidos hipotónicos más allá de las seis horas de fluidoterapia por lo que el efecto protector de líquidos isotónicos se objetiva sólo en tratamientos prolongados. 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.

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 metabólica²⁰. Dos ensayos^{21,22} han demostrado que esta predicción se cumple en humanos. Con nuestro estudio no hemos podido valorar el efecto sobre el pH del régimen de fluidoterapia recomendado porque el protocolo no incluía la determinación rutinaria del pH sanguíneo. Aunque nuestros resultados apoyan el uso de fluidos de mantenimiento isotónicos, queda por dilucidar si serían más recomendables fluidos con mayor aporte de sodio que de cloro²².

La mayor limitación de este ensayo es el número importante 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 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.

En conclusión, este estudio demuestra que los fluidos isotónicos previenen la hiponatremia iatrogénica y no inducen una incidencia mayor de efectos secundarios. Serían, por tanto, los fluidos de mantenimiento de elección para cualquier paciente que no presente una pérdida excesiva y continua de agua libre ni una alteración previa del sodio plasmático. Cabría replantearse la recomendación tradicional de Holliday y Segar¹, y valorar la cantidad de sodio que se administra en relación al volumen de infusión y no por kilogramo de peso del niño. Sería necesario confirmar el mayor riesgo de hiponatremia en pacientes sometidos a cirugía abdominal a los que se administra soluciones hipotónicas, y la dilución isonatémica a utilizar para minimizar el riesgo de acidosis hiperclorémica.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes y seguimiento

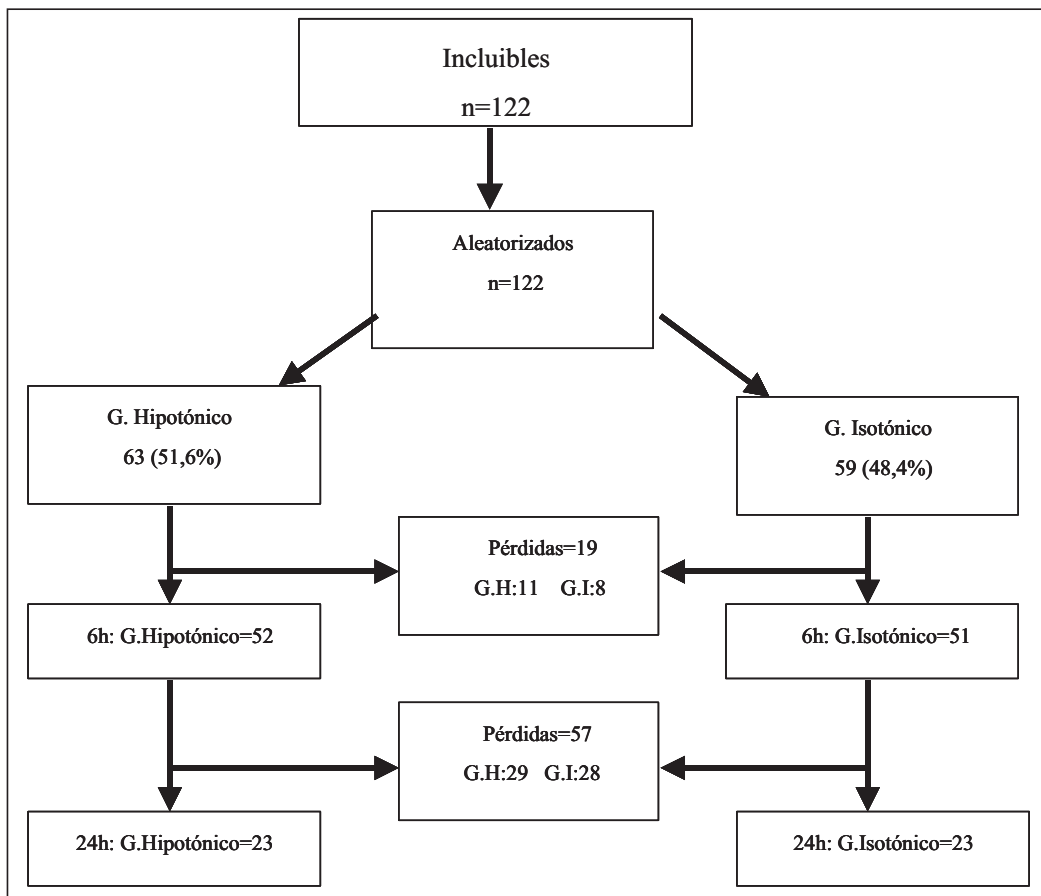


Tabla 1. Características de los pacientes

	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(Kg)	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 Diagnóstico	Patología y cirugía cerebral	23(18,8%)	13(20,6%)	10(16,9%)	0,70(***)
	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%)	
Volumen total de líquidos infundidos por Peso (mL/Kg)	61,7(34,1 ; 85,1)	53,9(30,0 ; 87,9)	64,9(36,7 ; 84,5)	0,59(**)	
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), salvo ^a con media \pm desviación estándar.

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

TAS: tensión arterial sistólica;TAD:tensión arterial diastólica.

Tabla 2. Características de los pacientes perdidos en el primer control (6h)

		Total	Grupo Hipotónico	Grupo Isotónico	Significación estadística p	
Número de pacientes aleatorizados		122	63	59		
Porcentaje de perdidas	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(Kg)	15,6±9,2	15,9±11,5	15,3±4,3	0,92(***)	
	Tipo de Diagnóstico	Patología y cirugía cerebral	1(5,3%)	1(9,1%)	0(0,0%)	0,55(****)
		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 ± desviación estándar.

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

Tabla 3. Características de los pacientes perdidos en el segundo control (24h)

		Total	Pérdidas en Grupo Hipotónico	Pérdidas en Grupo Isotónico	Significación estadística p	
Número de pacientes aleatorizados		122	63	59		
Porcentaje de pérdidas	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	Patología y cirugía cerebral	7(12,3%)	5(17,2%)	2(7,1%)	0,68(****)
		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.

Tabla 4. Resultados en el primer control (6h)

		Grupo Hipotónico	Grupo Isotónico	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 ^c (mmol/L)	144,4±80,9	186,8±86,8	0,03(*)	
Porcentaje de efectos secundarios a los fluidos iv(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, mg/dL: miligramos por decilitro, mEq/L: miliequivalentes por litro, mOsm/L: miliosmoles por litro, mmol/L: milimoles por litro.

Tabla 5. Resultados en el segundo control (24h)

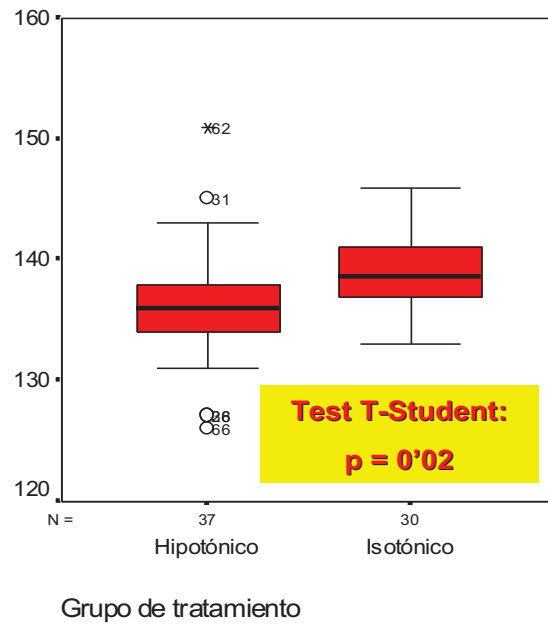
		Grupo Hipotónico	Grupo Isotónico	Significación estadística p
Natrema ^a (mEq/L)		136,2±5,2	138,9±3,6	0,02(*)
Porcentaje de hiponatremias		13/63(20,6%)	3/59(5,1%)	0,02(**)
Porcentaje de Hiponatremias Moderadas		3/63(4,8%)	0/59(0%)	0,25(**)
Porcentaje de Hiponatremias Severas		0/63	0/59	
Número de efectos secundarios a los fluidos iv(diferentes de las alteraciones electrolíticas)	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(**)

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (p25,p75), salvo ^a con media ± desviación estándar.

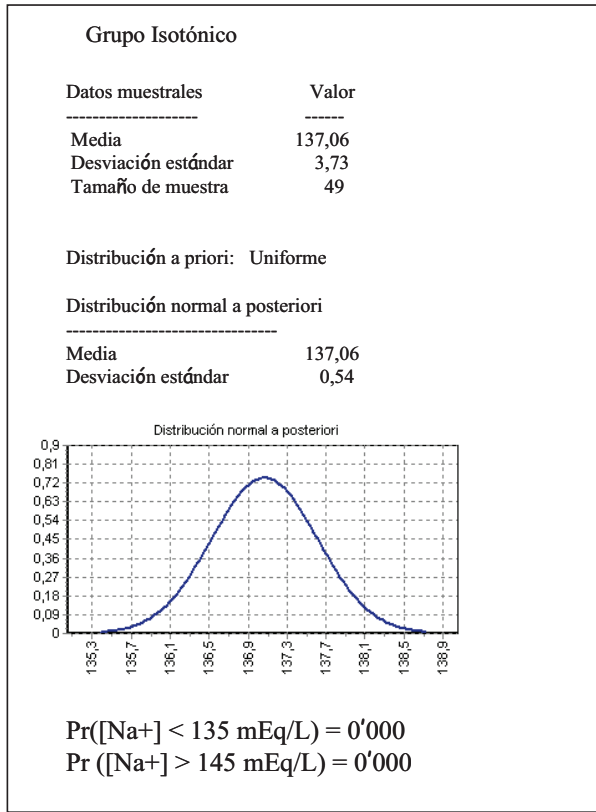
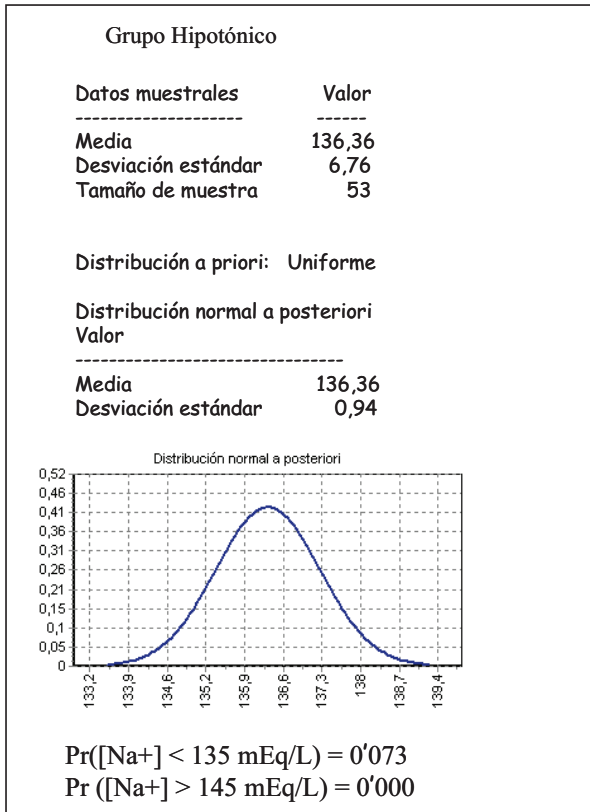
Prueba estadística: (*) Test T de Student), (**) Test exacto de Fisher., (***)U de Mann-Withney, (****) Ji cuadrado de Pearson.

iv: intravenosos

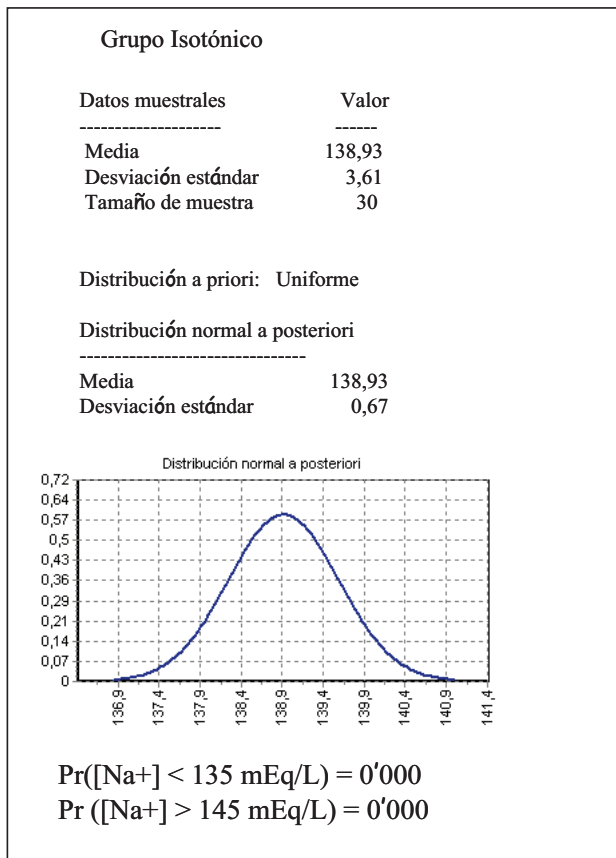
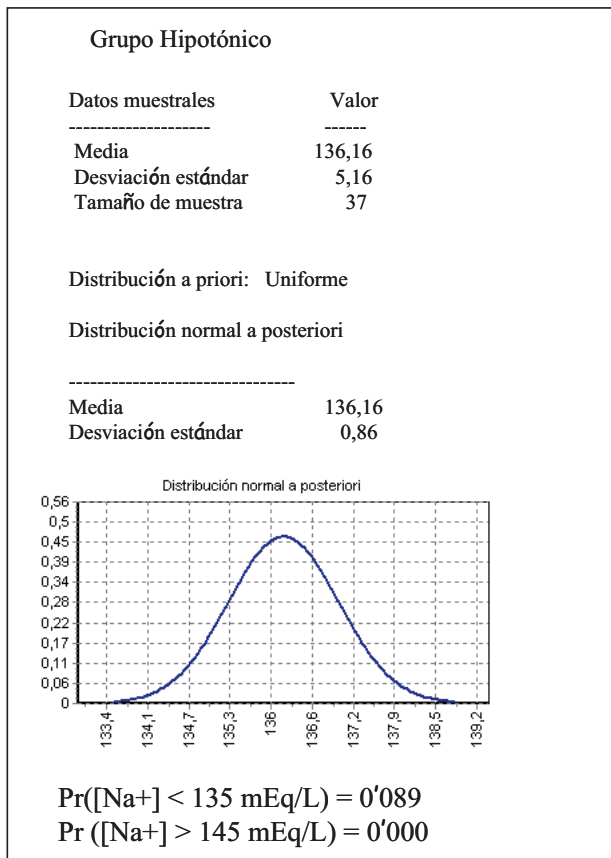
Figura 2. Gráfica de caja y patilla comparando la natremia a las 24h en ambos grupos



Figuras 3 y 4. Estudio por estadística Bayesiana del riesgo de hipernatremia en el primer control



Figuras 5 y 6. Estudio por estadística Bayesiana del riesgo de hipernatremia en el segundo control



BIBLIOGRAFÍA

1. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32.
2. 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.
3. Neville KA, Verge ChF. High antidiuretic hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics* 2005;116:1402-7.
4. Thomas TH, Morgan DB. Post-surgical hyponatremia: the role of intravenous fluids and arginine vasopressin. *Br. J. Surg.* 1979; 66:540-2.
5. 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.
6. Arieff et al. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-1222
7. Halberthal M. Acute hyponatremia in children admitted to hospital. *BMJ* 2001 Mar 31(7289);780-2.
8. Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatremia and hyponatremic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2003;92:430-34.
9. Playfor S. Fatal iatrogenic hyponatremia. *Arch Dis Child.* 2003;88:646-47.
10. Brazel PW. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in postoperative scoliosis patients: the role of fluid management. *Spine* 1996;21:727.

11. Holliday MA, Friedman AL. Acute hospital induced hyponatremia in children: a physiologic approach. *J Pediatr* 2004;145:7.
12. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-30.
13. Chesney CR. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1998;102(1 Pt 2):399-400.
14. Moritz M., AyusJC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1687-1700.
15. Friedman LM. *Fundamentals of clinical trials*. 3th ed. New York: Springer;1998.
16. Choong K. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Chil* 2006;91:828-835.
17. Neville K.A. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-232.
18. Dagli G. The effects of different hydration fluids used in pediatric anaesthesia on blood glucose, electrolytes, and cardiovascular stability. *GATA Bulteni* 1997;39:146-52.
19. Guyton A.C. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. McGraw-Hill. 1997. Pages 909-910.
20. Corey H. Stewart and Beyond: New models of acid-base balance. *Kidney International*, Vol.64(2003),pp777-787.

21. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999 May;90(5):1265-70.
22. Mc Farlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994 Sep;49(9):779-81.

TRABAJO 2:

Toledo JD, Modesto V, Peinador M, Alvarez P, López-Prats JL, Sanchis R, Vento M. Sodium concentration in rehydration fluids for children with ketoacidotic diabetes: effect on serum sodium concentration. *J Pediatr.* 2009;154:895-900

CONCENTRACIÓN DE SODIO EN LOS FLUIDOS DE REHIDRATACIÓN DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS: INFLUENCIA SOBRE LA NATREMIA

JD. Toledo¹, V. Modesto¹, M. Peinador², M. Vento³, P. Álvarez¹, JL. López-Prats¹, E. Ibiza¹, R. Sanchis¹

¹ Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil La Fe, Valencia.

² Servicio de Pediatría. Hospital Infantil la Fe, Valencia.

³ Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Fe, Valencia.

RESUMEN

Introducción. El edema cerebral es la complicación más temida de la cetoacidosis diabética (CAD) del niño, con mortalidad aproximada del 20%. La tendencia positiva del sodio durante el tratamiento de la CAD ha sido identificada recientemente como factor protector de edema cerebral. Sin embargo, aún no disponemos de evidencia que relacione la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación con la natremia durante el tratamiento.

Objetivos. Analizar en una cohorte retrospectiva si la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación de la CAD favorece la tendencia positiva de la natremia.

Material y métodos. Muestreo consecutivo de los episodios de CAD ingresados en la UCIP de un hospital terciario entre los años 2000 y 2005. Se recogieron los datos demográficos, clínicos, analíticos (incluyendo gasometrías horarias) y terapéuticos. Se programó la rehidratación en 48 horas mediante sistema de dos bolsas. La insulina se administró en perfusión continua. La rehidratación inicial se hizo con líquidos isotónicos y posteriormente en cada caso con un fluido de tonicidad variable. Para estimar la influencia de distintos factores del tratamiento sobre la natremia se ajustó un modelo de regresión lineal multivariante.

Resultados. Se han recogido 42 episodios de CAD. La concentración de sodio de los fluidos de hidratación se comporta como un factor independiente que produce tendencia positiva en la natremia ($p \leq 0.01$).

Conclusiones. La concentración de sodio en los fluidos de rehidratación se comporta como un factor independiente que produce tendencia positiva de la natremia en la rehidratación de la CAD. Proponemos el uso de fluidos isotónicos para la rehidratación en pacientes pediátricos con CAD.

INTRODUCCIÓN

El edema cerebral (EC) es la complicación más temida de la cetoacidosis diabética (CAD) del niño. La incidencia de EC sintomático por episodio de CAD es del 1% y la mortalidad de los casos de EC es del 20% ¹⁻⁵. Además, estudios recientes con imagen de MRI revelan que el EC subclínico es más frecuente (>50%) que lo que se había publicado previamente ⁶. Los síntomas del EC incluyen cefalea, deterioro del nivel de conciencia, bradicardia e hipertensión y muerte. Dado su elevada morbimortalidad se han desarrollado scores clínicos basados en la evidencia para su reconocimiento y tratamiento precoz ⁷. Aunque pueden estar presentes desde el comienzo, los síntomas suelen aparecer entre las 4 y las 12 horas del inicio del tratamiento ⁸. Algunos estudios en los que se realiza valoración clínica y pruebas de imagen ponen de manifiesto una distribución temporal bimodal del EC lo que revela que el EC pueda tener una etiología multifactorial ⁷.

El mecanismo fisiopatológico que conduce al EC aún no se conoce plenamente. Aparentemente, el mecanismo podría estar relacionado con una alteración de la osmolaridad inducida por la terapia de reposición con fluidos. Se han identificado partículas osmóticamente activas en las células del cerebro durante la hiperglucemia mantenida para prevenir la deshidratación celular ⁹. Si la glicemia disminuye rápidamente con el inicio del tratamiento, estos osmolitos permanecen dentro de las células del cerebro causando un gradiente osmótico que impulsa el agua desde el compartimiento extracelular al citoplasma causando edema intracelular ⁹. Esto es debido al hecho de que estos osmolitos son eliminados del interior de la célula a través de canales de velocidad lenta, y por lo tanto el flujo de agua puede ser más bien una cuestión de tiempo y de la concentración de estos canales en la membrana celular, que una simple cuestión de gradiente osmótico. De acuerdo con esta teoría, un enfoque terapéutico que consiste en una lenta reducción de la glucemia concomitantemente con una tendencia positiva de natremia podría evitar un descenso rápido de la osmolalidad plasmática protegiendo así del desarrollo de EC ^{4,10-13}. Un segundo mecanismo que se ha propuesto recientemente para explicar la formación de EC es el llamado mecanismo vasogénico secundario a la isquemia cerebral durante CAD ¹⁴. Así, la deshidratación secundaria, acidosis, hipocapnia ¹⁵ o el uso de bicarbonato ^{14,15} han sido implicados en el desarrollo de EC. Bajo estas circunstancias habría una pérdida en la capacidad de autorregulación cerebral con la alteración de los co-transportadores de Na⁺ / K⁺ / Cl⁻ y

posterior edema ^{16,17}. Estudios de resonancia magnética experimentales con ratas ¹⁷⁻¹⁸ y estudios clínicos en niños ^{19,20} sugieren que conocer el mecanismo fisiopatológico que explica la aparición de EC podría ser de gran importancia. Es de destacar que la hiperglucemia provoca estados pro-oxidativos y estados pro-inflamatorios que pueden causar toxicidad neuronal directa. En la investigación clínica y experimental, el papel de los radicales libres de oxígeno se ha manifestado como un agente relevante en la causa de las complicaciones de la diabetes tipo 1 ²¹⁻²².

Aparentemente, una combinación de ambos mecanismos (osmóticos y vasogénicos) podría explicar el comportamiento bimodal del EC ⁷. Por lo tanto, el mecanismo vasogénico podría explicar los síntomas clínicos iniciales con manifestaciones radiológicas específicas; Sin embargo, el EC tardío parece estar más relacionado con las variaciones en la osmolaridad plasmática, y por tanto con la gestión de la reposición de fluidos ⁸. Sin embargo, puesto que las modificaciones en los protocolos de terapia de fluidos no se introdujeron hasta 2004, la incidencia acumulada de EC en los últimos veinte años no refleja los cambios recientes en la terapia con fluidos ²³.

El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar si el uso de soluciones de rehidratación con mayor contenido de sodio durante el tratamiento de la CAD pediátrica influiría positivamente en la natremia, y por tanto, posiblemente en la reducción de la incidencia y gravedad de EC. Curiosamente, estudios recientes ^{15,24} han revelado que una tendencia positiva de natremia durante la re-hidratación es un factor de protección contra el desarrollo de EC durante el tratamiento de la CAD. Sin embargo, todavía no existe evidencia de la correlación de la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación con la tendencia de la natremia durante la rehidratación ^{1,23}

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño

El trabajo es un estudio de cohortes retrospectivo, con muestreo consecutivo de los episodios de CAD ingresados en la UCIP de un hospital terciario (Hospital Universitario la Fe) entre los años 2000 y 2005.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los niños que cumplían los siguientes criterios: pacientes pediátricos (0-14 años) que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro hospital entre los años 2000 y 2005 y que cumplieran los criterios bioquímicos que definen CAD¹ (glucemia >300mg/dl (16.7mmol/L); pH venoso<7.25 o bicarbonato<15mmol/L y cetonuria +).

Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido tratamiento intensivo en otro centro hospitalario con un manejo distinto al que se realiza en nuestra unidad y que representaran una pérdida importante de la homogeneidad de los datos.

Protocolo de manejo

Sistema de dos bolsas

Todos los pacientes se manejaron según un protocolo de rehidratación prevista para 48 horas mediante sistema de dos bolsas (figura 1)²⁵⁻²⁷.

Insulina y glucosa

La insulina se administró en perfusión continua. Inicialmente la insulina se administró a 0.1 IU/kg/h. La rehidratación inicial se hizo con fluidos isotónicos sin glucosa y cuando la glicemia era menor de 250mg/dL con fluidos cuya concentración de sodio oscilaba entre 50 y 160mEq/L, según criterio del médico que dirigía la rehidratación, con concentración de glucosa al 5% (figura 1) y se bajó la perfusión de insulina a 0.07 IU/kg/h. Más tarde la concentración de glucosa se modificaba según las necesidades del paciente, siempre intentando evitar un descenso mayor de 5.5mmol/L/h (100mg/dL/h)

Volumen

El déficit de volumen, cuando no estaba disponible un peso reciente, fue estimado basado en la exploración física y en los resultados de laboratorio del paciente²⁷.

Los fluidos empleados en la resucitación inicial fueron descontados del volumen total y el ritmo de infusión calculado para 48 horas. Los fluidos de mantenimiento fueron calculados de acuerdo a la formula de Holliday²⁸ (para los primeros 10 kg de peso 100

mL/kg de fluidos; para los siguientes 10kg, 50 mL/kg y para el resto del peso 20 mL/kg para cada kg adicional). Las pérdidas insensibles secundarias a fiebre o hiperventilación fueron tenidas en cuenta aunque no para la programación inicial de los fluidos de rehidratación. Las pérdidas urinarias no fueron repuestas.

Sodio

La rehidratación inicial se hizo con fluidos isotónicos. Cuando la glucemia fue < 250 mg/dL (14.3 mmol/L) los fluidos intravenosos fueron sustituidos por fluidos que contenían dextrosa y $[Na^+]$ de 60 a 160 mEq/L (mediana: 151 mEq/L [CI 95%: 71 - 153]) según el criterio del médico a cargo. En nuestro protocolo se persigue conseguir un aumento de 1-2 mEq/L en la natremia por cada descenso de 100 mg/dL (5.55 mmol/L) en la glucemia. La única fuente de sodio empleada en nuestro estudio fue el cloruro sódico. La concentración de potasio en los fluidos fue de 40mEq/L. Además, las soluciones de rehidratación no contenían bases.

Recogida de los casos y variables registradas

Usando la base informática del hospital se recogieron todas las historias de pacientes bajo los diagnósticos de: cetoacidosis, edema cerebral y diabetes mellitus. Los datos provenientes de un mismo paciente en diferente episodio de CAD fueron recogidos de forma separada. De cada episodio de CAD se obtuvieron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y terapéuticos (tabla 1).

Las muestras sanguíneas para análisis de gasometría e iones se extrajeron de capilares arterializados mediante punción digital, según protocolo de la unidad, y el procesamiento de muestras se realizó a pie de cama mediante un analizador gasométrico (Radiometer Copenhagen; mod: ABL 735) con sistema de detección por iones selectivos y oximetría.

Se ha considerado clínica neurológica a cefalea, alteración de conciencia, alteración del tamaño pupilar o de su reactividad, bradicardia, hipertensión o muerte no atribuible a otras causas. Se distingue entre clínica neurológica pretratamiento y durante el tratamiento.

Caracterización del régimen de rehidratación

Se dividió el tiempo de ingreso de cada episodio de CAD en horas y se obtuvo la natremia de cada paciente en cada hora de ingreso. Para caracterizar el régimen de hidratación que recibió cada paciente, se utilizaron dos variables calculadas. Se definió “sodio del fluido ideal” como la concentración de sodio del fluido hipotético resultante de la mezcla de todos los fluidos utilizados durante la etapa de rehidratación.

Conociendo los volúmenes y las concentraciones de sodio de los fluidos infundidos, podemos calcular la cantidad de sodio total administrado. Del cociente entre este valor y el volumen total administrado se obtiene la cifra de concentración de sodio del fluido ideal. Se definió “volumen acumulado/peso” como el total de fluidos infundidos desde el ingreso hasta determinada hora de ingreso por unidad de peso.

El ritmo de infusión se calculó añadiendo al fluido de mantenimiento el déficit de volumen calculado para una rehidratación en 48 horas. Se definió “hipernatremia” como $[Na^+]_p \geq 150$ mEq/L en cualquier sodio medido en cada episodio. Se midió “osmolalidad efectiva” (mOsm/kg H₂O) para cada determinación de gases sanguíneos mediante la siguiente fórmula: $E_{osm} = 2 \times [Na^+] \text{ mEq/l} + [\text{Glucosa}] \text{ mmol/l}$.

Procesamiento de datos y análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS© 15.0. Para describir las variables categóricas se utilizó un porcentaje (%) y su IC 95%, y para describir las variables continuas, si eran normales (Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$) se utilizó la media e IC 95% y si no lo eran se utilizó la mediana y [p10; p90].

Se estimó la influencia independiente sobre la natremia de distintos factores del tratamiento: la hora desde ingreso, el volumen acumulado/peso para esa hora y la concentración de sodio del fluido ideal empleado durante cada régimen de rehidratación. Para ello se ajustó un modelo de regresión lineal multivariante. Se comprobó la existencia de interacciones significativas y la adecuación de los residuales. Se estudió la significación global del modelo con ANOVA.

Para estudiar la influencia de diversas variables sobre la duración de la acidosis, se ajustó un modelo de regresión multivariante de Cox, y para analizar la inducción de hipernatremia “de riesgo” (definida como $[Na^+] \geq 150$ mEq/L), se ajustó un modelo de regresión logística multivariante. Ambos se realizaron con el procedimiento por pasos hacia delante según el criterio de razón de verosimilitudes.

Para todos los análisis, se utilizó como límite de significación estadística una $p \leq 0,05$ en un contraste bilateral.

RESULTADOS

Se han recogido un total de 42 episodios de CAD. Las características que describen la muestra se exponen en la tabla 1.

Los episodios neurológicos se muestran en la tabla 2. Al alta ningún paciente del estudio tenía el diagnóstico de edema cerebral en su historia. Ningún paciente recibió tratamiento específico de edema cerebral o presentó secuelas neurológicas tras el episodio de CAD. Sin embargo, tomando en consideración las guías actuales para diagnóstico precoz de EC⁷ algunos de nuestros pacientes con clínica neurológica sutil (leve cefalea o ligera obnubilación) podrían haber sido diagnosticados de edema cerebral leve. El número limitado de pacientes de este estudio resta valor al análisis estadístico de los factores de riesgo de eventos neurológicos. La evolución de la glucemia, natremia y osmolalidad efectiva en nuestras series aparecen en la figura 2.

a) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA NATREMIA:

Para el modelo ($R^2 = 0.24$, $F=23.4$, $p=0.000$), la concentración de sodio de los fluidos de hidratación se comporta como un factor independiente ($p \leq 0,008$) que produce tendencia positiva en la natremia (tabla 3).

Así, la natremia media en cada hora puede calcularse con la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Natremia (mEq/L)} = & 133.9 + 0.03(\text{Na fluido ideal}) + 1.22(\text{Hora de ingreso}) \\ & - 0.265(\text{Volumen acumulado/Kg}) - 0.008(\text{Na fluido ideal} \times \text{Hora}) \\ & + 0.003(\text{Na fluido ideal} \times \text{Volumen acumulado/Kg}) \\ & - 0.002(\text{Hora} \times \text{Volumen acumulado/Kg}) \end{aligned}$$

EJEMPLO:

- Para un paciente de 20 kg en la hora 8 de rehidratación al que se le ha administrado un volumen de rehidratación hasta ese momento de acuerdo a sus necesidades basales más un 5% de deshidratación a reponer en 48 horas.
 - Si se usa un fluido con $[\text{Na}^+] = 70$ mEq/L el modelo predice una natremia de 137,9 mEq/L
 - Si se usa un fluido con $[\text{Na}^+] = 150$ mEq/L el modelo predice una natremia de 142,2 mEq/L

B) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DURACIÓN DE LA ACIDOSIS

La duración mediana de la acidosis no compensada ($\text{pH} < 7,35$) fue de 13 horas (IC 95% = 10,8 a 15,2). Para el modelo de Cox, ni la cifra de cloremia (p50 de [Cl] para cada episodio) ni la concentración de Na en los fluidos alteraron significativamente el riesgo (Tabla 4)

C) PRODUCCIÓN DE HIPERNATREMIA

Para el modelo de regresión logística, la concentración de Na del fluido ideal no influyó significativamente en la producción de hipernatremia de riesgo ($[\text{Na}] \geq 150 \text{mEq/L}$).

DISCUSIÓN

El análisis de nuestros datos indica que la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación se comporta como un factor independiente que produce tendencia positiva de natremia en la rehidratación de la CAD. Ello sugiere que modificando la concentración de sodio de los fluidos de rehidratación podemos influir positivamente sobre la tendencia del sodio, factor identificado como protector frente a EC¹⁵.

El modelo sugiere también que la variable “horas desde el ingreso” actúa como factor independiente que incrementa la natremia. Este resultado es razonable ya que conforme avanza el tratamiento disminuye la pérdida renal de sodio tanto por diuresis osmótica por hiperglucemia como por asociación a cuerpos cetónicos. Por el contrario, conforme avanza la hidratación, para nuestro modelo, “volumen acumulado/peso” actúa de forma negativa sobre la tendencia del sodio. Todo ello es concordante con lo sugerido en trabajos anteriores⁴ y se tiene en cuenta en estudios prospectivos recientes que plantean protocolos de manejo “fisiológico” que parecen disminuir la morbilidad neurológica.

Para entender la relevancia de nuestros resultados es preciso conocer cuáles son los mecanismos principales que contribuyen al EC en el paciente con CAD. El mecanismo más estudiado es el de la alteración brusca de la osmolaridad inducida por el tratamiento. Se han identificado sustancias osmóticamente activas en las células del cerebro durante la hiperglucemia mantenida que previenen de la deshidratación intracelular. Cuando la glucemia disminuye rápidamente durante el tratamiento, estas sustancias aún persisten en las células del cerebro creándose un gradiente osmótico que resulta en paso de agua al compartimento intracelular y el consecuente EC. En un modelo multivariante en niños con cetoacidosis¹⁵, la tendencia positiva del sodio durante la rehidratación se comportó como factor protector independiente de EC (RR[IC95%] = 0,6 [0,4 – 0,9]; $p \leq 0,01$), tal vez porque evite el descenso brusco de la osmolaridad sanguínea que se produce al disminuir la hiperglucemia. Esta hipótesis ha sido comprobada en un modelo experimental en conejos con cetoacidosis: un protocolo con SSF produjo un aumento en la natremia y evitó el incremento de la presión intracraneal que producía la rehidratación con líquido hipotónico²⁹. Todo ello plantea la necesidad de un tratamiento de rehidratación que produzca un descenso progresivo de la glucemia asociado a una tendencia positiva de la natremia.

El otro mecanismo más recientemente estudiado es el vasogénico. Éste sería secundario a la isquemia cerebral que ocurre en la CAD, favorecida por factores como la deshidratación secundaria, la acidosis, la hipocapnia, o el uso de bicarbonato¹⁴ durante el tratamiento. En estas circunstancias, se produciría pérdida de autorregulación de la vascularización cerebral con alteración de los cotransportadores de Na-K-Cl y edema consecuente^{16,17}. Si bien es más novedosa, datos recientes de estudios de resonancia magnética en ratas^{17,18} y en niños^{19,20} sugieren que podría ser un mecanismo de relevancia capital.

Algunos trabajos en los que se realizó valoración clínica y pruebas de imagen ponen de manifiesto una distribución temporal bimodal del EC lo que sugiere que pueda tener una etiología multifactorial⁷. Mientras que la aparición precoz de la clínica orienta hacia un mecanismo hipóxico-vasogénico, con patrones radiológicos específicos, la aparición tardía sugiere la importancia de la variabilidad en la osmolaridad y por tanto la relevancia del manejo hidroelectrolítico.

Estos resultados y otros han sido tenidos en cuenta por la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) en sus recomendaciones del 2004¹ y por otras guías de consenso internacionales posteriores^{3,30}. Una de ellas es el uso de suero salino 0,9% para la rehidratación inicial (según autores la primera hora o las primeras 4 horas) y fluidos con una tonicidad $\geq 0,45\%$ salina para el manejo posterior^{1,2,3,30}. Desde el año 2002 en nuestra unidad se está utilizando un protocolo de manejo que usa fluidos isotónicos ([Na]=150mEq/L) durante toda la rehidratación mediante el sistema de dos bolsas^{25,26}, con rehidratación en 48 horas. Uno de los objetivos fijados es que por cada descenso de glucemia de 100mg/dL se produzca un aumento de la natremia de 1-2mEq/L. De acuerdo con nuestro modelo, y como se muestra en el ejemplo, nuestra pauta de rehidratación tiende a producir cifras de natremia más altas que las obtenidas siguiendo el rango inferior de las recomendaciones de la ESPE, lo que podría conferir mayor protección frente al EC. Este hallazgo debería ser refrendado por investigaciones posteriores.

Uno de los motivos de discusión es la relación entre el aporte de sodio y el tiempo de corrección de la acidosis. Se ha sugerido que el uso de grandes cantidades de suero salino 0,9% se asocia con el desarrollo de acidosis hiperclorémica. Usando el modelo de Stewart^{31,32,33} para la interpretación del equilibrio ácido-base se ha determinado que la hipercloremia es el componente predominante de la acidosis tras 12 horas de tratamiento. Las causas podrían ser la ganancia de cloro a través de los fluidos de tratamiento y la preferencia del riñón a excretar cuerpos cetónicos en lugar de cloro. Sin embargo, la importancia clínica de la acidosis hiperclorémica es incierta³¹ y el efecto del cloro podría minimizarse utilizando soluciones como el Plasmalyte 148 en el que se mantiene la concentración de sodio con menor aporte de cloruros. En nuestro modelo sólo el pH inicial parece ser determinante para el tiempo de acidosis (horas desde el ingreso con $\text{pH} \leq 7,35$), no siendo estadísticamente significativos ni la concentración de sodio de los fluidos ni las cifras de Cloro en sangre (p50 de cada episodio) (Tabla 4). Dado que no era nuestro objetivo principal y la muestra es reducida no hemos podido llegar a conclusiones sólidas. Hacen falta estudios prospectivos amplios en este sentido.

Otro de los motivos de discusión sobre el uso de fluidos isotónicos sería el temor a la inducción de hipernatremia que pudiera convertirse en sintomática. En algunos trabajos se acepta e incluso se considera protectora una hipernatremia moderada ($[\text{Na}] = 150\text{-}160\text{mEq/L}$)²⁴. Si bien no era el objetivo de este estudio, se analizó si la concentración de sodio del fluido ideal era un factor de riesgo independiente de hipernatremia de riesgo ($\geq 150\text{mEq/L}$). Para ello, ajustamos un modelo multivariante de regresión logística, que no halló diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los factores (los datos no se muestran).

CONCLUSIONES

El análisis de nuestros datos concluye que la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación se comporta como un factor independiente que produce tendencia positiva de natremia en la rehidratación de la CAD.

Estas observaciones deben ser tenidas en cuenta en el diseño de protocolos de rehidratación. Es necesario realizar estudios prospectivos amplios para comparar distintos protocolos de tratamiento. Mientras tanto, nuestra propuesta es que se utilicen líquidos isotónicos ($[\text{Na}] = 150\text{mEq/L}$) durante toda la rehidratación de la CAD.

Tabla 1.- Descripción de las características generales de la muestra, valores analíticos al ingreso y al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos y resultados principales

	Media	IC 95%
Sexo (% varones)	47.6	31.3 to 63.9
Edad (años)	11.5*	[2.4; 14.6]**
Debut (%)	33.3	17.9 to 48.8
Values at admission		
pH	7.14*	[6.96; 7.22]**
pCO ₂ (mmHg)	21.8	19.6 a 24.1
CO ₃ H ⁻ (mEq/L)	7.4	6.4 a 8.3
Glucemia (mg/dL)	464	423 a 506
Natremia (mEq/L)	135	133.9 a 136.1
Osmolalidad (mOsm/kgH ₂ O)	295	286.8 a 303.2
Potasio (mEq/L)	5.1	4.2 a 6
Cloro (mEq/L)	107.6	100.2 a 115
Urea (mg/dL)	38.6	32.8 a 44.4
Creatinina (mg/dL)	0.96	0.85 a 1.07
Factores del tratamiento		
Sodio del fluido ideal (mEq/L)	151*	[71; 153]
Volumen de rehidratación/ peso (cc/kg)	69.2	57.9 a 80.6
Valores al alta		
pH	7.36	7.35 a 7.37
CO ₃ H ⁻ (mEq/L)	16.8*	[15.1; 20.8]**
Glucemia (mg/dL)	180*	[120; 314]**
Natremia (mEq/L)	141	139.3 a 142.6
Osmolalidad efectiva (mOsm/kgH ₂ O)	292.8	283.1 a 302.5
Potasio (mEq/L)	4.3	3.6 a 5
Cloro (mEq/L)	113.9	107.7 a 120.1
Resultados principales		
Duración de acidosis (horas)	13*	[10.8; 15.2]
Estancia en UCIP (horas)	21.5*	[14.3; 46.4]**
Muerte (%)	0	-

(*)mediana; (**)[p10;p90]

Tabla 2 . Descripción de eventos neurológicos pretratamiento y durante el tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y resultados neurológicos principales.

	%	n
Sintomas neurológicos pretratamiento	23.8	10
Cefalea	9.5	4
Alteración de conciencia	14.3	6
Alteración de pupilas	-	-
Hipertensión o bradicardia	-	-
Sintomas neurológicos durante el tratamiento	7.1	3
Cefalea	4.7	2
Alteración de conciencia	2.4	1
Alteración de pupilas	-	-
Hipertensión o bradicardia	-	-
Tratamiento con Manitol	0	0
Resultados neurológicos principales	0	0
Secuelas neurológicas	-	-
Dead	-	-

Tabla 3.- Modelo de regresión lineal multivariante analizando la influencia en la natremia (variable dependiente) de diferentes factores de tratamiento (sodio de fluido ideal, horas de tratamiento y volumen acumulado por peso)

Variables del Modelo (*)	B	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
(Constante)	133,894	84,61	,000	130,784	137,004
[Na+] fluido ideal (mEq/L)	0,03	2,66	,008	,008	,053
Horas desde ingreso (horas)	1,218	5,91	,000	,813	1,623
Volumen acumulado/peso (cc/kg)	-0,265	-4,33	,000	-,386	-,145
Interacción 1	-0,0083	-5,72	,000	-,011	-,005
Interacción 2	0,0027	6,29	,000	,002	,004
Interacción 3	-0,0025	-3,44	,001	-,004	-,001

(*) Variable dependiente: Natremia (mEq/L)

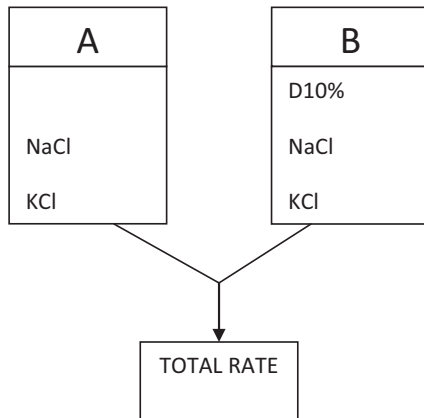
Interacciones: Interacción 1: ([Na+] fluido ideal)*Hora desde ingreso ;
 Interacción 2: ([Na+] fluido ideal)*Volumen acumulado/peso ;
 Interacción 3: (Volumen acumulado/peso)*Hora desde ingreso

Tabla 4.- Factores que influyen en la duración de la acidosis (Regresión de Cox)

	B	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp (B)	
				Lower	Upper
pH al ingreso	8,411	,005	4496,592	12,828	1576130
p50 [Cl]*	0,034	,485	1,034	,941	1,138
[Na+] fluido ideal (mEq/L)	0,004	,618	0,996	,980	1,012

p50 [Cl]: p50 de la cifra de Cl de cada episodio

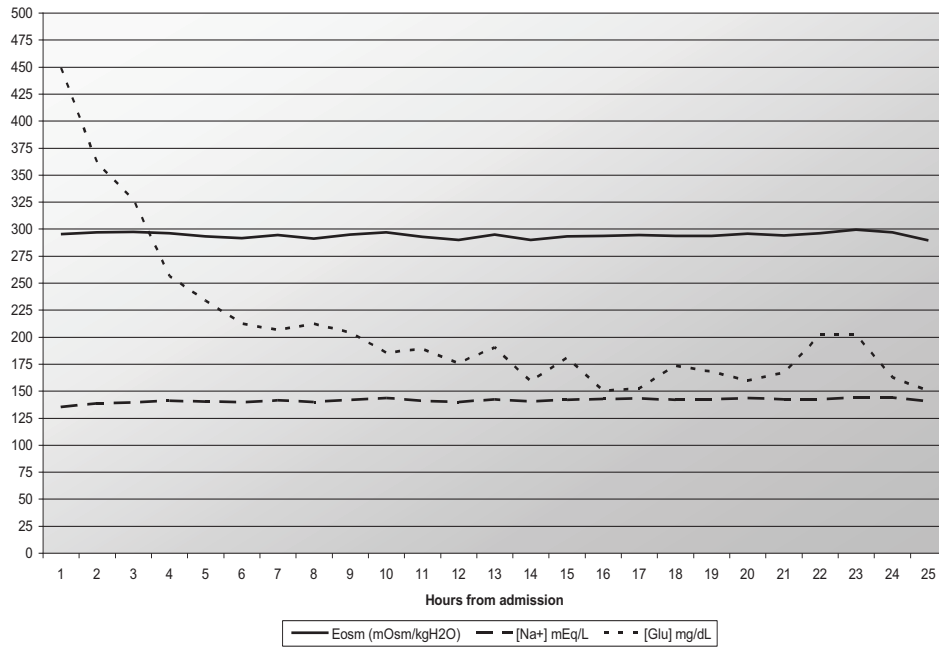
Figura 1. Esquema del sistema de dos bolsas para tratamiento de la CAD. La concentración de glucosa de la infusión se consigue por la combinación de los ritmos de los dos goteros en distintos momentos del tratamiento. En la tabla adjunta se muestra un ejemplo. (modificado de Grimberg et al. J Pediatr 1999; 134: 376-8)



Ejemplo: Ritmo total de infusión: 100 mL/h

Dextrosa %	Ritmo bolsa A	Ritmo bolsa B
D 0 (ingreso)	100 mL/h	0 mL/h
D 5 (cuando glucemia \leq 250mg/dL)	50 mL/h	50 mL/h
D 7,5	25 mL/h	75 mL/h
D 10	0 mL/h	100 mL/h

Figura 2. Representación de la evolución durante el tratamiento de las medias de Osmolaridad efectiva (mOsm/kgH₂O), [Na⁺] mEq/L (sodio medido) y [Glu] mg/dL en nuestros pacientes.



REFERENCIAS

1. Dunger DB, Sperling M, Acerini C, Bohn D, Daneman D, Danne T et al. European Society for Paediatric Endocrinology/ Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: 133-140.
2. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents (a consensus statement from American Diabetes Association). *Diabetes Care* 2006; 29: 1150-59.
3. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 28-42.
4. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral edema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16-22.
5. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999;21:721-7
6. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, DiCarlo J, Neely EK, Barnes P, Kuppermann N. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 75-80.
7. Muir AB, Quisling RG, Yang MCK, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2004; 27:1541-6.
8. Carlotti A, Bohn D, Halperin ML. Importance of timing of risk factors for cerebral edema during therapy for diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 170-3.
9. Silver SM, Clark EC, Schroeder EM, Sterns RH. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int* 1997; 51: 1237-44.
10. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, MacCaslin I, Nelson D, Trainor J, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002; 141: 793-97.
11. Azzopardi J, Gatt A, Zammit A, Alberti G. Lack of evidence of cerebral edema in adults treated for diabetic ketoacidosis with fluids of different tonicity. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 87-92.

12. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 735-40.
13. Bello F, Sotos J. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990; 336: 64.
14. Rose KL, Pin CL, Wang R, Fraser DD. Combined insulin and bicarbonate therapy elicits cerebral edema in a juvenile mouse model of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res* 2007; 61:301-6.
15. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-9.
16. Roberts JS, Vavilala MS, Schenkman KA, Shaw D, Martin LD, Lam AM. Cerebral hyperemia and impaired cerebral autorregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. *Crit Care Med* 2006; 34: 2217-23.
17. Yuen N, Anderson SE, Glaser N, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2008;57:2588-94.
18. Lam TI, Anderson SE, Glaser N, O'Donnell ME. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2005; 54: 510-6.
19. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Rewers A, Strain J, DiCarlo J, Neely EK, Barnes P, Kuppermann N. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr*. 2008;153:541-6
20. Glaser N, Wootton-Gorges S, Maron J. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 164-71.
21. Baynes J: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40:405-412.
22. Desco MC, Asensi M, Márquez R, Martínez-Valls J, Vento M, Pallardó FV, Sastre J, Viña J. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1118-24.
23. Brown TB. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? *Emerg Med J* 2004; 21: 141-4.
24. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of

- cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2007; 150: 467-73.
25. Grimberg A, Cerri R, Satin-Smith M. The “two bag system” for variable intravenous dextrose and fluid administration: Benefits in diabetic ketoacidosis management. *J Pediatr* 1999; 134: 376-8.
 26. Poirier M, Greer D, Satin-Smith M. A prospective study of the “two bag system” in diabetic ketoacidosis management. *Clin Pediatr* 2004; 43: 809-13.
 27. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich L, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990; 117: 22-31.
 28. Holliday MA, Segard WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32.
 29. Harris GD, Fiordalisi I, Yu Ch. Maintaining normal intracranial pressure in a rabbit model during treatment of severe diabetic ketoacidemia. *Life Sci* 1996; 59: 1695-72.
 30. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008;10: 209-15.
 31. Taylor D, Durward A, Tibby SM, Holton F, Johnstone IC, Murdoch IA. The influence of hyperchloremia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 295-301.
 32. Corey HE. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Intern* 2003; 64: 777-87.
 33. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-61.

TRABAJO 3:

Toledo JD, Morell C, Vento M. The use of isotonic intravenous fluids in hospitalized children in a General Pediatric Ward: evolution of serum sodium and adverse effects. *Acta Paediatr* (Accepted)

**USO DE FLUIDOS ISOTÓNICOS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS EN SALA:
EVOLUCIÓN DE LA NATREMIA Y EFECTOS ADVERSOS.**

AUTORES

Toledo JD¹, Morell C¹, Vento M²

(1) Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Hospital General y
Universitario de Castellón

(2) Servicio de Neonatología. Hospital La Fe Valencia

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar la evolución de la natremia y los efectos adversos en niños hospitalizados en sala general con fluidos isotónicos por patologías comunes.

MÉTODO: Estudio observacional prospectivo de una cohorte de 50 episodios consecutivos de ingreso en sala de niños de 1 mes a 14 años de edad, no postquirúrgicos, con dieta absoluta y fluidos intravenosos isotónicos (Na:128mEq/L) a necesidades basales.

Se analizó la evolución bioquímica, se registraron efectos adversos y se estudiaron los factores influyentes en la natremia mediante regresión lineal múltiple.

RESULTADOS Se reclutaron 50 pacientes, siendo la causa más frecuente de ingreso la gastroenteritis aguda (64%). Hubo un 22% de hiponatremias (<135mEq/L) al ingreso; sin embargo, en el primer análisis postingreso (mediana 8 [4,14] horas) ningún paciente presentó hiponatremia. El cambio de sodio fue de +0.64 (0.51-0.76) mEq/L/hora. Tanto el análisis por subgrupos (0.91 vs 0.56 mEq/L/h; p=0.02) como la regresión lineal múltiple ($R^2=0.756$) muestran un aumento mayor del sodio si había hiponatremia al ingreso. Ningún paciente presentó hiponatremia iatrógena, pero hubo dos casos de hipernatremia leve (146mEq/L) y un 35% de pacientes desarrolló hipercloremia (>105mEq/L) no significativa clínicamente. No se presentaron complicaciones como flebitis o hipertensión en ningún paciente.

CONCLUSIONES

Los fluidos isotónicos inducen tendencia positiva de la natremia en los niños hospitalizados en sala general y especialmente en aquellos que están hiponatémicos al ingreso. Además, no inducen efectos adversos clínicamente relevantes por lo que proponemos su generalización en las salas de hospitalización pediátrica.

Key words: hyponatremia; hypotonic fluids; isotonic fluids; intravenous fluids; pediatrics

INTRODUCCIÓN

Los fluidos hipotónicos se siguen usando de forma mayoritaria en niños ingresados en sala pese al riesgo de hiponatremia iatrogénica, edema cerebral y muerte reportado en la literatura científica¹⁻⁴ y en las advertencias de seguridad de organismos sanitarios internacionales⁵⁻⁷. De hecho, se han registrado más de 50 muertes en los últimos 10 años¹⁻⁴.

Se sabe que estímulos frecuentes en los niños hospitalizados como dolor, ansiedad, fiebre, vómitos, trastornos respiratorios o cirugía inducen secreción no osmótica de ADH⁸. Si a estas circunstancias sumamos el empleo de fluidos hipotónicos como los que resultan del trabajo clásico de Holliday-Segar⁹ se genera un riesgo aumentado de hiponatremia de hasta el 30%^{1, 10, 11}.

El riesgo principal de la hiponatremia iatrogénica es la encefalopatía hiponatrémica que lleva a la muerte en el 10% de los casos y a una incidencia mayor de secuelas neurológicas¹. Este riesgo es superior en la población infantil que en el adulto debido a su mayor ratio entre tamaño del cerebro y el volumen intracraneal.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, Moritz ML y Ayus JC en 2003, propusieron por primera vez el empleo de fluidos isotónicos como mantenimiento en niños hospitalizados¹².

Desde entonces, varios ensayos clínicos han analizado el empleo de fluidos isotónicos en comparación con los fluidos hipotónicos¹³⁻²³, estableciendo un alto grado de evidencia a favor de los fluidos isotónicos respecto del riesgo de hiponatremia. Además varios meta análisis en los últimos años han mostrado que el riesgo de inducir hiponatremia es significativamente mayor con el uso de fluidos hipotónicos^{24, 29}.

A pesar de la evidencia, el miedo a posibles efectos adversos como hipernatremia, hipertensión arterial, flebitis o acidosis hiperclorémica, ha ralentizado el empleo generalizado de estos fluidos en las salas de hospitalización pediátrica. En cambio, en ningún estudio previo se ha encontrado aumento de eventos adversos clínicamente relevantes.

Así, la realidad del empleo de fluidos isotónicos en sala de hospitalización, además de poco conocida, se estima muy por debajo de lo aconsejable. En una encuesta reciente a residentes de pediatría, destaca que en más del 75% de los pacientes, pautarían fluidos hipotónicos, sobre todo en los pacientes de menor edad ³⁰.

Por otro lado, la casi totalidad de los estudios previos, tuvieron como población mayoritaria a pacientes postquirúrgicos o ingresados en UCI. Los datos de estos pacientes, con grandes estímulos para liberación de ADH, podrían no ser extrapolables al paciente ingresado en sala con patología médica común.

Así, consideramos necesario nuestro estudio para la descripción de la evolución del sodio y posible efectos adversos ante el empleo de fluidos isotónicos en niños ingresados en sala, no postquirúrgicos, con patologías comunes, que son los pacientes en los que más fluidos se emplea en números absolutos, más fluidos hipotónicos reciben y que, en cambio, son los menos controlados y estudiados hasta el momento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Objetivos.

Evaluar la evolución de la natremia y los efectos adversos en niños hospitalizados en sala a dieta absoluta con fluidos isotónicos intravenosos y analizar los factores influyentes en la natremia

Diseño. Cohorte prospectiva de episodios consecutivos de ingreso en sala de hospitalización pediátrica en un hospital secundario (Hospital General Universitario de Castellón), de Agosto a Diciembre de 2012, que precisen dieta absoluta y fluidos intravenosos.

Selección de la muestra.

Criterios de inclusión. Pacientes entre 1 mes y 14 años de edad que ingresan en sala de hospitalización a dieta absoluta con fluidoterapia intravenosa calculada a necesidades basales según Holliday-Segar⁹.

Criterios de Exclusión. Hipernatremia > 150 mEq/L o hiponatremia < 130 mEq/L al ingreso, deshidrataciones > 5%, postquirúrgicos y patologías que precisen fluidoterapia específica: enfermedades cerebrales, cardíacas y renales graves.

Protocolo de manejo

Los fluidos empleados contienen Na: 128mEq/L; K: 20mqE/L y Dextrosa al 3.5% (os molaridad: 488mOsm/L) obteniéndose al añadir al suero glucosalino 0,3M 500cc (Plast-Apyr glucosalino Fresenius ® Uppsala; Suecia); ClNa 20%: 10cc (1 ampolla; Braun®, Melsungen; Alemania) y ClK 2M: 5cc (1 ampolla; Braun®).

El ritmo de infusión se calcula mediante la regla de Holliday-Segar (Para los primeros 10kg de peso corporal 100mL/kg de fluido añadido; para los siguientes 10kg, 50mL/kg, y para el resto del peso corporal 20mkL/kg por cada kg adicional)⁹.

Recogida de la información

Se diseñó una hoja informática de recogida de datos protegida que se completó durante el ingreso.

Se recogen las variables descriptivas: sexo, edad, peso y diagnóstico al ingreso.

Al ingreso, se determina Na, K y Cl en sangre venosa y Osmolaridad, Na, K y Cl en orina. En el primer control se registran las horas desde el ingreso y se obtienen Na, K y Cl en sangre capilar arterializada y Na, K, Cl y osmolaridad en orina. Si persisten a dieta absoluta, se repiten las mediciones cada 24 horas.

Se determina tensión arterial al ingreso, al día siguiente y cada 24 horas.

Se recogen los episodios de flebitis, hipertensión, hipernatremia, hiponatremia y hipercloremia.

El seguimiento termina cuando se inicia la nutrición enteral.

Definiciones

Se definió hiponatremia como $Na < 135 \text{ mEq/L}$.

Se definió hipernatremia como $Na > 145 \text{ mEq/L}$ e hipernatremia significativa si $\geq 150 \text{ mEq/L}$.

Se definió Cambio en el sodio (mEq/L) como la diferencia entre Na en el primer control y Na al ingreso.

Se definió hipertensión arterial de nueva aparición como cifras de TA sistólica y/o diastólica medias $\geq p95\%$ para sexo, edad y talla de tres medidas consecutivas y que no estuviera presente al ingreso.

Se definió flebitis como enrojecimiento y dolor del trayecto venoso inmediatamente superior al catéter.

Se definió hipercloremia como $Cl > 105 \text{ mEq/L}$.

Técnicas de medición

La medición de los iones en sangre venosa (0,5mL) y orina (5mL) se realiza en el analizador Olympus AU2700 (Beckman Coulter, Tokyo, Japon), y la osmolaridad en orina en el analizador VAPRO 5520 (Wescor, Logan, USA). La medición de los iones durante el ingreso se realizó a partir de sangre capilar arterializada tras punción digital (0,1mL) siguiendo un protocolo estandarizado en el analizador i-STAT 1 Analyzer (Abbot, Princeton, USA) en la sala de hospitalización. La presión arterial se midió por un esfigmomanómetro electrónico CAS740 Maxnibp (CAS, Branford, USA).

Procesamiento de datos y análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS 19.0 versión (SPSS, Chicago, Illinois).

Las variables categóricas se presentan como recuento (porcentaje).

Las variables continuas se presentan como media (IC95%) o como mediana [p10,p90] según presenten distribución normal o no. La evolución de la natremia se representa con

un box-plot de Tukey. Las variables continuas se compararon por test de t de Student o test de U de Mann-Whitney y las variables categóricas por chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher. Para comparar una variable con distintos valores en el tiempo se usó test de t de Student para muestras relacionadas (paired t test)

La influencia independiente de diferentes factores sobre el cambio en el sodio se analizó mediante regresión lineal múltiple.

El límite de significación estadística se definió en $p < .05$.

Ética

Este estudio ha sido aprobado por el Comité ético y de investigación del Hospital General Universitario de Castellón. No se añadieron exploraciones distintas a las habituales en la práctica clínica. Se solicitó consentimiento informado al ingreso.

RESULTADOS

Se recogieron un total de 50 episodios. Las características al ingreso aparecen en la Tabla 1. La causa más frecuente de ingreso a dieta absoluta con fluidos intravenosos fue la gastroenteritis aguda (64%) siendo los vómitos aislados el síntoma más frecuente.

Al ingreso, la media de sodio fue de 136.5 mEq/L (CI95% 135.8-137.2) mEq/L, con 11 pacientes (22%) presentando hiponatremia y ninguno hipernatremia.

Los pacientes con hiponatremia al ingreso fueron significativamente más jóvenes (3.9 vs 6.2 años; $p=0.02$) (Tabla 2).

La evolución bioquímica se muestra en la tabla 3. El primer control bioquímico se realizó a las (8 [4; 14] horas).

La media de sodio al control es de 141.5 (140.8-142.2) mEq/L, siendo mayor que al ingreso (+5 (4.1-5.9) mEq; $p=0.00$). Si tenemos en cuenta las horas transcurridas desde el ingreso se produce un aumento medio de sodio de 0.64 (0.51-0.76) mEq/L/hour.

Además, se produce un aumento mayor del sodio si hay hiponatremia al ingreso (0.91 vs 0.56 mEq/L/h; $p=0.02$) (Figure 1 y 2). Se obtiene similar resultado mediante regresión lineal múltiple obteniendo un modelo con alto valor predictivo ($R^2=0.756$, $F=151$, $p=0.000$) que permite predecir el cambio de sodio (mEq/L) a partir de las Horas desde el ingreso (B: 0.504 (0.436-0.572) $p=0.000$) y la presencia de Hiponatremia al ingreso (B: 1.663 (0.772-2.603) $p=0.001$) (tabla 4). Así, el cambio de sodio puede ser estimado con la fórmula: Cambio en sodio (mEq/L)=0.504(Hora)+1.663(Hiponatremia al ingreso).

Los eventos adversos se muestran en la Tabla 5. No hubo ninguna hiponatremia (<135 mEq/L) en el control. Solo se produjo descenso del sodio respecto del primer control en dos pacientes que se mantuvieron con dieta absoluta y fluidos durante más de 24 horas. No hubo hipernatremias significativas (>150 mEq/L) y en dos casos se produjo hipernatremia leve (>145 mEq/L) con sodio de 146mEq/L.

Se produjo un 35% de hiperclorémias de nueva aparición con media de cloro en el control de (108 [104;111]) mg/dl. Las cifras del cloro al ingreso ya fueron elevadas (105 [99;113] mg/dl). El ascenso medio de cloro es de +3 (-1-6) aunque no significativo ($p=0.11$).

No hubo ningún caso de flebitis ni hipertensión de nueva aparición.

DISCUSIÓN

Los fluidos hipotónicos aumentan el riesgo de hiponatremia en niños hospitalizados. La secreción no osmótica de ADH⁸, junto al empleo de este tipo de fluidos con exceso de agua libre inducen hiponatremia iatrogénica^{1, 10,11}. Recientes meta análisis²⁴⁻²⁹ han establecido un alto grado de evidencia a favor de los fluidos isotónicos.

En cambio, la realidad del empleo de fluidos isotónicos en sala de hospitalización, además de poco conocida, se estima muy por debajo de lo aconsejable. Un aspecto importante a destacar es que la casi totalidad de estudios previos tuvieron como población diana a pacientes postquirúrgicos o ingresados en UCI. Los datos de estos pacientes, con grandes estímulos para liberación de ADH, podrían no ser extrapolables al paciente ingresado en sala con patología médica común.

Así, nuestra muestra es altamente representativa de los pacientes ingresados en las salas de hospitalización pediátrica de un país desarrollado con necesidad de dieta absoluta y fluidos intravenosos de mantenimiento, tanto por su perfil de patologías como por la duración del tratamiento.

En un ensayo clínico reciente (n=690) se compararon fluidos isotónicos e hipotónicos en pacientes ingresados en sala general. Sin embargo, estos pacientes recibieron distinto volumen de fluidos (de 50 a 150% de necesidades basales) y recibieron entradas orales, por lo que ambas circunstancias podrían tener una influencia decisiva en la evolución de la natremia²². En otro ensayo reciente con pacientes de sala no encontraron diferencias clínicamente significativas entre el uso de los dos tipos de fluidos aunque solo incluyeron pacientes normonatremicos y la ingesta oral admitida fue considerable²³. Consideramos otro dos estudios prospectivos relevantes en niños ingresados en sala no postquirúrgicos en los que se analizan los fluidos isotónicos. Neville et al¹³ solo recogía pacientes con gastroenteritis sin o con deshidratación y por tanto con variaciones en el volumen administrado. Kannan et al¹⁶ recoge pacientes con predominio de patología infecciosa distinta de la gastrointestinal y ofrece poca información de la evolución de la natremia en las primeras horas.

En este sentido, este trabajo es el primer estudio prospectivo que recoge un perfil patológico típico de niños ingresados en sala de un país occidental a dieta absoluta y fluidos a mantenimiento. Además se analiza la evolución en las primeras 12 horas que es el periodo más común de permanencia a dieta absoluta y fluidos intravenosos.

Por ambas circunstancias, nuestros resultados tendrán una gran relevancia en el manejo de niños, sin grave patología de base, que ingresan por una enfermedad común, a dieta absoluta y fluidos intravenosos de mantenimiento durante unas horas. Es decir, la inmensa mayoría de nuestros pacientes.

Los valores de sodio y la proporción de hiponatremia al ingreso (22%) fueron los esperados según la bibliografía^{13,14} y el perfil de patologías. Los pacientes con hiponatremia al ingreso tenían menor edad ($p=0.02$) (tabla 2), lo que podría indicar un riesgo especial en estos pacientes por un aumento de la secreción de ADH o por inmadurez de mecanismos compensatorios. En cambio, una vez iniciado el tratamiento con fluidos, la edad no parece influir ni en la evolución del sodio ni en la aparición de efectos adversos.

Los fluidos que empleamos contienen Na: 128mEq/L y fueron elegidos por su fácil elaboración, seguridad y bajo coste.

Como resultado principal hemos obtenido que el empleo de fluidos isotónicos de mantenimiento en pacientes pediátricos ingresados en sala induce tendencia positiva de la natremia (0.64 (0.51-0.76) mEq/L/h). Además la tendencia es más positiva en los pacientes con hiponatremia al ingreso que los que presentaban normonatremia (0.91 vs 0.56 mEq/L/h; $p=0.02$) (Figure 1.) como ya ocurría en el trabajo de Neville et al¹³. Esto facilita que los pacientes con hiponatremia al ingreso salgan de la situación de hiponatremia antes y en aquellos con normonatremia al ingreso, se reduzca la posibilidad de hipernatremia, lo que tiene implicaciones prácticas importantes, ya que estos fluidos podrán ser usados de inicio en ambas situaciones con mayor seguridad.

Además, mediante regresión lineal múltiple, es posible estimar con un alto valor predictivo ($R^2=0.756$, $F=151$, $p=0.000$) (tabla 4) el cambio de sodio en determinado momento en función de las horas transcurridas desde el inicio de la fluidoterapia y de si había hiponatremia al ingreso. En cambio, no influyen el tipo de diagnóstico ni la edad.

La edad, que era importante en la aparición de hiponatremia al ingreso, tampoco parece influir en la evolución del sodio ni el análisis univariable ni multivariable. Además, como hemos visto, son los niños más jóvenes los que suelen presentar hiponatremia al ingreso con más frecuencia, por lo que el empleo de fluidos hipotónicos en esta población podría ser especialmente deletéreo. Son necesarios estudios más amplios en este sentido.

El control bioquímico se realizó a las 8 [4.1; 14] horas, y es en este rango para el que se deben tener en cuenta nuestros resultados, siendo ésta la duración media aproximada de dieta absoluta y fluidos intravenosos en las salas de hospitalización. Además es relevante porque suele constituir un punto de inflexión en la evolución del sodio que se suele comportar de una forma bifásica. A partir de entonces, si seguimos con la fluidoterapia estricta, la evolución del sodio no es ascendente sino que se mantiene o desciende, con un pico de hiponatremia iatrógena a las 24 horas de tratamiento debido entre otros factores a la persistencia de la ADH elevada. La frecuencia de hiponatremia es menor con el uso de fluidos isotónicos aunque no es nula y va aumentando con el tiempo ¹³⁻¹⁶. Así, en nuestra muestra solo dos pacientes permanecieron a dieta y con fluidos más de 24 horas y en ambos casos el sodio en controles posteriores fue menor que en el primer control aunque no presentaron hiponatremia (figura 3). Por tanto, se recomienda que la duración de fluidos intravenosos se debería reducir todo lo posible aunque sean éstos sean isotónicos y se advierte que un ascenso inicial de sodio en las primeras horas no debería motivar, salvo excepciones, un cambio a fluidos hipotónicos.

Con respecto a la orina, destaca la elevación del sodio urinario (de 85 a 135mEq/L) que ya se ha observado en otros trabajos ^{13-15,19}. Esto se ha justificado por el aumento de natriuresis inducida por ADH, por inhibición de la aldosterona debido a la reposición de volumen o por un mecanismo de compensación renal para evitar hipernatremia según el caso. En un estudio con 100 niños sanos ambulatorios la media de sodio urinario fue similar al plasma lo que revela que es una situación común aunque no se estén recibiendo fluidos intravenosos y no debería ser causa suficiente para cambiar la composición de los fluidos ³¹. Además se estima que el consumo energético renal para la reabsorción de sodio es superior a lo que supone su eliminación pasiva ³². No se halló correlación lineal significativa entre el sodio urinario y el sodio sérico ni al ingreso ni al control.

No hubo efectos adversos clínicamente significativos (tabla 5). No hubo ninguna hiponatremia nueva en el primer control y todos los pacientes que ingresaron en hiponatremia estaban normonatremicos en el control. La baja duración del tratamiento con fluidos intravenosos influyó positivamente en este aspecto. Se produjeron dos casos de hipernatremia leve (146mEq/L) en dos pacientes normonatremicos al ingreso.

Al ingreso un tercio de los pacientes presentaba ya hipercloremia, probablemente como mecanismo compensador del equilibrio ácido base. En el primer control hubo un 35% de nuevas hipercloremias con un ascenso medio de cloro de 3mg/dL. No podemos estimar su influencia en el pH ya que no se recogió sistemáticamente en nuestro protocolo. El anión GAP fue normal o ligeramente elevado probablemente en su mayoría por cuerpos cetónicos. La literatura basada en la aproximación de Stewart al ácido-base predice que el uso de fluidos con la misma concentración de sodio y cloro induce acidosis metabólica³³. En nuestro caso al añadir potasio en forma de cloruro potásico la concentración de cloro es incluso superior a la de sodio. Su relevancia clínica parece escasa pero abre las puertas al empleo de soluciones balanceadas con más sodio que cloro a costa de otras moléculas como acetato en su composición, si bien muchas ellas presentan inconvenientes entre los que se encuentra el coste. No se relacionó ningún evento adverso con la edad del paciente.

Respecto a la metodología cabría remarcar que no se consideró realizar un ensayo clínico por razones éticas, dada la evidencia actual de las ventajas de los fluidos isotónicos. La principal limitación de nuestro trabajo es el escaso número de pacientes y las pocas horas en que permanecen a dieta con fluidos intravenosos. Este hecho está justificado por la baja incidencia de pacientes que ingresan en sala de nuestro hospital a dieta absoluta con fluidos intravenosos debido a una concienciación para disminuir en lo posible su instauración y la retirada precoz, optimizando el uso de antieméticos, nutrición enteral precoz, etc.

Como conclusión, nuestros resultados sugieren que el uso de fluidos isotónicos de mantenimiento produce ascenso de la natremia en las primeras horas previniendo la hiponatremia yatrógena en pacientes pediátricos ingresados en sala. Este ascenso es mayor en el paciente hiponátrémico al ingreso y no parece depender de la edad. Consideramos necesario un estudio más amplio en pacientes menores de un año.

Además no se inducen efectos adversos clínicamente relevantes, siendo el más frecuente la hipercloremia. Esto abre las puertas al estudio y empleo de soluciones balanceadas.

Es cierto que no hay una solución intravenosa ideal para todos los niños. Pero las soluciones isotónicas han demostrado ser la opción más segura en la mayoría de las ocasiones. A pesar de todo, el aporte de soluciones hidroelectrolíticas debe verse como un procedimiento invasivo y es conveniente un control programado de iones sanguíneos y su retirada tan pronto como sea posible.

Por todo ello, esperamos que nuestros resultados sirvan para reforzar la difusión del empleo de fluidos isotónicos en niños hospitalizados en sala, que son los pacientes más numerosos del hospital, los que reciben más fluidos en números absolutos, en los que menos se controlan los iones sanguíneos y consecuentemente, los que acumulan un mayor riesgo potencial de efectos adversos.

Tabla 1. Características basales de la muestra

N	50
Sexo (M/F)	23/27 (46%)
Edad (años)	4,8 [1.1 ; 12.5]
Edad < 1 año	4 (8%)
Peso (kg)	20 [8.7 ; 48.6]
Diagnóstico	
Gastroenteritis aguda	32 (64%)
Vómitos sólo	26
Diarrea sólo	0
Vómitos y diarrea	6
Otros	18 (36%)
Cirugía abdominal (prev)*	6
Infección respiratoria	5
Dolor abdominal	4
Patología neurológica	3
Bioquímica plasmática al ingreso	
Na (mEq/L)	136.5 (135.8-137.2)
Hiponatremia	11 (22%)
Hipernatremia	0
K (mEq/L)	4.7 (4.6-4.9)
Cl (mEq/L)(n=15)	105 [99;113]
Hipercloremia Cl>105 mEq/L	5/15 (33%)
Bioquímica urinaria	
Osmolalidad (mOsm/kg)	771 (400-1142)
Na (mEq/L)	85 (9-163)
K (mEq/L)	86 (37-134)
Cl (mEq/L)	61 (0-125)

Las variables categóricas están expresadas como n(%). Las variables continuas están expresadas como media (CI95%) o mediana [p10;p90].*Datos registrados previos a cirugía de pacientes ingresados por cualquier motivo y que finalmente fueron operados de apendicitis).

Tabla 2. Características de pacientes hiponatremicos o normonatremicos al ingreso.

	Hiponatremia	Normonatremia	p value
N (%)	11 (22%)	39 (78%)	
Na (mEq/L)	134 [131;134]	137[135;140]	p=0.00 ^a
Sexo (M)	5 (83%)	18 (86%)	p=0.96 ^b
Edad (años)	3.9 (2.5-5.4)	6.2 (5-7,6)	p=0.02^c
Edad<1año	1(9%)	3(8%)	p=1 ^d
Peso (kg)	17 (12-23)	26 (20;32)	p=0.02^c
Gastroenteritis aguda	6 (55%)	25(64%)	p=0.73 ^d
Infección respiratoria	1 (9%)	4 (10%)	p=1 ^d
Cirugía abdominal	2 (18%)	4 (10%)	p=0.6 ^d

Las variables categóricas se expresan como n(%). Las variables continuas se expresan como media (CI95%) o mediana [p10;p90]. ^aMann-Whitney's U test; ^bPearson chi-squared test; ^cStudent's t test; ^dFisher's exact test.

Table 3. Evolución de parámetros bioquímicos en plasma y orina.

	Ingreso	Control		
Bioquímica plasmática				
Na (mEq/L)	136.5 (135.8-137.2)	141.5 (140.8-142.2)	p=0.00 ^a	
Cambio en Na (mEq/L)		+5 (4.1-5.9)		
Cambio en Na (mEq/L/h)		+0.64 (0.51-0.76)		
Descenso de Na ≥ 2 mEq/L		0		
Hiponatremia (Na <135mEq/L)	11 (22%)	0		
Hipernatremia (Na >145 mEq/L)	0	2 (ambos 146mEq/L)	p=0.11 ^a	
K (mEq/L)	4.7 (4.6-4.9)	4.8 (4.6-4.9)		
Cl (mEq/L)	105 [99;113]	108 [104;111]		
Cambio en Cl (mEq/L)		+2.8 (-1-6)		
Cambio en Cl (mEq/L) ≥ 2 mEq/L		7/13 (54%)		
Hipercloremia Cl>105 mEq/L	13/41(31%)	38/47 (81%)		
Nueva hipercloremia		7/20 (35%)		
Anión GAP		18 [15; 21]		
Bioquímica urinaria				
Osmolalidad (mOsm/kg)	771 (400-1142)	711 (641-780)		
Na (mEq/L)	85 (9-163)	135 (115-155)		
K (mEq/L)	86 (37-134)	74 (61-88)		
Cl (mEq/L)	61 (0-125)	140 (112-169)		

Las variables categóricas se expresan como n(%). Las variables continuas se expresan como media (CI95%) o mediana [p10;p90]. ^a Paired t test

Tabla 4. Modelo de regresión lineal multivariable analizando la influencia en el cambio de la natremia (variable dependiente) de diferentes factores.

Variables	B	p	95% CI
Horas de fluidoterapia	0.504	0.000	0.436-0.572
Hiponatremia al ingreso	1.663	0.001	0.772-2.603

Tabla 5. Eventos adversos en el control

Flebitis	0
Hiponatremia	0
Hipernatremia >145 mEq/L	2 (ambos 146mEq/L)
Hipernatremia >150 mEq/L	0
Nueva hipertensión (n=24)	0
Nueva hipercloremia >105 mEq/L	14/40 (35%)

Figura 1. Representación box-plot de la evolución del sodio desde el ingreso hasta el control bioquímico en los pacientes hiponatrémicos y normonatrémicos al ingreso. *Paired t test.

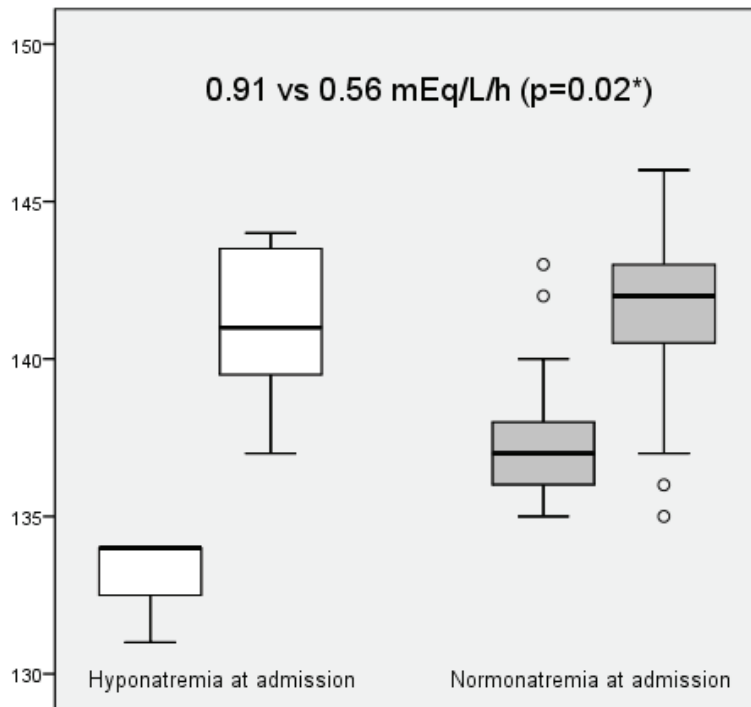


Figura 2. Gráfico de dispersión de valores de sodio (mEq/L) (Y) a través del tiempo (horas) (eje X) en pacientes con normonatremia o hiponatremia al ingreso. Se ha trazado una línea de interpolación total para cada grupo representando la tendencia del sodio.

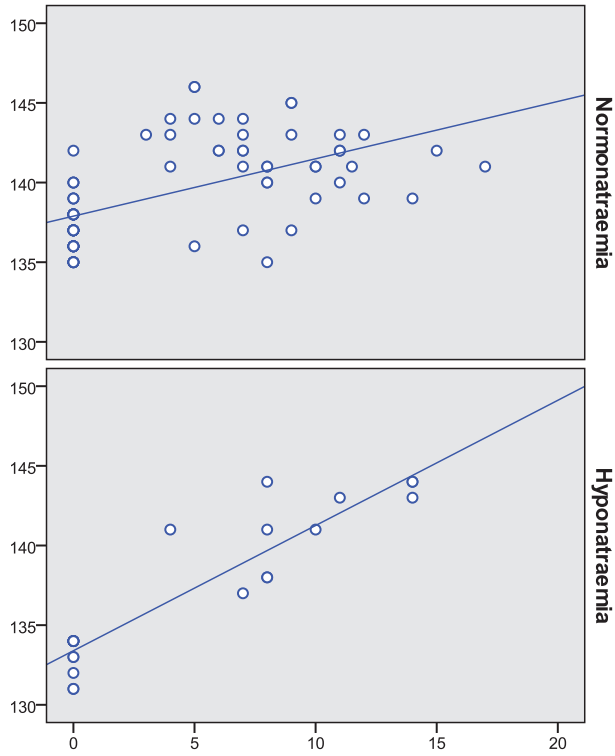
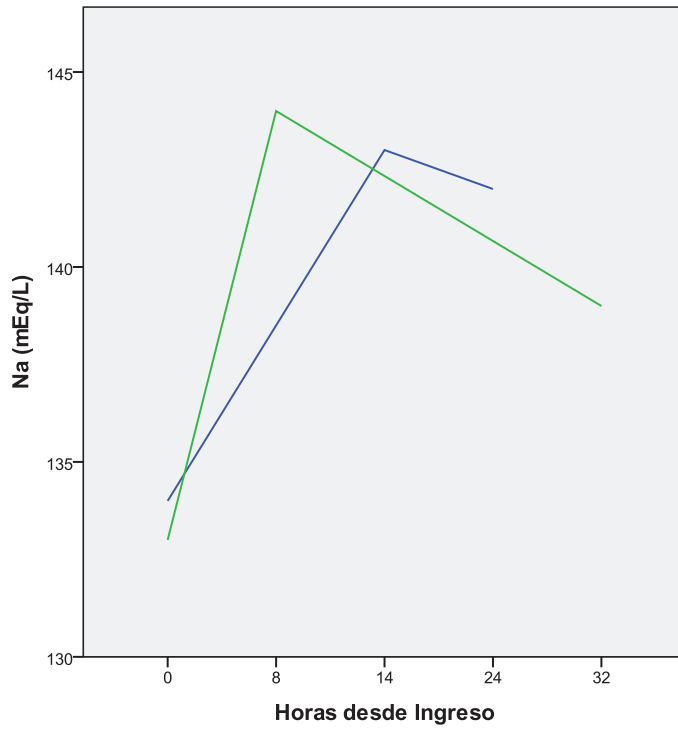


Figura 3. Evolución del sodio en los dos pacientes que mantuvieron los fluidos al menos 24 horas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-22
2. Koczmaro C, Wade AW, Skippen P, Campigotto MJ, Streitenberger K, Carr R, et al. Hospital-acquired acute hyponatremia and reports of pediatric deaths. *Dynamics* 2010;21:21-6
3. Auroy Y, Benhamou D, Péquignot F, Jouglu E, Lienhart A. Hyponatremia-related death after pediatric surgery still exists in France. *Br J Anaesth* 2008;101:741
4. Agut Fuster MA, del Campo Biosca J, Ferrer Rodríguez A, Ramos Martínez MJ, Viel Martínez JM, AgullesFornés MJ. Post-tonsillectomy hyponatremia: a possible lethal complication. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:247-50
5. National Patient Safety Agency (2007). Reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. Available from: www.nrls.npsa.nhs.uk/resources
6. Institute for Safe Medication Practices Canada. Hospital-acquired acute hyponatremia: two reports of pediatric deaths. *ISMP Canada Safety Bulletin*. 2009;9. Available from: www.ismpcanada.org/download/safetyBulletins/ISPMPCSB2009-7-HospitalAcquiredAcuteHyponatremia.pdf
7. Institute for Safe Medication Practices. Plain D5W or hypotonic saline solutions post-op could result in acute hyponatremia and death in healthy children. Available from: <http://ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20090813.asp>
8. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001;322:780-2
9. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32
10. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia related to intravenous fluids administration in hospitalized children: An observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-84
11. Hanna M, Saberi MS. Incidence of hyponatremia in children with gastroenteritis treated with hypotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1471-5.

12. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-30
13. Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-32
14. Montañana PA, Modesto V, Ocón AP, López PO, López Prats JL, Toledo Parreño JD. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:589-97
15. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JLL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156:313-9
16. 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
17. 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
18. Yung M, Keeley S. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Paediatr Child Health* 2009;45:9-14
19. Choong K, Arora S, Cheng J, Farrokhlyar 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
20. 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
21. Coulthard MG, Long DA, Ullman AJ, Ware RS. A randomized controlled trial of Hartmann's solution versus half normal saline in postoperative paediatric spinal instrumentation and craniotomy patients. *Arch Dis Child* 2012;97:491-6
22. McNab S, Duke T, South M, Babl FE, Lee KJ, Arnup SJ et al. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. *Lancet* (2014). doi: 10.1016/S0140-6736(14)61459-8.

23. Friedman JN, Beck CE, DeGroot J, Geary DF, Sklansky DJ, Freedman SB. Comparison of isotonic and hypotonic intravenous maintenance fluids. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015;169:445-51
24. 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.
25. Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus Isotonic Fluids in Hospitalized Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2014;165:163-9
26. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133:105-13
27. McNab S, Ware RS, Neville KA, Choong K, Coulthard MG, Duke T et al. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. doi:10.1002/14651858.CD009457. pub2.
28. Padua AP1, Macaraya JR, Dans LF, Anacleto FE Jr. Isotonic versus hypotonic saline solution for maintenance intravenous fluid therapy in children: a systematic review. *Pediatr Nephrol* (2015) doi:10.1007/s00467-014-3033-y
29. Yang G, Jiang W, Wang X, Liu W. The Efficacy of Isotonic and Hypotonic Intravenous Maintenance Fluid for Pediatric Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatr Emerg Care*. 2015 Feb;31:122-6.
30. Freeman MA, Ayus JC, Moritz ML. Maintenance intravenous fluid prescribing practices among paediatric residents. *Acta Paediatr* 2012;101:465-8
31. Moritz ML. Urine sodium composition in ambulatory healthy children: hypotonic or isotonic?. *Pediatr Nephrol* 2008;23:955-7
32. Shafiee MAS, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *Q J Med* 2003;96:601-10
33. Corey HE. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64:777-87

6. RESULTADOS

En el ensayo (TRABAJO 1) se incluyeron 122 pacientes. La aleatorización asignó 63 pacientes en el Grupo Hipotónico y 59 en el Isotónico. Las pérdidas fueron comparables en ambos grupos. A las 6 horas no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en cuanto a valor del sodio ni porcentaje de hiponatremias pero a las 24 horas de fluidoterapia los pacientes incluidos en el grupo Hipotónico presentan una natremia menor ($136,2 \pm 5,2$ mEq/L frente a $138,9 \pm 3,6$ mEq/L; $p=0,02$) y mayor número de hiponatremias (20,6% frente a 5,1% $p=0,02$). En cuanto a las muestras de orina, tanto el sodio como la osmolaridad y tonicidad fueron superiores en el grupo Isotónico. No hubo diferencias en otros efectos adversos como hipernatremia, flebitis o hipertensión.

En el estudio de pacientes con cetoacidosis diabética (CAD) (TRABAJO 2) se recogieron un total de 42 episodios sometidos a tratamiento con fluidos con distinta concentración de sodio. Como resultado principal, se obtuvo mediante regresión lineal múltiple ($R^2 = 0.24$, $F=23.4$, $p=0.000$) que la concentración de sodio de los fluidos de hidratación se comporta como un factor independiente ($p \leq 0,008$) que produce tendencia positiva en la natremia. Además la cifra de sodio depende de las horas de tratamiento y del volumen infundido. La concentración de sodio en los fluidos no parece alterar en nuestra muestra el riesgo de hipernatremia ni influye en el tiempo de resolución de la acidosis.

En el estudio de pacientes de sala con dieta absoluta y fluidos isotónicos a necesidades basales (TRABAJO 3) se reclutaron 50 pacientes de forma prospectiva, siendo la causa más frecuente de ingreso la gastroenteritis aguda (64%). Hubo un 22% de hiponatremias (<135 mEq/L) al ingreso; sin embargo, en el primer análisis postingreso (mediana 8 [4,14] horas) ningún paciente presentó hiponatremia. El cambio de sodio fue de $+0.64$ ($0.51-0.76$) mEq/L/hora. Tanto el análisis por subgrupos (0.91 vs 0.56 mEq/L/h; $p=0.02$) como la regresión lineal múltiple ($R^2=0.756$) muestran un aumento mayor del

sodio si había hiponatremia al ingreso. Ningún paciente presentó hiponatremia yatrógena, pero hubo dos casos de hipernatremia leve (146mEq/L) y un 35% de pacientes desarrolló hipercloremia ($>105\text{mEq/L}$) no significativa clínicamente. No se presentaron complicaciones como flebitis o hipertensión en ningún paciente.

Por tanto, de forma global podemos decir como resultado principal que los fluidos isotónicos favorecen la tendencia positiva de la natremia en el paciente pediátrico en distintos ámbitos (UCIP, cetoacidosis, planta) sin producir eventos adversos clínicamente significativos (hipernatremia, flebitis, hipertensión).

7. DISCUSIÓN

Los fluidos hipotónicos se siguen usando de forma mayoritaria en niños ingresados en sala pese al riesgo de hiponatremia iatrogénica, edema cerebral y muerte reportado en la literatura científica (8,11-13) y en las advertencias de seguridad de organismos sanitarios internacionales (32-34). Estímulos frecuentes en los niños hospitalizados como dolor, ansiedad, fiebre, vómitos, trastornos respiratorios o cirugía inducen secreción no osmótica de ADH (7). Si a estas circunstancias sumamos el empleo de fluidos hipotónicos como los que resultan del trabajo clásico de Holliday-Segar (6) se genera un riesgo aumentado de hiponatremia de hasta el 30% (8-10). El riesgo principal de la hiponatremia iatrogénica es la encefalopatía hiponatrémica que lleva a la muerte en el 10% de los casos y a una incidencia mayor de secuelas neurológicas (8).

En este contexto, decidimos realizar el estudio de fluidos isotónicos intravenosos en diferentes contextos clínicos. Los resultados de los tres trabajos son coherentes y apuntan en el mismo sentido.

7.1 LA CONCENTRACIÓN DE SODIO EN LOS FLUIDOS Y LA NATREMIA

El TRABAJO 1 es un ensayo que compara fluidos hipotónicos e isotónicos y demuestra que el uso de soluciones isotónicas como fluidoterapia de mantenimiento previene la hiponatremia yatrógena en pacientes ingresados en la UCI pediátrica. A las veinticuatro horas de infusión, los pacientes a los que se pauta fluidos hipotónicos tienen una natremia inferior y más incidencia de hiponatremias (20,6% frente a 5,1% $p=0,02$) lo que es compatible con estudios previos observacionales (8,9). Este resultado verifica la hipótesis sugerida por Hoorn (9) según la cual la administración de fluidos hipotónicos es el factor de riesgo más importante de hiponatremia yatrógena en pediatría. Neville había comprobado también, en un ensayo aleatorizado, que el uso de fluidos isotónicos para la rehidratación previene la hiponatremia yatrógena (16) en pacientes pediátricos con gastroenteritis aguda.

De forma coherente con los resultados del estudio anterior, el análisis de los resultados de la cohorte del TRABAJO 2 indica que la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación se comporta como un factor independiente que produce tendencia positiva de natremia en la rehidratación de la CAD, factor identificado como protector frente a EC (46) de acuerdo con la teoría osmolar (explicada previamente).

El modelo de regresión sugiere también que la variable “horas desde el ingreso” actúa como factor independiente que incrementa la natremia. Este resultado es razonable ya que conforme avanza el tratamiento disminuye la pérdida renal de sodio tanto por diuresis osmótica por hiperglucemia como por asociación a cuerpos cetónicos. Por el contrario, conforme avanza la hidratación, para nuestro modelo, “volumen acumulado/peso” actúa de forma negativa sobre la tendencia del sodio. Todo ello es concordante con lo sugerido en trabajos anteriores (39) y se tiene en cuenta en estudios prospectivos recientes que plantean protocolos de manejo “fisiológico” que parecen disminuir la morbilidad neurológica.

La European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) en sus recomendaciones del 2004(36) y otras guías de consenso internacionales posteriores (38,49) recomiendan el uso de suero salino 0,9% para la rehidratación inicial y fluidos con una tonicidad $\geq 0,45\%$ salina para el manejo posterior. De acuerdo con nuestros resultados la rehidratación completa con sodio 0,9% tiende a producir cifras de natremia más altas que las obtenidas siguiendo el rango inferior de las recomendaciones de la ESPE, lo que podría conferir mayor protección frente al EC.

Describimos también la evolución de la natremia en pacientes ingresados a dieta absoluta con fluidos isotónicos en sala general (TRABAJO 3). La realidad del empleo de fluidos isotónicos en sala de hospitalización, además de poco conocida, se estima muy por debajo de lo aconsejable. Un aspecto importante a destacar es que la casi totalidad de estudios previos tuvieron como población diana a pacientes postquirúrgicos o ingresados en UCI. Los datos de estos pacientes, con grandes estímulos para liberación de ADH, podrían no ser extrapolables al paciente ingresado en sala con patología médica común. Así, en un ensayo reciente con pacientes de sala no encontraron diferencias clínicamente significativas entre el uso de los dos tipos de fluidos aunque solo incluyeron pacientes normonatremicos y la ingesta oral admitida fue considerable (25). La proporción de hiponatremia al ingreso (22%) fue la esperada

según la bibliografía (15,16) y el perfil de patologías. Como resultado principal hemos obtenido que el empleo de fluidos isotónicos de mantenimiento en pacientes pediátricos ingresados en sala induce tendencia positiva de la natremia (0.64 (0.51-0.76) mEq/L/h). Además la tendencia es más positiva en los pacientes con hiponatremia al ingreso que los que presentaban normonatremia (0.91 vs 0.56 mEq/L/h; $p=0.02$) como ya ocurría en el trabajo de Neville et al (16). Esto facilita que los pacientes con hiponatremia al ingreso salgan de la situación de hiponatremia antes y en aquellos con normonatremia al ingreso, se reduzca la posibilidad de hipernatremia, lo que tiene implicaciones prácticas importantes, ya que estos fluidos podrán ser usados de inicio en ambas situaciones con mayor seguridad. El mismo resultado se obtiene mediante regresión lineal múltiple ($R^2=0.756$, $F=151$, $p=0.000$).

Como conclusión, 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 extravascular. En cambio, las guías y recomendaciones tradicionales publicadas hace 50 años (6) y reiteradas posteriormente (50) están basadas en las aportes orales que recibe un lactante y en la concentración de sodio en su orina. 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 organismo²¹. 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.

¿Es la edad un factor a tener en cuenta?

Con respecto a la edad de los pacientes y la evolución del sodio podemos decir que los más jóvenes presentaron mayor incidencia de hiponatremia al ingreso ($p=0.02$) en nuestra cohorte de pacientes de sala (TRABAJO 3), lo que podría indicar un riesgo especial en estos pacientes por un aumento de la secreción de ADH o por inmadurez de mecanismos compensatorios. En cambio, una vez iniciado el tratamiento con fluidos, la edad no parece influir ni en la evolución del sodio ni en la aparición de efectos adversos. En el TRABAJO 1, también se analizó la edad mediante regresión y no

demonstró influir de manera independiente en el desarrollo de hiponatremia o hipernatremia. Además, es conocido que los lactantes pequeños tienen una capacidad de concentración urinaria disminuida lo que los hace especialmente vulnerables a la intoxicación hídrica cuando se administra un exceso de líquidos hipotónicos. En cualquier caso no se diseñó ningún trabajo para el estudio del subgrupo de edad menor a un año y la proporción que suponen en las muestras analizadas no es considerable por lo que los resultados de análisis a posteriori deben ser tomados con cautela. Estudios más amplios en lactantes son necesarios.

¿Es importante el tiempo con fluidoterapia?

En el ensayo (TRABAJO 1) no encontramos diferencia significativa en la natremia ni en el porcentaje de hiponatremias entre los dos grupos a las seis horas del inicio de la infusión, mientras que sí se produjo a las 24 horas. Esto puede indicar que la duración de la fluidoterapia es un factor de riesgo.

En la cohorte de pacientes de sala (TRABAJO 3) en el primer control bioquímico (8 [4.1; 14] horas) la tendencia del sodio fue ascendente. En cambio, los dos pacientes que permanecieron a dieta y con fluidos a las 24 horas el sodio fue menor que en el primer control. Esto es relevante porque las 8-12 horas de fluidoterapia suelen constituir un punto de inflexión en la evolución del sodio que se suele comportar de una forma bifásica. A partir de entonces, si seguimos con la fluidoterapia estricta, el sodio puede descender, con un pico de hiponatremia iatrógena a las 24 horas de tratamiento debido entre otros factores a la persistencia de la ADH elevada.

Así, la frecuencia de hiponatremia es menor con el uso de fluidos isotónicos aunque no es nula y va aumentando con el tiempo (15-17). Por tanto, se recomienda que la duración de fluidos intravenosos se reduzca todo lo posible aunque sean isotónicos y se advierte que un ascenso inicial de sodio en las primeras horas no debería motivar, salvo excepciones, un cambio a fluidos hipotónicos.

7.2 FLUIDOS ISOTÓNICOS Y EVENTOS ADVERSOS

Se ha sugerido que el uso de fluidos isotónicos entrañaría teóricamente riesgos como hipernatremia, flebitis o hipertensión (51). Sin embargo, el porcentaje de estos eventos no fue diferente entre los dos grupos en el TRABAJO 1 ni en ninguno de los ensayos publicados al respecto. En el TRABAJO 3, se produjeron dos hipernatremias leves de Na: 146mEq/L en pacientes que estaban normonatremicos al ingreso.

Sodio en la orina

Con respecto a la orina, destaca la elevación del sodio urinario con el uso de isotónico (de 80 a 130mEq/L aprox.) que ya se ha observado en otros trabajos (15-17,21). Esto se ha justificado por el aumento de natriuresis inducida por ADH, por inhibición de la aldosterona debido a la reposición de volumen o por un mecanismo de compensación renal para evitar hipernatremia según el caso. En un estudio con 100 niños sanos ambulatorios la media de sodio urinario fue similar al plasma lo que revela que es una situación común aunque no se estén recibiendo fluidos intravenosos y no debería ser causa suficiente para cambiar la composición de los fluidos (52). Además se estima que el consumo energético renal para la reabsorción de sodio es superior a lo que supone su eliminación pasiva (53). Por todo ello parece preferible un aumento en la eliminación renal de sodio sin claras implicaciones clínicas que el riesgo demostrado de hiponatremia yatrógena con el uso de fluidos hipotónicos. Sin duda debe ser tenido en cuenta para el control de la fluidoterapia pero salvo excepciones no debería motivar un cambio de fluidoterapia.

Hipercloremia y acidosis hiperclorémica

Uno de los motivos de discusión es la relación entre el aporte de sodio en forma de cloruro sódico y el tiempo de corrección de la acidosis o la inducción de acidosis. Se ha sugerido, usando el modelo de Stewart (5,54-55), que el uso de grandes cantidades de suero salino 0,9% se asocia con el desarrollo de acidosis hiperclorémica. Esta acidosis es más evidente tras la administración de grandes volúmenes de resucitación por lo que su relevancia en fluidoterapia a necesidades basales será menor.

En cloro y el pH no fueron motivo de estudio en el TRABAJO 1. En los pacientes con cetoacidosis también se produjo un ascenso en la cloremia pero para la regresión logística sólo el pH inicial parece ser determinante para el tiempo de acidosis (horas desde el ingreso con $\text{pH} \leq 7,35$), no siendo estadísticamente significativos ni la concentración de sodio de los fluidos ni las cifras de Cloro en sangre (p50 de cada episodio). En los pacientes que ingresaban en sala (TRABAJO 3) un tercio de los pacientes presentaba ya hipercloremia al ingreso, probablemente como mecanismo compensador del equilibrio ácido base. Además hubo un 35% de nuevas hipercloremias en el primer control con un ascenso medio de cloro de 3mg/dL. En este estudio el potasio también era añadido en forma de cloruro sódico por tanto la concentración de cloro en los fluidos son superiores a los de sodio. No podemos estimar su influencia en el pH ya que no se recogió sistemáticamente en nuestro protocolo.

Dado que no era nuestro objetivo principal y la muestra es reducida no hemos podido llegar a conclusiones sólidas. Hacen falta estudios prospectivos amplios en este sentido. En cualquier caso, su relevancia clínica parece escasa pero abre las puertas al empleo de soluciones balanceadas con más sodio que cloro a costa de otras moléculas como acetato en su composición, si bien muchas ellas presentan inconvenientes entre los que se encuentra el coste.

7.3 LIMITACIONES

La mayor limitación del ensayo (TRABAJO 1) es el número importante de pérdidas aunque su homogeneidad y el análisis por intención de tratar conlleva que éstas no resten validez a los resultados.

En los dos trabajos posteriores no se consideró realizar ensayos clínicos por razones éticas.

La principal limitación de la cohorte de pacientes de sala (TRABAJO 3) es que el primer control bioquímico no se realiza a un tiempo fijo desde el ingreso y el bajo número de pacientes derivado de la baja incidencia de pacientes que ingresan en sala de nuestro hospital a dieta absoluta con fluidos intravenosos debido a una concienciación para disminuir en lo posible su instauración y la retirada precoz, optimizando el uso de antieméticos, nutrición enteral precoz, etc.

7.4 SÍNTESIS

De los resultados de nuestros estudios se deduce que los fluidos isotónicos previenen la hiponatremia iatrogénica y no inducen una incidencia mayor de efectos secundarios. (hipernatremia, flebitis, hipertensión). Serían, por tanto, los fluidos de mantenimiento de elección para la mayoría de pacientes. Se debe abandonar la recomendación tradicional de Holliday y Segar (6), y valorar la cantidad de sodio que se administra en relación al volumen de infusión y no por kilogramo de peso del niño.

En el caso del paciente con cetoacidosis diabética podemos concluir que la concentración de sodio en los fluidos de rehidratación se comporta como un factor independiente que produce tendencia positiva de natremia en la rehidratación de la cetoacidosis diabética y por tanto secundariamente prevendría del edema cerebral.

En el paciente ingresado en sala nuestros resultados sugieren que el uso de fluidos isotónicos de mantenimiento produce ascenso de la natremia en las primeras horas previniendo la hiponatremia iatrogénica. Este ascenso es mayor en el paciente hiponátrémico al ingreso y no parece depender de la edad. Además no se inducen efectos adversos clínicamente relevantes, siendo el más frecuente la hipercloremia. Esto abre las puertas al estudio y empleo de soluciones balanceadas.

Es cierto que no hay una solución intravenosa ideal para todos los niños. Pero las soluciones isotónicas han demostrado ser la opción más segura en la mayoría de las ocasiones. A pesar de todo, el aporte de soluciones hidroelectrolíticas debe verse como un procedimiento invasivo y es conveniente un control programado de iones sanguíneos y su retirada tan pronto como sea posible.

Por todo ello, esperamos que nuestros resultados sirvan para reforzar la difusión del empleo de fluidos isotónicos en niños hospitalizados.

8. CONCLUSIONES

1. Los fluidos intravenosos isotónicos previenen la hiponatremia yatrógena en pacientes críticamente enfermos
2. La administración de fluidos isotónicos no induce eventos adversos como hipernatremia, flebitis o hipertensión
3. La concentración de sodio en los fluidos de rehidratación se comporta como un factor independiente que produce tendencia positiva de la natremia en la rehidratación de la cetoacidosis diabética. La tendencia positiva de la natremia durante el tratamiento es un factor protector conocido frente a edema cerebral
4. La tendencia positiva de la natremia durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética se ve favorecida por la concentración de sodio de los fluidos y por el paso de las horas de tratamiento mientras que un mayor volumen infundido por kg de peso la dificulta.
5. Los fluidos isotónicos inducen tendencia positiva de la natremia en los niños hospitalizados en sala general y especialmente en aquellos que están hiponatémicos al ingreso. Además, no inducen efectos adversos clínicamente relevantes (hipernatremia, flebitis, hipertensión)
6. El evento adverso más frecuente derivado de su empleo es la hipercloremia, aunque clínicamente no significativa. Esto abre las puertas al estudio y empleo de soluciones electrolíticamente balanceadas.
7. No hay una solución intravenosa ideal para todos los niños. Pero las soluciones isotónicas han demostrado ser la opción más segura en la mayoría de las ocasiones. A pesar de todo, el aporte de soluciones hidroelectrolíticas debe verse como un procedimiento invasivo y es conveniente un control programado de iones sanguíneos y su retirada tan pronto como sea posible.
8. Derivado de nuestros resultados y la evidencia actual proponemos la generalización del empleo de fluidos intravenosos isotónicos en pacientes pediátricos

9. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

TRABAJO 1:

Álvarez P, Modesto V, Pérez A, Ortega P, López Prats JL, Toledo JD. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in paediatrics: a randomised, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:589-97

CITACIONES: 101

CITACIÓN MÁS RELEVANTE:

McNab S, Ware RS, Neville KA, Choong K, Coulthard MG, Duke T, Davidson A, Dorofaeff T. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD009457. doi: 10.1002/14651858.CD009457.pub2.

Forma parte de 10 estudios seleccionados para la revisión sistemática de más impacto.

TRABAJO 2:

Toledo JD, Modesto V, Peinador M, Alvarez P, López-Prats JL, Sanchis R, Vento M. Sodium concentration in rehydration fluids for children with ketoacidotic diabetes: effect on serum sodium concentration. *J Pediatr.* 2009; 154:895-900

CITACIONES: 20

CITACIONES MÁS RELEVANTES:

1. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V et al. **A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes:** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes* 2014; 15:154–79.

Es la guía de consenso del organismo más relevante a nivel mundial sobre diabetes infantil.

2. **Carcillo JA Intravenous fluid choices in critically ill children..** *Curr Opin Crit Care* 2014; 20:396–401

Seleccionado como uno de los trabajos recientes de mayor relevancia en fluidoterapia en esta revisión del Dr. Carcillo, referente mundial en el manejo del niño crítico y autor entre otras de las guías mundiales del manejo de la sepsis.

TRABAJO 3:

Toledo JD, Morell C, Vento M. The use of isotonic intravenous fluids in hospitalized children in a General Pediatric Ward: evolution of serum sodium and adverse effects. *Acta Paediatr* (Accepted)

CITACIONES: Dadas las circunstancias de reciente aceptación por la revista no son posibles las citas en el momento de depósito de la tesis. El factor de impacto de la revista y la repercusión del tema que trata en una población amplísima cabe esperar una importante repercusión.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson. Tratado de Pediatría. 16 ed. Mc Graw Hill-Interamericana. 2000 p. 205-28
2. Harrison. Principios de Medicina Interna. 14 ed. Mc Graw Hill-Interamericana. 1998. p. 303-4
3. Moritz ML, Ayus JC. New aspects in the pathogenesis, prevention and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1225-38
4. Nelson. Tratado de Pediatría. 16 ed. Mc Graw Hill-Interamericana. 2000 p.215-6
5. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-61
6. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32
7. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001;322:780-2
8. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-22
9. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia related to intravenous fluids administration in hospitalized children: An observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-84
10. Hanna M, Saberi MS. Incidence of hyponatremia in children with gastroenteritis treated with hypotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1471-5.
11. Koczmar C, Wade AW, Skippen P, Campigotto MJ, Streitenberger K, Carr R, et al. Hospital-acquired acute hyponatremia and reports of pediatric deaths. *Dynamics* 2010;21:21-6
12. Auroy Y, Benhamou D, Péquignot F, Jouglé E, Lienhart A. Hyponatremia related death after pediatric surgery still exists in France. *Br J Anaesth* 2008;101:741
13. Agut Fuster MA, del Campo Biosca J, Ferrer Rodríguez A, Ramos Martínez MJ, Viel Martínez JM, AgullesFornés MJ. Post-tonsillectomy hyponatremia: a possible lethal complication. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:247-50
14. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-30
15. Montañana PA, Modesto V, Ocón AP, López PO, López Prats JL, Toledo

- Parreño JD. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:589-97
16. Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-32
 17. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JLI. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156:313-9
 18. 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
 19. 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
 20. Yung M, Keeley S. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Paediatr Child Health* 2009;45:9-14
 21. 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
 22. 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
 23. Coulthard MG, Long DA, Ullman AJ, Ware RS. A randomized controlled trial of Hartmann's solution versus half normal saline in postoperative paediatric spinal instrumentation and craniotomy patients. *Arch Dis Child* 2012;97:491-6
 24. McNab S, Duke T, South M, Babl FE, Lee KJ, Arnup SJ et al. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. *Lancet* (2014). doi: 10.1016/S0140-6736(14)61459-8.
 25. Friedman JN, Beck CE, DeGroot J, Geary DF, Sklansky DJ, Freedman SB. Comparison of isotonic and hypotonic intravenous maintenance fluids. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015;169:445-51

26. 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.
27. Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus Isotonic Fluids in Hospitalized Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2014;165:163-9
28. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133:105-13
29. McNab S, Ware RS, Neville KA, Choong K, Coulthard MG, Duke T et al. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. doi:10.1002/14651858.CD009457. pub2.
30. Padua AP1, Macaraya JR, Dans LF, Anacleto FE Jr. Isotonic versus hypotonic saline solution for maintenance intravenous fluid therapy in children: a systematic review. *Pediatr Nephrol* (2015) doi:10.1007/s00467-014-3033-y
31. Yang G, Jiang W, Wang X, Liu W. The Efficacy of Isotonic and Hypotonic Intravenous Maintenance Fluid for Pediatric Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatr Emerg Care*. 2015 Feb;31:122-6.
32. National Patient Safety Agency (2007). Reducing the risk of hyponatraemia from: www.nrls.npsa.nhs.uk/resources
33. Institute for Safe Medication Practices Canada. Hospital-acquired acute hyponatremia: two reports of pediatric deaths. *ISMP Canada Safety Bulletin*. 2009;9. Available from: www.ismpcanada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2009-7-HospitalAcquiredAcuteHyponatremia.pdf
34. Institute for Safe Medication Practices. Plain D5W or hypotonic saline solutions post-op could result in acute hyponatremia and death in healthy children. Available from: <http://ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20090813.asp>
35. J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents Freeman MA, Ayus JC, Moritz ML. Maintenance intravenous fluid prescribing practices among paediatric residents. *Acta Paediatr* 2012;101:465-8
36. Dunger DB, Sperling M, Acerini C, Bohn D, Daneman D, Danne T et al. European Society for Paediatric Endocrinology/ Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: 133-140.

37. Wolfsdorf (a consensus statement from American Diabetes Association).
Diabetes Care 2006; 29: 1150-59.
38. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW,
Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*
2007; 8: 28-42.
39. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of
cerebral edema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;
85:16-22.
40. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain
herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999;21:721-7
41. Silver SM, Clark EC, Schroeder EM, Sterns RH. Pathogenesis of cerebral edema
after treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int* 1997; 51: 1237-44.
42. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, MacCaslin I, Nelson D, Trainor J, et al. Factors
associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related
cerebral edema. *J Pediatr* 2002; 141: 793-97.
43. Azzopardi J, Gatt A, Zammit A, Alberti G. Lack of evidence of cerebral edema
in adults treated for diabetic ketoacidosis with fluids of different tonicity.
Diabetes Res Clin Pract 2002; 57: 87-92.
44. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in
children. *Pediatrics* 2001; 108: 735-40.
45. Bello F, Sotos J. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet*
1990; 336: 64.
46. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J et al. Risk factors
for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001;
344: 264-9.
47. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al.
Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of
cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*
2007; 150: 467-73.
48. Brown TB. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a
factor? *Emerg Med J* 2004; 21: 141-4.
49. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and
adolescents. *Pediatr Drugs* 2008;10: 209-15

50. Chesney CR. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1998;102:399-400
51. Holliday MA, Friedman AL. Acute hospital induced hyponatremia in children: a physiologic approach. *J Pediatr* 2004;145:7
52. Moritz ML. Urine sodium composition in ambulatory healthy children: hypotonic or isotonic?. *Pediatr Nephrol* 2008;23:955-7
53. Shafiee MAS, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *Q J Med* 2003;96:601-10
54. Taylor D, Durward A, Tibby SM, Holton F, Johnstone IC, Murdoch IA. The influence of hyperchloremia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 295-301
55. Corey HE. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Intern* 2003; 64: 777-87

ANEXO. TRABAJOS ORIGINALES

NOTA: El tercer trabajo se presenta tal y como fue aceptado en el último pdf enviado a la revista pero sin la maquetación previa a la publicación por estar ésta pendiente en el momento de la impresión de esta tesis doctoral.

The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: A randomized, controlled open study*

P. Álvarez Montañana, MD; V. Modesto i Alapont, MD; A. Pérez Ocón, MD; P. Ortega López, MD; J. L. López Prats, MD; J. D. Toledo Parreño, MD

LEARNING OBJECTIVES

On completion of this article, the reader should be able to:

1. Describe the incidence of both hyponatremia and hypernatremia and their relationship to the type of maintenance fluids used in the management of critically ill infants and children.
2. Identify the potential deleterious impact of the use of hypotonic maintenance fluids in the management of critically ill infants and children.
3. Appraise reexamination of current recommendations regarding maintenance fluid management in critically ill infants and children.

The authors have disclosed that they have no financial relationships with or interests in any commercial companies pertaining to this educational activity.

All faculty and staff in a position to control the content of this CME activity have disclosed that they have no financial relationship with, or financial interests in, any commercial companies pertaining to this educational activity.

Lippincott CME Institute, Inc., has identified and resolved all faculty conflicts of interest regarding this educational activity.

Visit the *Pediatric Critical Care Medicine* Web Site (www.pccmjournal.org) for information on obtaining continuing medical education credit.

Objectives: Hypotonic fluids are widely used in pediatrics. Several articles have reported the risk of iatrogenic hyponatremia secondary to this practice. We primarily intend to determine whether the use of isotonic fluids prevents hyponatremia and, secondly, whether these fluids increase the incidence of adverse events.

Study Design: One hundred twenty-two pediatric patients hospitalized in intensive care unit requiring maintenance fluid therapy were randomized to receive isotonic fluids (isotonic group, NaCl = 140 mEq/L) or hypotonic fluids (hypotonic group, NaCl <100 mEq/L). Electrolyte blood concentration, glycaemia, and blood pressure were measured at 0, 6, and 24 hrs after the beginning of fluid therapy. Plasma creatinine, urine specific gravity, and urine electrolyte concentration were measured at 6 hrs. Standard intention-to-treat analysis and Bayesian analysis were conducted to assess the probability of hyponatremia and hypernatremia in each group.

Results: At the time of admission to hospital, no differences in natremia or the percentage of hyponatremia were found between groups. At 24 hrs, the percentage of hyponatremia in the hypotonic group was 20.6% as opposed to 5.1% in the isotonic group ($p = 0.02$). No differences in the number of adverse events other than hyponatremia were observed between groups.

Conclusions: The use of hypotonic fluids increases the risk of hyponatremia when compared with isotonic fluids at 24 hrs following infusion (number needed to harm [confidence interval 95%] = 7[4;25]). In our sample, the use of isotonic fluids did not increase the incidence of adverse events compared with hypotonic fluids. (*Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:589–597)

KEY WORDS: hyponatremia; hypotonic fluids; isotonic fluids; intravenous fluids

The optimum composition of intravenous fluid in pediatric patients remains a mystery to date. In 1956, Holliday and Segar (1) suggested that daily electrolyte

requirements might be similar to oral requirements. Because lactating children achieved adequate growth and natremia levels when fed with mother's milk or an adapted formula—containing between 10

and 30 mEq sodium per liter—they assumed that this concentration would be suitable for administration as an intravenous solution. Although this hypothesis has not been confirmed in any clinical trial, hypotonic solutions with a sodium concentration lower than the concentration in plasma are used as common maintenance fluid therapy in pediatrics. This should not be associated with any risks in healthy children, but it may have undesired effects in ill children with a limited ability to excrete free water.

*See also p. 658.

Staff Pediatrician (PAM, VMA, APO, JLLP, JDTP), Pediatric Intensive Care Unit; and Staff Pediatrician (POL), Department of Pediatric Nephrology, Hospital La Fe, Valencia, Spain.

The authors have not declared any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: palmon44@hotmail.com

Copyright © 2008 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0b013e31818d3192

Several nonosmotic stimuli for the secretion of antidiuretic hormone have been described, many of which are frequent among hospitalized patients, such as central nervous system infections (2), respiratory system and digestive system infections (3), postsurgical infections (4), opiate use, pain, and nausea (5). Therefore, it is common that hospitalized children requiring maintenance fluid therapy have a predisposition to retain free water. A fluid therapy based on hypotonic liquids implies the administration of large amounts of free water and, thus, this could induce iatrogenic hyponatremia and the subsequent risk of cerebral edema. In an observational study on hospitalized children, Hoorn et al. (6) found that the prolonged administration of hypotonic fluids was related to a decrease in natremia proportional to the amount of free water administered. Recently, many authors have associated the use of hypotonic solutions with a higher incidence of hyponatremia-related permanent encephalic lesions and death (7–10).

The administration of isotonic liquids as maintenance fluid therapy reduces antidiuretic hormone secretion (2, 11) and, in a randomized trial on postsurgical adult subjects, also the risk of iatrogenic hyponatremia (4). Hence, several authors currently recommend the use of isotonic fluids as a maintenance therapy for pediatric patients (5, 12, 13). However, clinical practice guidelines continue to use the recommendations published 50 years ago (14) in view of the theoretical risks supposed to this type of solutions—hyponatremia, hypertension because of volemic increase and phlebitis because of supraphysiological osmolarity (15). To date, no side effects have been reported with the use of isotonic solutions as maintenance therapy in pediatrics.

We designed this randomized, open, controlled study to assess the differences between the incidence of hyponatremia and plasma sodium variations during maintenance fluid therapy infusion with hypotonic and isotonic fluids in hospitalized children in a pediatric intensive care unit. In addition, we also evaluated the incidence of side effects that could theoretically condition the use of isotonic fluids: hyponatremia, phlebitis, and hypertension.

PATIENTS AND METHODS

Protocol. This is a prospective, controlled, randomized with blind and open phases con-

ducted at the pediatric intensive care unit at the Hospital Infantil La Fe in Valencia (Spain) between January and March 2006. Children ages between 29 days and 18 years requiring hospitalization at our service could be included in the randomization of the study only when their physician prescribed intravenous maintenance fluid therapy. Patients with chronic or acute kidney failure, at risk of cerebral edema (diabetic ketoacidosis or craniocerebral trauma), with plasma sodium levels at hospital admission <130 mEq/L or >150 mEq/L, and/or dehydration $>5\%$ of the patient's body weight were excluded from the study.

The subjects' parents or guardians were informed of the study protocol and its risks, and if they gave their consent, the children were randomized into two groups: the hypotonic group (control) receiving maintenance fluids with sodium concentrations between 20 and 100 mEq/L (corresponding to 2–4 mEq/Kg/24 hr) and the isotonic group (experimental) receiving fluids with a sodium concentration of 140 mEq/L and potassium concentration of 15 mEq/L (tonicity = 155 mOsm/L). In both groups, the daily total volume of liquid infused was determined by the volumetric Holliday–Segar (1) formula. The remaining ionic and glucose concentrations in the drip of the two groups were the same (5% dextrose). When required, oral tolerance was begun and intravenous fluid was interrupted following the same criteria in both groups, i.e., the ones commonly used at our service.

Because of safety reasons, several withdrawal criteria after inclusion in this study were also established: a plasma sodium measurement <130 mEq/L or >150 mEq/L, acquired abnormalities involving sodium or free water kidney excretion (inadequate antidiuretic hormone secretion or diabetes insipidus), or the interruption of fluid therapy by order of the physician.

The main dependent study end point is the percentage of hyponatremia acquired during treatment with fluid therapy. To determine hyponatremia, ion blood concentrations were calculated for each patient at the time of hospital admission at 6 hrs and at 24 hrs. Furthermore, glycaemia and blood pressure were measured at the time of hospital admission at 6 hrs and at 24 hrs; plasma creatinine was calculated at 6 hrs after admission, and urine specific gravity and ions (urine collection with a bag for incontinent patients and urine jet for the other patients) at 6 hrs after admission. Urine osmolarity was extrapolated from urine specific gravity (16).

Both blood ions and glycaemia were determined with the cooximeter ABL 700 Series by Radiometer Copenhagen, blood pressure was measured with an electronic sphygmomanometer Pulsemate BX 5 by Colins Electronics, and urine biochemistry and specific gravity were calculated with Cobas 6000 by Roche.

Hyponatremia was defined as a plasma sodium concentration <135 mEq/L, moderate

hyponatremia as a concentration <130 mEq/L, severe hyponatremia as a concentration <125 mEq/L, and hypernatremia as a concentration >145 mEq/L (15). Hypertension was defined as average systolic blood pressure or diastolic blood pressure higher than (or equal to) 95th percentile for gender, age, and height on three measurements in each control (17).

Sample Size Calculation. Sample size calculation was based on the primary dependent end point of the study. The estimated incidence (7) of iatrogenic hyponatremia in the control group was 10%, and a relative difference of 25% in the incidence of hyponatremias between both groups was considered clinically relevant. Taking into account an alpha error of 0.05 and a power of 80% to detect this difference and by using the arc sine approximation, the sample size required was calculated to be 102 patients plus patient losses. On the basis of the average duration of hospitalization at our unit and the mean duration of fluid therapy, we estimated a loss rate of 20%; thus, the required sample was established at 122 patients.

Randomization. By using the "Randomization" function of the MS-Excel XP program of Windows, a binary series with randomized numbers were generated following the procedure described by Friedman et al. (18). To achieve a similar number of patients in both groups, this procedure creates the sequence by using balanced block sampling. To ensure concealment, two block sizes are used: one of four elements and one of six elements.

Statistical Analysis. Statistical analysis was based on the intention to treat. For the calculations we used the program SPSS 12 for Windows XP. Categorical end points are described with the numerical count (percentage) of each category and are then compared with the chi-square test (if all application criteria are met) or with Fisher's exact test (if the criteria are not met). Continuous end points are represented by Tukey's box-plot graphs. If the continuous end points are normal ($p > 0.05$ in Shapiro-Wilk's test), they are described as the mean value \pm SD, and are compared using the Student's *t* test after verifying the assumption of equality of variances using Levene's test. If the continuous end points are not normal, they are described as the median (P25, P75) and are compared using the nonparametric Mann-Whitney U test. During the whole study a statistical significant limit of $p \leq 0.05$ is accepted.

A Bayesian analysis has also been conducted to calculate the risk of hyponatremia and hypernatremia in each group and at each time of ion determination. In the analysis, sample data have been entered using a binomial distribution for percentages and a normal distribution for continuous variables. The *a priori* noninformative reference distribution was the Beta (1/2, 1/2) distribution for percentages and the uniform distribution for continuous variables. The results are shown using

the *a posteriori* distribution obtained by applying the Bayes' theorem. The measurement of probabilities has been done integrating the *a posteriori* distribution.

RESULTS

Figure 1 represents the flow chart of the patients included in the study. A total of 122 patients were included. No one refused to enter into the study. The randomization process finally allocated 63 patients to the hypotonic group and 59 patients to the isotonic group. Table 1 shows that the randomization generated

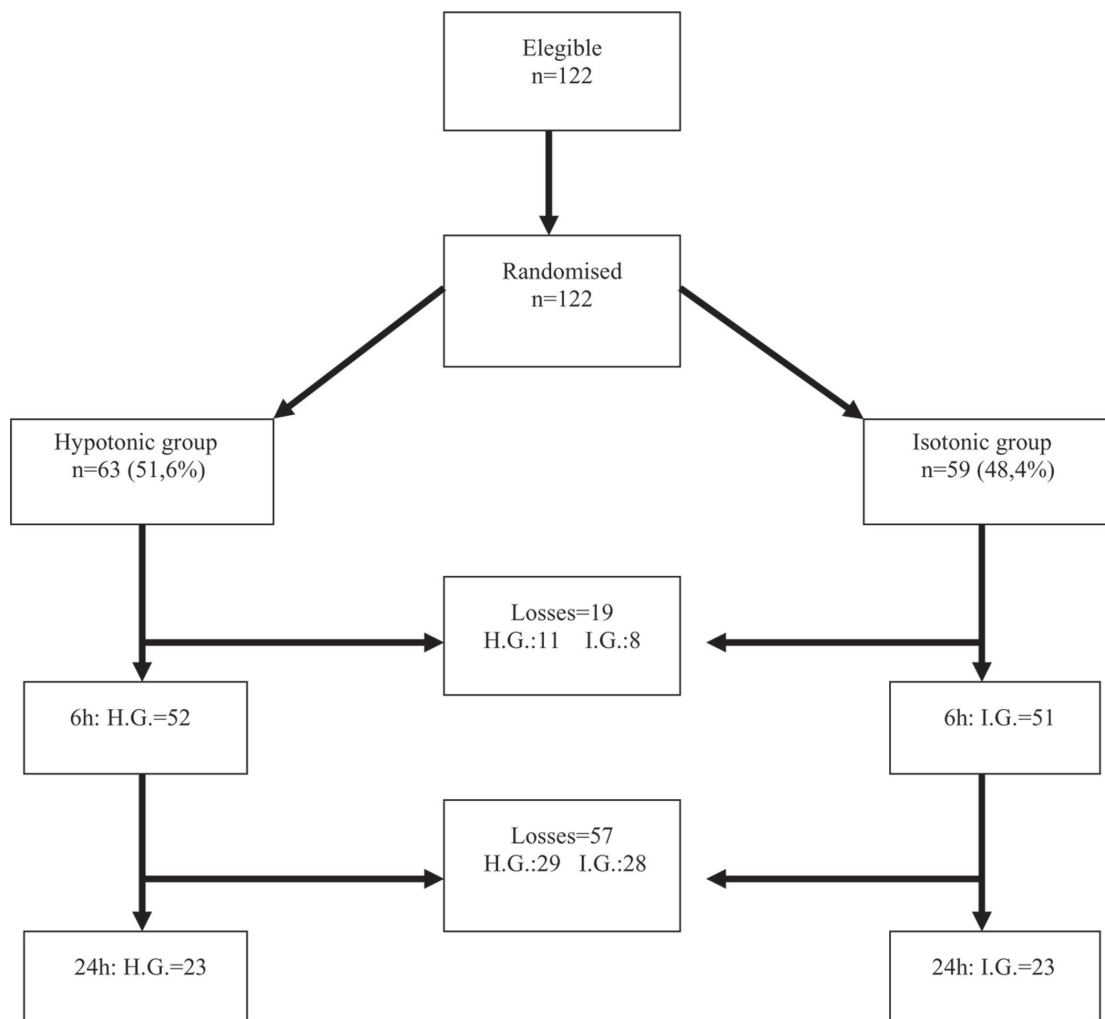
two cohorts that were completely comparable and interchangeable as regards their baseline characteristics before study group allocation.

In the first control (at 6 hrs), a total of 19 subject discontinuations were reported: 18 because physicians considered that maintenance intravenous fluids could be interrupted before 6 hrs, and one because of requiring emergency surgery after randomization. Table 2 analyzes the loss of patients in both cohorts in this control. There was no significant difference in the number of patients dis-

continued or in the baseline characteristics of the population in each group.

In the control at 24 hrs 57 losses were reported: 48 because maintenance fluids could be interrupted earlier, eight because natremia levels were <130 mEq/L, and one because of emergency surgery following randomization. Table 3 analyzes the loss of patients in both cohorts in this second control: again, it may be assumed that the loss of patients occurred randomly in both groups.

Tables 4 and 5 summarize the results obtained in the first and the second con-



H.G.: Hypotonic group; I.G.: Isotonic group.

Figure 1. Flow chart of the subjects participating in the study and follow up.

Table 1. Patients' characteristics at baseline

	Total	Hypotonic Group	Isotonic Group	<i>p</i>
No. patients randomized	122	63	59	
Male (%)	63 (51.6%)	28 (44.4%)	35 (59.3%)	0.11 ^a
Age (yrs)	3.0 (1.0; 9.0)	3.0 (0.9; 7.0)	3.2 (1.3; 10.0)	0.32 ^b
Weight (kg)	15.0 (8.0; 27.0)	14 (7.5; 25.0)	15 (10.0; 28.5)	0.26 ^b
Patients with hypertension (%)	41 (33.6%)	20 (37.7%)	21 (42.0%)	0.66 ^c
Serum sodium (mEq/L)	137.0 (134.0; 139.0)	137.0 (134.0; 139.3)	137.0 (134.0; 139.0)	0.75 ^b
Patients with initial hyponatremia (%)	28 (23.0%)	15 (23.8%)	13 (22.0%)	1.00 ^a
Serum potassium (mEq/L)	4.2 (3.5; 4.9)	4.3 (3.6; 4.8)	4.2 (3.4; 4.9)	0.90 ^b
Serum glucose (mg/dL)/(mmol/L)	145.5 (110.5; 188.7)/8.07 (6.13;10.47)	141.0 (103.0; 196.5)/7.83 (5.72;10.91)	149.5 (112.0; 187.3)/8.30 (6.22;10.40)	0.73 ^b
Time in intensive care unit (hrs)	23.5 (19.0; 24.0)	24 (19.5; 24.0)	22.5 (18.8; 24.0)	0.26 ^b
Type of diagnosis				
Brain pathology and surgery	23 (18.8%)	13 (20.6%)	10 (16.9%)	0.70 ^c
Thoracic pathology and surgery	22 (18.0%)	10 (15.9%)	12 (20.3%)	
Cardiac surgery	17 (13.9%)	11 (17.5%)	6 (10.2%)	
Abdominal surgery	41 (33.6%)	19 (30.1%)	22 (37.3%)	
Others	19 (15.6%)	10 (15.9%)	9 (15.2%)	
Total volume of infused fluids per weight (mL/kg/day)	61.7 (34.1; 85.1)	53.9 (30.0; 87.9)	64.9 (36.7; 84.5)	0.59 ^b
Patients with hypernatremia	3 (2.5%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	0.24 ^a

Categorical variables are described with a percentage (%) and continuous variables are described with a median (p25, p75).

^aFisher's exact test; ^bMann-Whitney U test; ^cPearson's chi-squared test.

Table 2. Characteristics of patients lost at the first control (6 hrs)

	Total	Hypotonic Group	Isotonic Group	<i>p</i>
No. patients randomized	122	63	59	
Percentage of loss				
Total	19 (15.6%)	11 (17.5%)	8 (13.6%)	0.63 ^b
Percentage of male patients	8 (42.1%)	5 (45.5%)	3 (37.5%)	1.00 ^b
Age (yrs)	2.0 (1.0; 6.0)	2.0 (0.7; 7.5)	2.0 (1.3; 3.0)	0.96 ^c
Weight ^a (kg)	15.6 ± 9.2	15.9 ± 11.5	15.3 ± 4.3	0.92 ^d
Type of diagnosis				
Brain pathology and surgery	1 (5.3%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0.55 ^c
Thoracic pathology and surgery	10 (52.6%)	6 (54.5%)	4 (50%)	
Cardiac surgery	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Abdominal surgery	2 (10.5%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	
Others	6 (31.6%)	2 (18.2%)	4 (50%)	

Categorical variables are described with a percentage (%) and continuous variables are described with a median (p25, p75), except for ^awhich is described with a mean ± SD.

^bFisher's exact test; ^cMann-Whitney's U test; ^dStudent's *t*-test; ^ePearson's chi-squared test.

Table 3. Characteristics of patients lost at the second control (24 hrs)

	Total	Hypotonic Group	Isotonic Group	<i>p</i>
No. patients randomized	122	63	59	
Percentage of loss				
Total	57 (46.7%)	29 (49.1%)	28 (47.5%)	0.72 ^a
Percentage of male patients	29 (50.8%)	13 (44.8%)	16 (57.1%)	0.57 ^a
Age (yrs)	3.0 (1.0; 9.8)	3.0 (1.0; 6.0)	3.0 (1.7; 10.0)	0.97 ^b
Weight (kg)	15.0 (10.0; 24.0)	15.0 (9.0; 21.0)	15.0 (11.3; 29.3)	0.67 ^b
Type of diagnosis				
Brain pathology and surgery	7 (12.3%)	5 (17.2%)	2 (7.1%)	0.68 ^c
Thoracic pathology and surgery	15 (26.3%)	8 (27.6%)	7 (25%)	
Cardiac surgery	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)	
Abdominal surgery	21 (36.8%)	10 (34.5%)	11 (39.3%)	
Others	13 (22.8%)	6 (20.7%)	7 (25%)	

Categorical variables are described with a percentage (%) and continuous variables are described with a median (p25, p75).

^aFisher's exact test; ^bMann-Whitney's U test; ^cPearson's chi-squared test.

Table 4. Results of the first control (6 hrs)

	Hypotonic Group	Isotonic Group	<i>p</i>
N	52	51	
Serum sodium (mEq/L)			
All ^a	136.4 ± 6.8	137.1 ± 3.7	0.52 ^d
Brain pathology and surgery	136.0 (133.0; 139.0)	137.0 (132.8; 138.8)	0.88 ^e
Thoracic pathology and surgery ^a	136 ± 6.9	136.9 ± 3.1	0.72 ^d
Extracorporeal surgery ^a	141.7 ± 5.5	143.0 ± 2.0	0.63 ^d
Abdominal surgery	134.0 (131.0; 136.5)	136.0 (133.0; 139.5)	0.03 ^e
Patients with hyponatremia			
All	20/63 (31.7%)	15/59 (25.4%)	0.53 ^f
Brain pathology and surgery	3/13 (23.1%)	2/10 (20%)	1.00 ^f
Thoracic pathology and surgery	2/10 (20%)	2/12 (16.7%)	1.00 ^f
Extracorporeal surgery	2/11 (18.2%)	0/6 (0%)	1.00 ^f
Abdominal surgery	9/19 (47.4%)	9/22 (40.9%)	0.75 ^f
Patients with moderate hyponatremia	4/63 (6.3%)	0/59 (0%)	0.12 ^f
Patients with severe hyponatremia	4/63 (6.3%)	0/59 (0%)	0.12 ^f
Serum potassium (mEq/L)	4.6 (3.7; 5.0)	4.2 (3.7; 5.0)	0.79 ^e
Serum glucose (mg/dL)/(mmol/L)	129.0 (114.5; 190.1)/7.16 (6.35;10.55)	132.5 (116.0; 164.3)/7.35 (6.44;9.12)	0.96 ^e
Creatinine (mg/dL)/(μmol/L)	0.3 (0.2; 0.5)/0.024 (0.018;0.040)	0.4 (0.3; 0.5)/0.032 (0.024;0.040)	0.27 ^e
Urine sodium (mEq/L)	75.7 (38.5; 150.3)	127.5 (70.8; 185.7)	0.04 ^e
Urine potassium (mEq/L)	49.0 (25.2; 86.2)	53.5 (31.8; 83.0)	0.33 ^e
Urine osmolarity ^b (mOsm/L)	500 (400; 1000)	800 (400; 1040)	0.02 ^d
Urine tonicity ^c (mmol/L)	144.4 ± 80.9	186.8 ± 86.8	0.03 ^d
Percentage of side effects to IV fluids (other than electrolyte abnormalities)	0/63 (0%)	0/59 (0%)	
Patients with hypertension	15/63 (23.8%)	14/59 (23.7%)	0.72 ^g
Patients with hypernatremia	4/63 (6.3%)	2/59 (3.3%)	0.68 ^f
Serum sodium in patients with hypernatremia ^a (mEq/L)	148.3 ± 1.3	148.0 ± 2.8	0.88 ^d

Categorical variables are described with a percentage (%) and continuous variables are described with a median (p25, p75), except for ^awhich is described with a mean ± SD; ^bEstimated from urine specific gravity; ^cSum of sodium and potassium in urine, in mEq/L; ^dStudent's *t* test; ^eMann-Whitney's U test; ^fFisher's exact test; ^gPearson's chi-squared test.

IV, intravenous; mg/dL, milligrams per deciliter; mEq/L, milliequivalents per liter; mOsm/L, milliosmols per liter; mmol/L, millimols per liter.

Table 5. Results at the second control (24 hrs)

	Hypotonic Group	Isotonic Group	<i>p</i>
N	23	23	
Serum sodium ^a (mEq/L)	136.2 ± 5.2	138.9 ± 3.6	0.02 ^b
Patients with hyponatremia	13/63 (20.6%)	3/59 (5.1%)	0.02 ^c
Patients with moderate hyponatremia	3/63 (4.8%)	0/59 (0%)	0.25 ^c
Patients with severe hyponatremia	0/63	0/59	
Number of secondary effects to IV fluids (other than electrolyte abnormalities)			
Total	0/63 (0%)	2/59 (3.4%)	0.50 ^f
Skin burns	0/63 (0%)	1/59 (1.7%)	
Hypoglycaemia (<60 mg/dL)	0/63 (0%)	1/59 (1.7%)	
Patients with hypertension	7/63 (11.1%)	7/59 (11.9%)	0.92 ^d
Patients with hypernatremia	1/63 (1.6%)	1/59 (1.7%)	1.00 ^e

Categorical variables are described with a percentage (%) and continuous variables are described with a median (p25, p75), except for ^awhich is described with a mean ± SD.

^bStudent's *t* test; ^cFisher's exact test; ^dPearson's chi-squared test.

IV, intravenous.

trols of the study. In the first control, no statistically significant differences between groups were found in sodium values and percentages of hyponatremia. However, if we divide the patients by the type of diagnosis we observed that, in the subgroup undergoing abdominal surgery, natremia levels were lower in the group receiving hypotonic fluids (134 mEq/L

compared to 136 mEq/L; *p* = 0.03). As to urine samples, sodium levels, osmolarity, and tonicity were higher in the isotonic group. No side effects directly related with intravenous fluid infusion were observed in any of the groups, other than electrolyte abnormalities. No differences in systolic and diastolic blood pressure values, or in the percentage of hyper-

natremia, were found between the two groups.

In the second control, patients included in the hypotonic group showed lower natremia values than those included in the isotonic group (136.2 ± 5.2 mEq/L compared with 138.9 ± 3.6 mEq/L; *p* = 0.02) and a higher percentage of hyponatremias (20.6% compared with 5.1%; *p* = 0.02) at 24 hrs. Figure 2 shows the box-plot graph comparing natremia values between the two groups. Regarding moderate hyponatremia, no patients in the isotonic group reported natremia values <130 mEq/L, as opposed to 4.8% of patients in the hypotonic group. This difference was not statistically significant (*p* = 0.25). In this control, no severe hyponatremias were observed in any of the two groups. In the isotonic group, one patient suffered a second-degree skin burn caused by an extravasation of the fluid infused and another one suffered an episode of hypoglycemia. No further side effects directly related with the infusion of intravenous fluids, other than electrolyte abnormalities, were reported. No statistically significant differences in the number of side effects were observed

between the two groups. No differences were observed in the number of hypernatremias or in blood pressure values between the two groups of the study.

Figures 3 and 4 show the Bayesian analysis performed to evaluate the probability of hyponatremia and hypernatremia in both groups. At 6 hrs following the initiation of intravenous fluid therapy, the probability of hyponatremia in the hypotonic group was

0.073, whereas in the isotonic group this probability was <0.001. The probability of hypernatremia at 6 hrs was <0.001 in both groups. At 24 hrs, the probability of hyponatremia in the hypotonic group increased to 0.089, whereas in the isotonic group this probability continued to be <0.001. In this control, the probability of hypernatremia in both groups was also <0.001.

DISCUSSION

This study demonstrates that the use of isotonic solutions as maintenance fluid therapy prevents iatrogenic hyponatremia in patients hospitalized in pediatrics intensive care unit. We have observed that after 24 hrs of infusion, patients receiving hypotonic fluids had lower natremia levels and a higher incidence of hyponatremia (number need to harm [confidence interval (CI) 95%] = 7[4; 25]). This result confirms the hypothesis suggested by Hoorn et al. (6) and confirmed in a recent meta-analysis (19) indicating that the administration of hypotonic fluids was the most relevant risk factor for iatrogenic hyponatremia in pediatrics. Neville et al. (20) have also verified, in a randomized trial, that the use of isotonic fluids for rehydration prevents iatrogenic hyponatremia in pediatric patients with acute gastroenteritis. Other two clinical studies on postsurgical pediatric patients, one randomized (21) and another one nonrandomized (11), have also been published. In these studies, a significant reduction of natremia in children receiving hypotonic fluids was also reported.

No significant difference was found in natremia or the percentage of hypo-

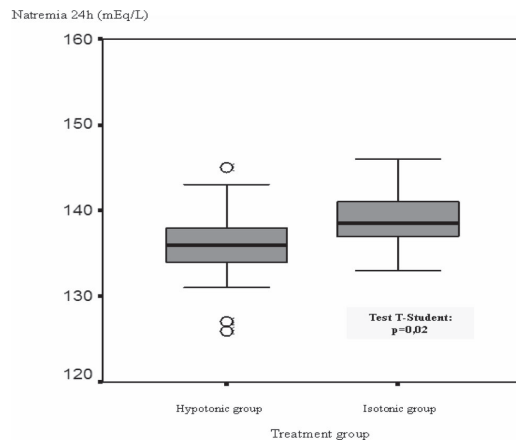
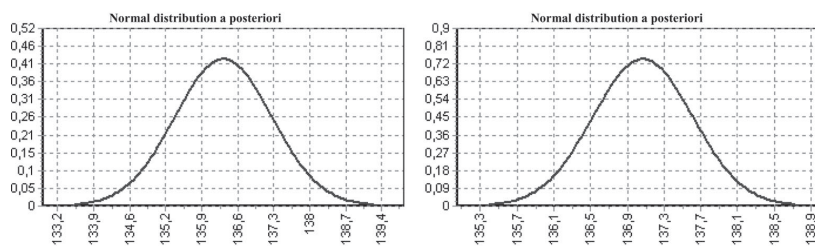


Figure 2. Box-plot graph comparing natremia values in both groups at 24 hours.

Hypotonic group		Isotonic group	
Sample data	Value	Sample data	Value
Mean	136,36	Mean	137,06
Standard deviation	6,76	Standard deviation	3,73
Sample size	52	Sample size	51
A priori distribution: Uniform		A priori distribution: Uniform	
Normal distribution a posteriori	Value	Normal distribution a posteriori	Value
Mean	136,36	Mean	137,06
Standard deviation	0,94	Standard deviation	0,54



$\Pr([Na^+] < 135 \text{ mEq/L}) = 0'073$
 $\Pr([Na^+] > 145 \text{ mEq/L}) = 0'000$

$\Pr([Na^+] < 135 \text{ mEq/L}) = 0'000$
 $\Pr([Na^+] > 145 \text{ mEq/L}) = 0'000$

$\Pr([Na^+] < 135 \text{ mEq/L})$: hyponatremia probability; $\Pr([Na^+] > 145 \text{ mEq/L})$: hypernatremia probability.

Figure 3. Study using Bayesian statistics to assess the risk of hyponatremia and hypernatremia at first control (6 hours).

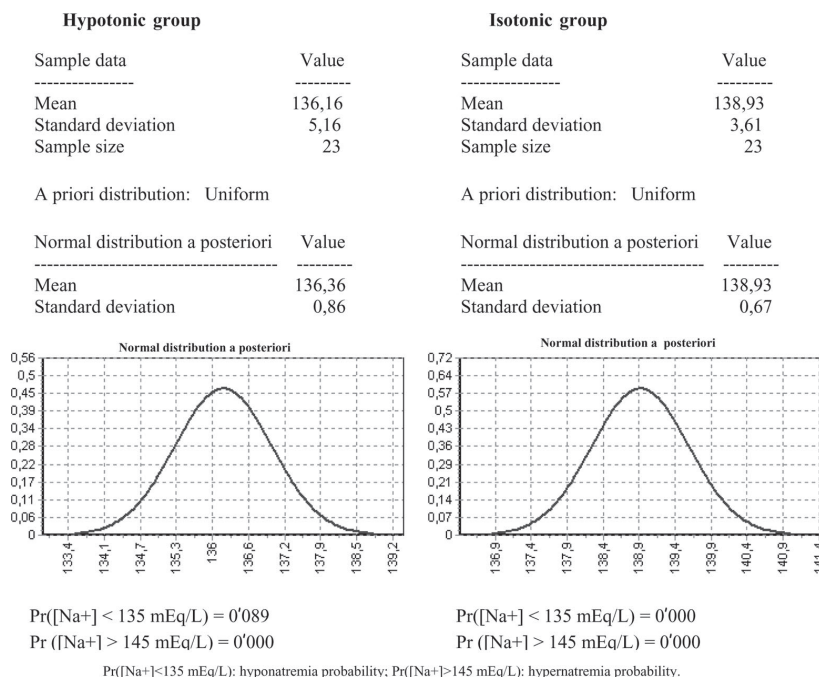


Figure 4. Study using Bayesian statistics to access the risk of hyponatremia and hypernatremia at second control (24 hours).

natremia between both groups at 6 hrs following the initiation of the infusion. Nevertheless, the Bayesian analysis indicated that the risk of hyponatremia in patients receiving hypotonic fluids was 0.073 at 6 hrs and 0.089 at 24 hrs. In patients receiving isotonic fluids, this risk remained below 0.001 in both controls, thus suggesting that the hyponatremic effect of hypotonic fluids accumulates depending on the duration of the infusion.

When studying the subgroups per diagnosis, we observed that natremia levels at 6 hrs were already lower in patients undergoing abdominal surgery and receiving hypotonic fluids. This finding may be biased by the formulation of the fluids infused during surgery, but such information was not collected in our study. The randomized design of our study tried to avoid this confusion and, therefore, abdominal surgery may act as an accelerating factor of the hyponatremic effect of hypotonic fluids, a hypothesis that should be confirmed in future studies.

Iatrogenic hyponatremia increased morbidity and mortality of hospitalized patients (7–10). Twenty percent (CI 95% = 10%–30%) of patients treated with hy-

potonic fluids at the time of hospital admission suffered from some degree of intravenous fluid-induced hyponatremia, an incidence that was similar to that reported in observational studies (6, 7). Our clinical trial demonstrates that this risk may be prevented with the use of isotonic solutions in pediatric patients requiring maintenance fluid therapy. Hoorn et al. (6) recommend the use of isotonic fluids exclusively in patients with sodium levels below 138 mEq/L or undergoing surgery. Our data show that this recommendation may also be applied to all patients with the same characteristics than the population included in this study, because natremia values at the beginning of the study were between 130 and 150 mEq/L and patients had different medical and surgical pathologies.

In a retrospective review of 24,412 patients, Arieff et al. (7) calculated that the incidence of deaths among patients with iatrogenic hyponatremia was 8.4% (CI 95% = 1.85%–15.01%), and 1 of 12–54 patients with hospital-acquired hyponatremia would die, thus showing the clinical relevance of hypotonic fluid-induced disturbances.

Traditional guidelines and recommendations published 50 yrs ago (1) and later confirmed (14) are based on the oral administration received by lactating children and their urine sodium concentrations. This does not take into account the capacity of the digestive tract to act as a functional barrier and to actively take from its lumen the received elements depending on the body's requirements (22). When we administer fluids intravenously, i.e., nonphysiologically, all the infused elements directly pass to the intravascular space where a delicate tonicity balance determines the intravascular and extravascular spaces. To not disturb this balance, we should think that the amount of sodium administered per kilogram weight is not as relevant as the concentration per liter of volume infused, and that this should be the physiologic concentration of sodium in the extracellular space.

It has been suggested that the use of isotonic fluids could theoretically entail risks (23). The percentage of hypernatremia was not different between both groups either at 6 hrs or at 24 hrs. The Bayesian analysis of the two cohorts indicate that the probability of hypernatremia with any of the fluids assessed was

<0.001 during the study. The percentage of phlebitis and hypertension was not different between the two groups in any study control. Therefore, the supposed risks of isotonic solutions do not seem real in practice and should not affect the decision of using them.

Our recommendation is to use isotonic fluids as maintenance liquids from the beginning of fluid therapy in all patients who do not have important free water loss through the urine (diabetes insipidus) or previous plasma sodium abnormalities. It is also important to stress that no side effects because of the infusion of these fluids have been reported, either in pediatric or in adult patients. Our results support the recommendation by Holliday et al. (23) suggesting that isotonic fluids should be used for 6–12 hours in patients undergoing surgery to restore volemia and reduce the amount of antidiuretic hormone. However, they do not support the recommendation of changing isotonic fluids for hypotonic fluids after 12 hrs to avoid hypernatremia. The probability of inducing hypernatremia with the isotonic drip is very low (and the same as with the hypotonic drip), and replacing it with the hypotonic drip would increase the risk of hyponatremia. The main factor of iatrogenic hyponatremia is the maintenance of hypotonic fluids for >6 hrs of fluid therapy and, thus the protective effect of isotonic liquids is only found in long-term treatments. In addition, this type of fluids should be administered from the beginning in patients undergoing abdominal surgery, taking into account their higher tendency toward decreasing natremia.

The literature based on Stewart's acid-base approach predicts that the use of fluids with the same concentration of chloride and sodium ions induces metabolic acidosis (24). Two clinical trials (25, 26) have demonstrated that this prediction comes true in humans. In our study, we have not been able to assess the effects of the recommended regime of fluid therapy on pH, because the protocol did not include the routine measurement of blood pH. Although our results support the use of isonatremic maintenance fluids, it still has to be determined whether it would be more advisable to use fluids with more sodium than chloride (26).

The main limitation of this study is the relevant number of patients who withdrew from the study. This may be justified by the high number of patients not requiring fluid therapy for more than

a few hours at our unit. Ethical reasons did not allow us to extend the hours of intravenous infusion, so we studied the losses to ensure that they had been distributed homogeneously between the two groups. No significant differences were found in any of the two controls. The intention-to-treat analysis and the homogeneity of the patients who withdrew from the study do not compromise the veracity of the results. Another source of bias is the fact that the study was not blinded, but blinding it would have increased too much the complexity of our study. Also, heterogeneity regarding the control therapy represents a study limitation, but we wanted to compare isotonic fluids with the standard practice used in our institution (2–4 mmol/kg/day, following Holliday's recommendations [1]).

In conclusion, this study demonstrates that isotonic fluids prevent iatrogenic hyponatremia without inducing a higher incidence of side effects. Therefore, these would be the maintenance fluids that should be selected for patients with no excessive and continuous loss of free water or previous plasma sodium abnormalities. The traditional recommendation by Holliday and Segar (1) should be reconsidered, and the amount of sodium administered with regards to the volume of the infusion and not per kilogram of weight of the children should be assessed. Furthermore, the higher risk of hyponatremia in patients undergoing abdominal surgery and receiving hypotonic solutions should be confirmed, and the isonatremic dilution to be used to minimize the risk of hyperchloremic acidosis should be determined.

REFERENCES

1. Holliday MA, Segar WE: The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19:823–832
2. Powell KR, Sugarman LJ, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990; 117: 515–522
3. Neville KA, Verge ChF, O'Meara MW, et al: High antidiuretic hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics* 2005; 116:1402–1407
4. Thomas TH, Morgan DB: Post-surgical hyponatremia: The role of intravenous fluids and arginine vasopressin. *Br J Surg* 1979; 66:540–542
5. Moritz ML, Ayus JC: Prevention of hospital-acquired hyponatremia: A case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003; 111:227–230
6. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al: Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: An observational study. *Pediatrics* 2004; 113: 1279–1284
7. Arief AI, Ayus JC, Fraser CL: Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992; 304:1218–1222
8. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D: Lesson of the week: Acute hyponatremia in children admitted to hospital. *BMJ* 2001; 322: 780–782
9. Hanna S, Tibby SM, Durward A, et al: Incidence of hyponatremia and hyponatremic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 430–434
10. Playfor S: Fatal iatrogenic hyponatremia. *Arch Dis Child* 2003; 88:646–647
11. Brazel PW, McPhee IB: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in postoperative scoliosis patients: The role of fluid management. *Spine* 1996; 21:727
12. Duke T, Molyneux EM: Intravenous fluids for seriously ill children: Time to reconsider. *Lancet* 2003; 362:1320–1323
13. Taylor D, Durward A: Pouring salt on trouble waters. *Arch Dis Child* 2004; 89:411–414
14. Chesney RW: The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1998; 102(1 Pt 2):399–400
15. Moritz M, Ayus JC: Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1687–1700
16. Kher KK, Makker SP: Clinical Pediatric Nephrology. Washington, DC, McGraw-Hill, 1992, p 28
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555–576
18. Furberg CD, Friedman LM, Demets DL: Fundamentals of Clinical Trials. Third Edition. New York: Springer, 1998
19. Choong K, Kho MF, Menon K, et al: Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: A systematic review. *Arch Dis Child* 2006; 91:828–835
20. Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, et al: Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 2006; 91:226–232
21. Dagli G, Orhan ME, Kurt E: The effects of different hydration fluids used in pediatric anaesthesia on blood glucose, electrolytes, and cardiovascular stability. *GATA Bulleni* 1997; 39:146–152
22. Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical

- Physiology. Ninth Edition. McGraw-Hill, 1997, pp 909–910
23. Holliday MA, Friedman AL, Segar WE, et al: Acute hospital induced hyponatremia in children: A physiologic approach. *J Pediatr* 2004; 145:7
24. Corey HE: Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777–787
25. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, et al: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265–1270
26. McFarlane C, Lee A: A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intraoperative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994; 49:779–781

Sodium Concentration in Rehydration Fluids for Children with Ketoacidotic Diabetes: Effect on Serum Sodium Concentration

JUAN DIEGO TOLEDO, MD, VICENTE MODESTO, MD, MAGDALENA PEINADOR, MD, PABLO ÁLVAREZ, MD, JOSÉ LUIS LÓPEZ-PRATS, MD, RAMÓN SANCHIS, MD, AND MÁXIMO VENTO, MD, PHD

Objectives To analyze in a retrospective cohort if sodium concentration in the rehydration fluids influence natremia in children with diabetic ketoacidosis (DKA).

Study design Consecutive episodes of diabetic ketoacidosis admitted in a tertiary care referral center from 2000 to 2005. Rehydration was programmed for 48 hours with a 2-bag system. Initial rehydration was performed with isotonic fluids and thereafter with variable tonicity. Analysis of the influence of the different factors on natremia was performed with a multivariate linear regression analysis.

Results Forty-two episodes of DKA were reviewed. Increased sodium content in rehydration fluids behaved as an independent variable, causing a positive tendency of natremia ($P < .008$).

Conclusions Sodium concentration in the rehydration fluids behaves as an independent factor that influences positively the trend of the serum concentration of sodium during DKA rehydration. We propose the use of isotonic solutions for rehydration in diabetic ketoacidosis. (*J Pediatr* 2009;154:895-900)

Brain edema is the most serious complication of childhood diabetic ketoacidosis (DKA), with mortality rates ranging from 21% to 50%. The incidence of symptomatic brain edema per episode of childhood DKA is approximately 1%, with mortality rates ranging from 21% to 50%.¹⁻⁵ Recent magnetic resonance imaging studies reveal that subclinical brain edema is more frequent (>50%) than previously described.⁶ Evidence-based clinical scores for DKA that allow for early detection and treatment have been developed.⁷ A nonsymptomatic ("window") period of 4 to 12 hours after the initiation of the DKA treatment may precede the appearance of overt clinical symptoms.⁸

Osmotic activity of particles in brain cells have been identified during consistent hyperglycemia preventing cellular dehydration.⁹ As glycemia rapidly diminishes with onset of treatment, osmolytes remain within the brain cells causing an osmotic gradient that drives water from the extracellular compartment into the cytoplasm, causing intracellular swelling.⁹ This is due to the fact that osmolytes are eliminated from within the cell through osmolyte channels at a slow rate; therefore water flux may be an issue of timing and cell membrane osmolyte channel concentration, rather than just an issue of osmotic gradient. If this is correct, a therapeutic approach consisting of a slow reduction in glycemia concomitant with a positive tendency of natremia would avoid a brisk descent of plasmatic osmolality, thus protecting from brain edema.^{4,10-13}

A second mechanism that has been recently proposed to explaining brain edema formation is the so-called vasogenic mechanism caused by cerebral ischemia during DKA.¹⁴ Thus secondary dehydration, acidosis, hypocapnia,¹⁵ or the use of bicarbonate^{14,15} has been implicated in the development of brain edema. Under these circumstances there would be a loss in the capacity of cerebral autoregulation with alteration of the cotransporters of $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ and subsequent edema.^{16,17} Experimental magnetic resonance imaging studies in rat models^{17,18} and clinical studies in children^{19,20} suggest that knowing the pathophysiological mechanism explaining onset of brain edema could be of foremost importance. In experimental and clinical research, the role of oxygen free radicals has been underscored as a relevant agent in the cause of diabetes type 1 complications.²¹ In an experimental model, as well as in diabetic children, we have found oxidation of blood glutathione and an increase in plasma lipoperoxide levels. Peroxide production is not increased in mitochondria; however, xanthine oxidase activity, a superoxide-generating enzyme is increased in liver and plasma of diabetic animals.²²

From the Pediatric Intensive Care Unit (J.T., V.M., P.A., J.L., R.S.), Department of Pediatrics (M.P.), and the Neonatal Research Unit, Division of Neonatology (M.V.), Children's Hospital La Fe, Valencia, Spain.

The authors declare no conflicts of interest. Submitted for publication Sep 1, 2008; last revision received Nov 14, 2008; accepted Dec 23, 2008.

Reprint requests: Máximo Vento, PhD, MD, Neonatal Research Unit, Division of Neonatology, Children's Hospital La Fe, Avenida de Campanar, 21, E46009 Valencia, Spain. E-mail: maximo.vento@uv.es or maximovento@telefonica.net.

0022-3476/\$ - see front matter

Copyright © 2009 Mosby Inc. All rights reserved.

10.1016/j.jpeds.2008.12.042

DKA Diabetic ketoacidosis PICU Pediatric intensive care unit

Of note is that the administration to diabetic children of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, decreases hemoglobin glycation, glutathione oxidation, and lipid peroxidation.²²

A combination of both mechanisms (osmotic and vasogenic) could explain bimodal behavior of brain edema.⁷ Thus the vasogenic mechanism could explain early clinical symptoms with specific radiologic manifestations; however, late-onset brain edema seems to be more related to variations in plasma osmolality and therefore with fluid management.⁸ However, because modifications in the fluid therapy protocols were not introduced until 2004, the persistent incidence of brain edema in the last 20 years does not reflect recent changes in the fluid therapy.²³

The aim of our study has been to evaluate whether the use of rehydration solutions with higher sodium content during treatment of childhood DKA would positively influence natremia, thus possibly reducing the incidence and severity of brain edema. Interestingly, recent studies^{15,24} have revealed that a positive tendency of natremia during rehydration protects against development of brain edema during treatment of DKA. However, there is still no evidence correlating sodium concentration in the rehydration fluids with the tendency of natremia during rehydration.^{1,23}

METHODS

Study Design and Inclusion Criteria

This is a retrospective cohort study, with consecutive sampling of DKA episodes admitted in the pediatric intensive care unit (PICU) of a tertiary care referral center (University Hospital La Fe) from 2000 to 2005. Enrolled children fulfilled the following inclusion criteria: age 0 to 14 years; admission to the PICU in the period January 2000 to December 2005 and biochemical criteria of DKA¹ (glycemia >300 mg/dL [16.7 mmol/L], venous pH < 7.25 or plasma bicarbonate < 15 mmol/L, and positive [+] ketonuria). To ensure sample homogeneity, patients transferred from other centers or partially treated were excluded. The present study was approved by the Ethical and Research Committees of University Hospital La Fe.

Patient Management Protocol

TWO-BAG SYSTEM. The rehydration protocol used a 2-bag system (Figure 1) as described in the literature.²⁵⁻²⁷

INSULIN AND DEXTROSE. Insulin was administered by continuous infusion. Initial insulin was administered at a rate of 0.1 IU/kg/h. As soon as glycemia was <250 mg/dL (14.3 mmol/L), insulin rate was reduced to 0.07 IU/kg/h, except when acidosis persisted, and simultaneously an infusion of 5% dextrose was initiated (Figure 1). Thereafter, strength of dextrose infusion was changed according to the necessities of the patient (Figure 1), always trying to avoid descent of glycemia faster than >5.5 mmol/L/h, which would have caused a rapid decrease of plasma osmolality.

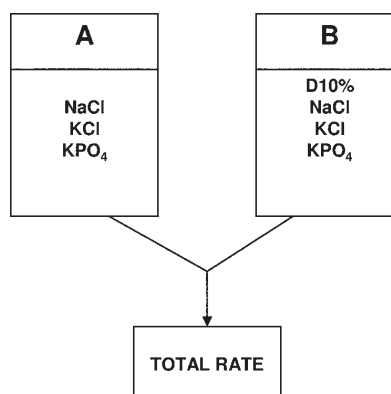


Figure 1. Scheme of the “2-bag system” for treatment of diabetic ketoacidosis. The strength of the dextrose infusion is achieved adjusting rhythm of both perfusates at different stages of rehydration (modified from Grimberg et al with permission. *J Pediatr* 1999;134:376-8).

VOLUME. Volume deficit, when a recent reliable weight of the patient was not available, was estimated on the basis of the physical assessment and laboratory results of the patient.²⁷ Fluids used in the initial resuscitation were subtracted from the total volume, and the infusion rate was calculated for 48 hours. Maintenance fluids were calculated according to Holiday’s formula²⁸ (briefly, for the first 10 kg of body weight 100 mL/kg of fluid were added; for the next 10 kg, 50 mL/kg, and for the rest of the body weight 20 mL/kg for each additional kg).

Inadvertent losses caused by fever or hyperventilation were taken into consideration, although no for the initial programming of the rehydration fluids. Urinary losses were not replaced.

SODIUM. Initial rehydration was performed with isotonic solutions. When glycemia was <250 mg/dL (14.3 mmol/L) intravenous fluids were switched to dextrose and solutions containing [Na⁺] ranging from 60 to 160 mEq/L (median: 151 mEq/L [CI 95%: 71-153]) following the physician in charge criteria. We pursued in our protocol to achieve an increase of 1 to 2 mEq/L in natremia for every descent of 100 mg/dL (5.55 mmol/L) in glycemia. The only source of sodium used in our study was sodium chloride. During rehydration potassium concentration in the fluids was 40mEq/L. In addition, rehydration solutions did not contain bases.

Sampling for blood gases and electrolytes was performed in arterialized blood after digital puncture following a standardized protocol. Sample processing was performed at the bedside with an automatic analyzer (ABL 735; Radiometer, Copenhagen, Denmark).

Retrieval of Case Records and Variables Recorded

With the hospital’s computerized database all patients’ histories under the headings: ketoacidosis, brain edema, and diabetes mellitus were retrieved. Data coming from the same

Table I. General characteristics of the population, analytical values at admission and at discharge from the PICU, and main outcomes

	Mean	95% CI
Sex (% males)	47.6	31.3-63.9
Age (years)	11.5*	[2.4; 14.6]†
Initiation (%)	33.3	17.9-48.8
Values at admission		
pH	7.14*	[6.96; 7.22]†
PCO ₂ (mm Hg)	21.8	19.6-24.1
CO ₃ H ⁻ (mEq/L)	7.4	6.4-8.3
Glycemia (mmol/L)	25.8	23.5-28.1
Natremia (mEq/L)	135	133.9-136.1
Effective osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	295	286.8-303.2
Potassium (mEq/L)	5.1	4.2-6
Chloride (mg/dL)	107.6	100.2-115
Urea (mg/dL)	38.6	32.8-44.4
Creatinine (mg/dL)	0.96	0.85-1.07
Treatment factors		
Sodium of ideal solution (mEq/L)	151*	[71; 153]
Rehydration volume/weight (mL/kg)	69.2	57.9-80.6
Values at discharge		
pH	7.36	7.35-7.37
CO ₃ H ⁻ (mEq/L)	16.8*	[15.1; 20.8]†
Glycemia (mg/dL)	180*	[120; 314]†
Natremia (mEq/L)	141	139.3-142.6
Effective osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	292.8	283.1-302.5
Potassium (mEq/L)	4.3	3.6-5
Chloride (mg/dL)	113.9	107.7-120.1
Main outcomes		
Duration of acidosis (hours)	13*	[10.8; 15.2]
Length of stay in PICU (hours)	21.5*	[14.3; 46.4]†
Dead (%)	0	—

*Median.

†[p10;p90].

patient in different DKA episodes were stored separately. From the records of each DKA episode demographic, clinical, laboratory and therapeutic data were obtained (Table I).

A “neurologic episode” was defined as headache, alteration of consciousness, altered pupil size or reactivity, bradycardia and hypertension, or death not attributable to other causes. Neurologic episodes before or during treatment were considered different.

Characterization of Rehydration Regime

Time of permanence of each DKA in the PICU was divided in hours, and hourly natremia was obtained. To characterize rehydration regime in each patient 2 calculated variables were used. “Sodium of the ideal solution” was defined as the sodium concentration of a hypothetical solution resulting from the admixture of all the solutions used during rehydration phase. Knowing the volumes and concentrations of sodium of these fluids, we could calculate the total amount of sodium infused. Dividing this value by the total volume administered to the patient the sodium of the ideal solution was calculated. In addition, “accumulated volume” was de-

Table II. Description of the neurologic events before and during treatment in the PICU and principal neurologic outcomes

	%	N
Neurologic symptoms before treatment	23.8	10
Headache	9.5	4
Level of conscience	14.3	6
Pupillary reflex or symmetry	—	—
Hypertension or bradycardia	—	—
Neurologic symptoms during treatment	7.1	3
Headache	4.7	2
Level of conscience	2.4	1
Pupil's reflex or symmetry alteration	—	—
Hypertension and/or bradycardia	—	—
Mannitol treatment	0	0
Principal neurologic outcomes	0	0
Neurologic sequelae	—	—
Death	—	—

finned as the total volume infused to the patient from admission until a specific hour. Dividing each one of these values by the body weight, we will obtain the “accumulated volume/weight” value for a specific hour, which gives relevant information to characterize rehydration. Infusion rate was calculated adding to the maintenance fluid the volume deficit calculated for 48-hour rehydration (see full description in Patient Management protocol section). To analyze “duration of acidosis” and its influence on sodium concentration in the rehydration fluids, we defined it as “hours since admission in non compensated acidosis,” that is with a pH < 7.35 (as previously shown), and to simplify calculations, we only took as reference for acidosis the pH value.¹² We defined “hypernatremia” as $[Na^+]_p \geq 150$ mEq/L in any sodium measured in each episode because this is the sodium concentration that may trigger a neurologic episode. To continuously control tonicity we calculated “effective osmolality” (mOsm/kg H₂O) for each determination of blood gases performing the following calculation: $E_{osm} = 2 \times [Na^+] \text{ mEq/L} + [\text{Glucose}] \text{ mmol/L}$.

Data Processing and Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SPSS 15.0 version (SPSS, Chicago, Illinois). The independent influence of each of the different factors included in the treatment was analyzed with a multivariate linear regression model. The influence of the variables on the duration of acidosis was studied with Cox's multivariate regression model and to study the induction of “hypernatremia” a model of multivariate logistic regression was adjusted. Signification limit was defined as $P < .05$.

RESULTS

A total of 42 childhood DKA episodes were studied (Table I). Neurologic episodes are shown in Table II. At discharge from the hospital, none of the patients enrolled in

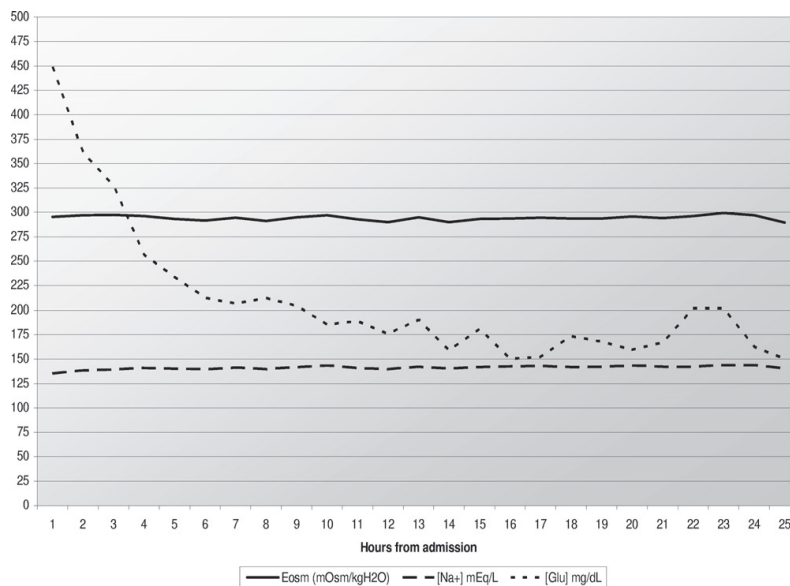


Figure 2. Graph representing evolution of the mean for Eosm (mOsm/kg H₂O), [Na⁺] mEq/L (measured sodium) and [Glu] mg/dL (glucose) in our patients.

this study had the diagnosis of brain edema reflected in their medical record. None of our patients received specific therapy for brain edema or had neurologic sequelae after the DKA episode. However, although in all cases the neurologic symptoms were described as being subtle (eg, mild headache or obtunded), taking into consideration present guidelines aiming at an early diagnosis of DKA-associated brain edema,⁷ some of our patients could be defined as having had slight or mild brain edema. The limited number of patients in this study rested value to the statistical analysis of the risk factors leading to neurologic events. The course of glycemia, natremia, and effective osmolality in our series is depicted in Figure 2.

Factors Influencing Natremia

In our model ($R^2 = 0.24$; $F = 23.4$; $P = .000$), sodium concentration in the rehydration solutions acts as an independent factor ($P \leq .008$) causing a positive tendency toward natremia (Table III).

Mean hourly natremia can be calculated with the formula:

$$\begin{aligned}
 \text{Natremia (mEq/L)} &= 133.9 + 0.03 (\text{Ideal sodium solution}) \\
 &+ 1.22 (\text{hour of admission}) \\
 &- 0.265 (\text{accumulated volume/Kg}) \\
 &- 0.008 (\text{ideal sodium solution} \times \text{hour}) \\
 &+ 0.003 (\text{ideal sodium solution} \\
 &\times \text{accumulated volume/Kg}) \\
 &- 0.002 (\text{hour} \times \text{accumulated volume/Kg})
 \end{aligned}$$

Table III. Multivariate linear regression model analyzing the influence on natremia (dependent variable) of different factors included in the treatment (sodium of ideal solution, hours after admission, and accumulated volume/weight)

Variables	B	P	95% CI	
			Lower	Upper
Constant	133.89	.000	130.78	137.01
Sodium of ideal solution (mEq/L)	0.03	.008	0.01	0.05
Hours after admission	1.22	.000	0.81	1.62
Accumulated volume /weight (cc/kg)	-0.26	.000	-0.39	-0.15
Interaction 1*	-0.008	.000	-0.01	-0.005
Interaction 2**	0.003	.000	0.002	0.004
Interaction 3***	-0.003	.001	-0.004	-0.001

Only statistically significant interactions are shown.

*Natremia vs sodium ideal solution; **Natremia vs hours after admission; ***Natremia vs accumulated volume/length.

For example, for a patient weighing 20 kg in the eighth hour of rehydration, and who has received, up to this moment according to his basal metabolism, needs +5% dehydration to recover in 48 hours. If a solution containing [Na⁺] = 70 mEq/L is used, the model predicts a natremia of 137.9 mEq/L. If a solution containing [Na⁺] = 150 mEq/L is used, the model predicts a natremia of 142.2 mEq/L.

Factors Influencing Duration of Acidosis

Median duration of noncompensated acidosis (pH < 7.35) was of 13 hours (CI 95% = 10.8 to 15.2). For the Cox

Table IV. Influence of different factors on duration of acidosis (pH <7.35) at admission with the Cox multivariate regression model

Variable	B	P	Exp (B)	Confidence interval 95% Exp (B)	
				Lower	Upper
pH at admission	8.41	.005	4496.59	12.83	15 761.30
P50 [Cl ⁻] [*]	0.03	.485	1.03	0.94	1.14
Sodium of ideal solution	0.004	.618	0.99	0.98	1.01

^{*}The p50 of [Cl⁻] for each episode.

model (Table IV) neither chloride concentration (p50 of [Cl⁻]_p for each episode) nor sodium of the ideal solution significantly modified risk factors.

Cause of Hypernatremia

A logistic regression model shows that sodium concentration in the ideal solution did not significantly influence the causation of hypernatremia.

DISCUSSION

Positive tendency of natremia during rehydration has been associated with a favorable outcome and less incidence of brain edema.^{15,24,29} Thus in a multivariate model in children with DKA,¹⁵ positive tendency of sodium during rehydration behaved as an independent protecting factor against brain edema (RR [CI 95%] = 0.6 [0.4-0.9]; $P \leq .01$). However, there is still insufficient evidence correlating the sodium concentration in the re-hydration solutions with the tendency of natremia during treatment.^{1,23} The European Society for Paediatric Endocrinology has taken all this information into account when elaborating its 2004 guidelines.¹ Moreover, this information has also been considered by other more recent international consensus recommendations.^{3,30} First, 0.9% sodium saline ([Na⁺] = 154 mEq/L) has been considered the most suitable parenteral solution to initiate rehydration for the first 1 hour or 4 hours depending on different authors, and thereafter switching to a lower tonicity solution ($\geq 0.45\%$ saline solution; [Na⁺] ≥ 77 mEq/L) to complete rehydration.^{1-3,31} Our model suggests that the amount of sodium in the rehydration fluids is a relevant and independent factor that favors the acquisition of a positive tendency of natremia (Table III). The direct consequence is that by modifying the sodium content of the rehydration solutions we can influence the tendency of natremia, thus decreasing the risk to developing brain edema. Hence, as shown in the sample case, our model predicts higher natremia with an isotonic perfusate during rehydration than that achieved with a perfusate with sodium content in a lower range as recommended by international guidelines.^{1,3,30} In this regard, the coexistence of renal sodium loss mechanisms that may hinder our goal of a positive tendency of natremia must be taken into account, resulting in osmotic diuresis caused by glycosuria, or sodium

loss associated with ketone bodies or caused by increased secretion of antidiuretic hormone.³²

Our model also suggests that the variable “hours after admission” acts as an independent factor increasing natremia. This is an expected result because both sodium loss associated with elimination of ketone bodies and osmotic diuresis associated with glycosuria both diminish along with treatment. On the contrary, as rehydration progresses, according to our model, “accumulated volume/weight” acts in a negative way on sodium’s tendency. Hence, the use of large volumes, especially if they are hypotonic, has been correlated with greater risk of brain edema.^{5,29,33}

Another important aspect is the correlation between sodium administration and time needed to normalize acidosis. Several studies suggest that the use of fluids with higher sodium content would more rapidly correct acidosis.¹² Conversely, it has also been suggested that the use of elevated volumes of saline solution (0.9% sodium content) could be associated with development of hyperchloremic acidosis.³⁴ With Stewart’s model it has been determined that hyperchloremia is the predominant component of acidosis after 12 hours of treatment because of the preference of the kidney to excrete ketone bodies instead of chloride.^{34,35} Notwithstanding, clinical relevance of hyperchloremic acidosis is uncertain.³¹

In our model, only the initial pH seems to predict the duration of acidosis, and neither sodium concentration in the parenteral solution nor plasma chloride has a statistically significant correlation (p50 of each episode). Because this was not our primary objective and the number of patients was limited, no definitive conclusions can be extracted.

Finally, an important concern regarding the use of isotonic perfusate for rehydration is the risk of triggering hypernatremia. However, several studies have attributed a brain-protective effect to moderate hypernatremia with plasma sodium (range 150 to 160 mEq/L).²⁴ Although this was not a primary objective of this study, we analyzed sodium concentration in the ideal solution as a risk factor independently for hypernatremia ([Na⁺]_p ≥ 150 mEq/L). Analysis of adjusted multivariate logistic regression model did not find any statistically significant differences in any of the factors.

In addition, it should be underscored that there is an increasing tendency to use isotonic perfusates in hospitalized patients to avoid the risk of iatrogenic hyponatremia.^{36,37} Hence, in a randomized double-blinded study performed in our PICU, including patients without DKA, that compared isotonic versus hypotonic maintenance perfusates, it was concluded that there was a lower risk of inducing iatrogenic hyponatremia with isotonic solutions, although there was no significantly greater risk of causing hypernatremia.³⁷ From our results, and in agreement with recent prospective studies, it may be deduced that the use of physiological perfusates in the management of fluid replacement therapy tends to diminish neurologic morbidity rates.^{4,38}

We are greatly indebted to Ramón Sanchis, MD, and Emilio Ibiza, MD, Children’s Hospital La Fe, Valencia, Spain, for their

assistance in preparing the manuscript, and Irma Fiordalisi, MD, and Glenn D. Harris, MD, Brody School of Medicine at East Carolina University, North Carolina, for their inestimable help in reviewing and editing this manuscript.

REFERENCES

1. Dunger DB, Sperling M, Acerini C, Bohn D, Daneman D, Danne T, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;113:133-40.
2. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents (a consensus statement from American Diabetes Association). *Diabetes Care* 2006;29:1150-9.
3. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007;8:28-42.
4. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral edema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85:16-22.
5. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999;21:721-7.
6. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006;7:75-80.
7. Muir AB, Quising RG, Yang MCK, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2004;27:1541-6.
8. Carlotti A, Bohn D, Halperin ML. Importance of timing of risk factors for cerebral edema during therapy for diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2003;88:170-3.
9. Silver SM, Clark EC, Schroeder EM, Sterns RH. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int* 1997;51:1237-44.
10. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, MacCaslin I, Nelson D, Trainor J, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002;141:793-7.
11. Azzopardi J, Gatt A, Zammit A, Alberti G. Lack of evidence of cerebral edema in adults treated for diabetic ketoacidosis with fluids of different tonicity. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:87-92.
12. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001;108:735-40.
13. Bello F, Sotos J. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990;336:64.
14. Rose KL, Pin CL, Wang R, Fraser DD. Combined insulin and bicarbonate therapy elicits cerebral edema in a juvenile mouse model of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res* 2007;61:301-6.
15. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001;344:264-9.
16. Roberts JS, Vavilala MS, Schenkman KA, Shaw D, Martin LD, Lam AM. Cerebral hyperemia and impaired cerebral autoregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. *Crit Care Med* 2006;34:2217-23.
17. Yuen N, Anderson SE, Glaser N, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2008 Jul 15 [Epub ahead of print].
18. Lam TI, Anderson SE, Glaser N, O'Donnell ME. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2005;54:510-6.
19. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Rewers A, Strain J, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr* 2008 Jun 25 [Epub ahead of print].
20. Glaser N, Wootton-Gorges S, Maron J. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004;145:164-71.
21. Baynes J. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12.
22. Desco MC, Asensi M, Márquez R, Martínez-Valls J, Vento M, Pallardó FV, Sastre J, Viña J. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1118-24.
23. Brown TB. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? *Emerg Med J* 2004;21:141-4.
24. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2007;150:467-73.
25. Grimberg A, Cerri R, Satin-Smith M. The "two bag system" for variable intravenous dextrose and fluid administration: Benefits in diabetic ketoacidosis management. *J Pediatr* 1999;134:376-8.
26. Poirier M, Greer D, Satin-Smith M. A prospective study of the "two bag system" in diabetic ketoacidosis management. *Clin Pediatr* 2004;43:809-13.
27. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich L, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990;117:22-31.
28. Holliday MA, Segard WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32.
29. Harris GD, Fiordalisi I, Yu Ch. Maintaining normal intracranial pressure in a rabbit model during treatment of severe diabetic ketoacidemia. *Life Sci* 1996;59:1695-72.
30. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008;10:209-15.
31. Taylor D, Durward A, Tibby SM, Holton F, Johnstone IC, Murdoch IA. The influence of hyperchloremia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 2006;32:295-301.
32. Tulassay T, Rascher W, Korner A, et al. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones during treatment of diabetic severe ketoacidosis in children. *J Pediatr* 1987;111:329-34.
33. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, Murphy NP, Bergomi A, Widmer B, Dunger DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006;49:2002-9.
34. Corey HE. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Intern* 2003;64:777-87.
35. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-61.
36. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Malperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-84.
37. Montañana PA, Modesto i Alapont V, Ocón AP, López PO, López Prats JL, Toledo Parreño JD. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in paediatrics: a randomised, controlled open study. *Pediatr Crit Care* 2008;9:589-97.
38. Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD; Critical Care management group. An 18-year prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes* 2007;8:142-9.

Title

Isotonic intravenous fluids in children admitted in a general paediatric ward: evolution of serum sodium and adverse effects.

Authors

Toledo JD¹, Morell C¹, Vento M²

Affiliations

¹ Department of Pediatrics; General & University Hospital Castellon; Spain.

² Division of Neonatology; University & Polytechnic Hospital La Fe; Valencia; Spain.

Corresponding author

Maximo Vento MD, PhD
Division of Neonatology
University & Polytechnic Hospital La Fe
Avenida Fernando Abril Martorell 106
46026 Valencia; Spain
Email: maximo.vento@uv.es ; Phone: +34 86 124 5688 / 5686

Conflict of interest

None of the authors have any conflicts of interest to declare.

Key words

intravenous fluids; isotonic fluids; rehydration; paediatric patients; sodium.

Short title

Isotonic intravenous fluids in paediatric patients

ABSTRACT

Aim. The aim of the study was to analyse the evolution of natremia and adverse effects in children treated with intravenous isotonic fluids.

Methods. This is a prospective study of a cohort of consecutive episodes of admission to a general paediatric ward treated with isotonic intravenous fluids at baseline fluid needs and nil by mouth diet.

Results. We recruited a total of 50 patients. The most prevalent diagnosis was acute gastroenteritis (64%). Hyponatremia ($\text{Na}_{\text{plasma}} < 135 \text{mEq/L}$) was present in 22% of admitted cases; however, in the first post-admission analysis (median time 8 [4,14] hours) none of the patients had hyponatremia. The change in sodium was +0.64 (0.51 to 0.76) mEq/L/ hour. Both, subgroup analysis (0.91 vs. 0.56mEq/L/h; $p = 0.02$) and multiple linear regression ($R^2 = 0.756$) showed a greater increase in sodium when hyponatremia was present at admission. No iatrogenic hyponatremia was detected although two cases showed mild hypernatremia. In addition, 35% of patients developed hyperchloremia, however of no clinical significance.

Conclusion. The use of intravenous isotonic fluids induced a positive trend in natremia in children admitted to a general paediatric ward but especially in those who were hyponatremic at admission. Isotonic fluids did not induce clinically relevant adverse effects.

Keynotes

The use of hypotonic intravenous solutions for baseline fluid needs in paediatric patients with nil by mouth diet may cause serious complications such as hyponatremia, cerebral oedema or even death.

In a cohort study the use of intravenous isotonic fluids induced a positive trend in

natremia without relevant adverse effects.

Isotonic fluids are recommended for the rehydration of paediatric patients at baseline fluid needs and nil per mouth.

INTRODUCTION

Hypotonic fluids are still widely used in paediatric patients admitted to the general paediatric ward despite the risk of iatrogenic hyponatremia, cerebral oedema and death reported in the literature (1,2), and the safety warnings of international health agencies (3,4). In fact, more than 50 deaths have been attributed to hypotonic fluids over the last 10 years (1,2). It is worth noting that common stimuli in hospitalised children such as pain, anxiety, fever, vomiting, respiratory disorders or surgery induce non-osmotic antidiuretic hormone (ADH) secretion (5). If hypotonic fluids following the recommendations of the classic literature are added (6), the risk of hyponatremia may increase up to 30% (1,7,8).

Taking into account these considerations, Moritz and Ayus proposed in 2003 the use of isotonic fluids as maintenance therapy in non-intensive care hospitalized children (9). Since then, several clinical trials have analysed the use of isotonic fluids compared to hypotonic fluids (10-18), establishing a high degree of evidence in favour of isotonic fluids regarding the risk of hyponatremia. Moreover, several meta-analyses performed in the last decade have shown that the risk of inducing hyponatremia is significantly greater with the use hypotonic fluids as maintenance therapy in children; however these studies included mostly post-surgical and intensive care patients (19) with large stimuli for ADH release and therefore results could not be extrapolated to patients in a ward with mild medical conditions.

Surprisingly, in spite of the accumulated evidence, a recent survey among paediatric residents revealed that they would indicate hypotonic fluids for over 75% of their paediatric patients, especially for the younger ones (20). Thus, we considered necessary to analyse the evolution of sodium and possible adverse effects with the use of isotonic fluids in children admitted in general ward for mild conditions in

whom hypotonic fluids are still commonly prescribed and have been less studied until now.

PATIENTS AND METHODS

Objectives.

We wanted to evaluate the evolution of serum sodium and adverse events in hospitalised children with nil by mouth diet and isotonic intravenous fluids, and to analyse factors influencing serum sodium levels.

Design.

This is a prospective cohort study of consecutive episodes of admission to a general paediatric ward (Department of Paediatrics; General & University Hospital, Castellon; Spain) from August to December 2014 with nil by mouth diet and intravenous fluid therapy.

Population.

Inclusion criteria. We included consecutive patients admitted to the ward aged one month to 14 years with nil by mouth diet and baseline intravenous fluids needs calculated according to the Holliday-Segar formula (6). Exclusion Criteria. We excluded patients with hypernatremia ($\text{Na} > 150 \text{ mEq/L}$) or hyponatremia ($\text{Na} < 130 \text{ mEq/L}$) on admission, dehydration ($> 5\%$ body weight), previous surgery, pre-admission intravenous rehydration or conditions that required specific fluids: serious brain, heart and/or kidney disease.

Management protocol

The fluids used contained: Na:128mEq/L; K:20mEq/L and 3.5% Dextrose (osmolarity: 488 mOsm/ L). The final composition was obtained adding to 500cc of 0.3M glucosaline (Plast- Apyr glucosaline Fresenius Uppsala, Sweden) 10 cc of NaCl 20% (1 ampoule; Braun,Melsungen, Germany) and 5cc of 2M KCl (1 ampoule; Braun, Melsungen, Germany).

Infusion rate was calculated using the Holliday-Segar's formula (for the first 10kg of body weight 100mL/kg of fluid; for the following 10kg, 50mL/kg, and for the rest of body weight 20mL/kg per additional kg) (6). The duration of IVF use was at the discretion of the treating physician.

Data collection

An *ad hoc* designed computer database avoiding numerical errors was use for retrieving clinical and analytical data during hospital stay. Descriptive variables and diagnosis were collected at the time of admission (T0). Simultaneously, Na, K and Cl were determined in venous blood and osmolality, Na, K, Cl in urine. Thereafter, a second analysis was performed and the timing recorded (T1). The second analysis included Na, K and Cl performed in arterialized capillary blood, and Na, K, Cl and osmolality in urine. If the patient was kept on NPO analytical determinations were repeated every 24 hours.

Blood pressure was determined on admission, coinciding with the second blood test, and thereafter every 24 hours. Episodes of phlebitis, hypertension, hypernatremia, hyponatremia and hyperchloremia were recorded. Follow up of the patients was discontinued when enteral nutrition was initiated.

Hyponatremia was defined as plasma Na <135mEq/L. Hypernatremia was defined as plasma Na >145mEq/L, and significant hypernatremia if plasma Na >150mEq/L. Change in sodium (mEq/L) was defined as the difference between Na in the first biochemical test (T1) and Na at admission (T0). Hyperchloremia was defined as Cl >105mEq/L. New onset hypertension was defined as systolic blood pressure values and/or diastolic > p95% for sex, age and height of three consecutive measurements not present on admission. Phlebitis was defined as redness and pain of venous pathway immediately above the venous catheter.

Measurement techniques

Ion determination in venous blood (0,5mL) and in urine (5mL) was performed using an Olympus AU2700 analyzer (Beckman Coulter, Tokyo, Japan), and urine osmolality using a VAPRO 5520 analyzer (Wescor Inc., Logan, Utah, USA) upon admission (T0). Ion determination at T1 was performed using arterialized capillary fingerstick blood (0,1mL) at i-STAT 1 Analyzer (Abbott, Princeton, New Jersey, USA). Analytical determinations were performed in the Clinical Laboratory of the General Hospital of Castellon. Blood pressure was measured by an electronic device CAS740 Max Nibp (CAS, Branford, Connecticut, USA).

Data processing and statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS version 19.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Categorical variables are presented as count (percentage). Continuous variables are presented as mean and 95% confidence interval (CI) or median (p10, p90). The evolution of serum sodium levels is represented by a Tukey box plot. Continuous variables were compared by Student's test or Mann-Whitney U test and categorical variables by Pearson's chi-squared or Fisher's exact test. To compare a variable with different values over time Student's t test was used for related samples (paired t test). The independent influence of different factors on the change in sodium was analysed by multiple linear regression analysis. The limit of statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Ethics

The Ethics and Research Committee of the General and University Hospital of Castellon approved the study protocol, and informed consent was obtained on admission from the parents or guardians of all patients.

RESULTS

A total of 50 patients were enrolled. Baseline characteristics of hypo-and-normonatremic patients at admission are shown in Table 1. Hyponatremia was present in 22% of the patients. The most frequent cause was acute gastroenteritis and vomiting was the most common symptom. Moreover, patients with hyponatremia (at admission) were significantly younger than those with normonatremia ($p=0.02$).

Table 2 shows the biochemical determinations at admission (T0), in the first biochemical test (T1) after the initiation of fluid therapy which occurred after a median of 8 hours with an interval of 4 to 14 hours, and the differences in electrolyte concentrations at both time points. The mean of serum sodium at admission was 136.5 mEq/L (95% CI 135.8 – 137.2 mEq/L) and at T1 was 141.5 (140.8-142.2) mEq/L, being greater than at admission (+5 (4.1-5.9) mEq/L; $p = 0.00$). Considering the time elapsed since the patients' admission the average increase in plasma sodium was 0.64 (0.51 to 0.76) mEq/L/hour. A greater increase in plasma sodium occurred when hyponatremia was present at admission (0.91 vs. 0.56 mEq/L/h; $p = 0.02$) (Figure 1). The linear tendency of increase in plasma sodium in hyponatremic and normonatremic patients in the hours that followed admission to the ward is shown in Figure 2. Similar result was obtained by multiple linear regression providing a model ($R^2=0.756$, $F=151$, $p=0.000$) highly predictive for the change in sodium (mEq/L) from the time of admission (B: 0.504 (0.436-0.572) $p<0.001$) and the presence of hyponatremia at admission (B: 1,663 (0.772-2.603) $p=0.001$).

Table 3 shows that no relevant adverse effects secondary to fluid therapy were detected. No patients had hyponatremia in the T1 analysis. Plasma sodium decrease occurred in two patients who remained on intravenous fluids for more than 24 hours. In addition, there were only two cases with mild hypernatremia (146mEq/L). Altogether, 35% of new onset hyperchloremia was detected at T1. Interestingly,

chloride at admission was already high (105 [99, 113] mEq/L). The average rise in plasma chloride was +3 (-1, -6) mEq/L, however with no statistically significant ($p=0.11$).

DISCUSSION

Hyponatremia can be the consequence of non-osmotic ADH secretion (5) but also with the use of hypotonic fluids that provide an excess of free water (1,7,8). In a recent meta-analysis (19) the positive effects upon normalisation of plasma electrolytes using isotonic fluids in post-surgical and paediatric intensive care unit patients was assessed. However, our study is one of the few ones that have included paediatric patients with mild conditions admitted to a paediatric ward and the first conducted in a developed country with strict nil by mouth diet and maintenance intravenous fluids for a short period of time. In a recent large trial performed in a general paediatric ward isotonic (0,9%) and hypotonic (0,45%) rehydration fluids were compared. No clinically relevant differences in serum sodium were found; however, only normonatremic patients were included and oral intake was accepted (18).

In our study, plasma sodium and incidence of hyponatremia at admission were as expected according to the literature (10, 11). Patients with hyponatremia at admission were younger ($p = 0.02$) (Table 1), which could indicate a special age-related risk in these patients prone to an increased ADH secretion or immaturity of renal compensatory mechanisms. The fluids we employed contained Na: 128mEq/L, were easily prepared, safe, and inexpensive. The main result obtained in our study reveals that the use of isotonic maintenance fluids in patients admitted to the paediatric ward with mild clinical conditions induced a positive trend in serum sodium (+0.64 (0.51 to 0.76) mEq/L/h). To note, this trend was enhanced in patients with hyponatremia at admission as compared to those who were normonatremic (+0.91 vs. 0.56 mEq/L/h;

p=0.02) (Figure 1 and 2). In this regard, our findings coincide with results published by Neville et al (10). The use of isotonic solutions enables patients with hyponatremia at admission to rapidly overcome this situation and in those with normonatremia to avoid the risk of hypernatremia. These findings have relevant practical implications, since isotonic fluids may be safely used as initial therapy in both situations. In addition, using multiple linear regression analysis sodium changes can be estimated with a high predictive value at any time depending only on the hours since the start of the fluid therapy and if there was hyponatremia at admission. Age does not seem to influence the evolution of sodium neither in univariate nor multivariate analysis so the use of hypotonic fluids in younger children who have hyponatremia more frequently at admission could be particularly deleterious. Larger studies are needed in this regard. The first biochemical test (T1) was performed at 8 hours after the initiation of fluid therapy, which is within the range of the average duration of nil by mouth diet and intravenous fluid therapy in hospital wards. Often there is a turning point at 8-12 hours after initiation of fluid therapy with an initial elevation of sodium and a negative trend thereafter even with the use of isotonic fluids reaching the nadir at around 24 hours (13-16). This was the case of two of our patients who remained with intravenous fluids and nil by mouth for more than 24 hours. Therefore, the duration of fluid therapy should be minimized even if they are isotonic, and that an initial rise of sodium at the beginning of fluid therapy should not induce to switch to hypotonic fluids.

Our study highlights the rise of urinary sodium (85 to 135mEq/L) after completion of fluid therapy. This has already been observed in other studies (10-12, 16), and has been justified by increased ADH-induced natriuresis and inhibition of aldosterone secretion secondary to volume replacement, or due to a renal compensatory mechanism to prevent hypernatremia. In a report of healthy outpatient children,

average urinary sodium was similar to plasma, revealing that is a common situation even when not receiving intravenous fluids, and should not be an indication for changing fluid composition (21). Furthermore, it is estimated that the energy consumption in renal sodium reabsorption exceeds consumption for passive removal (22).

We did not detect clinically significant adverse effects related to plasma natremia in our study. Probably, the low duration of fluid therapy positively influenced this aspect. However, in patients who continued treatment for more than 24 hours there was a decrease in plasma sodium but without hyponatremia. Two cases of mild hypernatremia (146 mEq/L) occurred in two patients who were normonatremic on admission.

At admission one-third of patients had already hyperchloremia, probably as a compensatory mechanism of acid-base balance. At T1, 35% of the patients presented with new onset hyperchloremia with an average elevation of chloride of +3 mEq/L.

Literature based on the Stewart's approximation of the acid- base balance predicts that the use of fluids with the same concentration of sodium and chloride induces metabolic acidosis (23). Its clinical relevance appears to be low although it opens doors for the employment of balanced fluids with more sodium than chloride at the expense of other molecules such as acetate solutions. In our case, the addition of potassium as potassium chloride caused the chloride concentration to be even higher than that of sodium. However, in our study the average serum chloride rose but not rise as much as the average serum sodium. Thus, *Strong Ion Difference* was not generally decreased. Nevertheless, we cannot estimate the influence upon the blood pH since blood gases were not systematically determined by protocol.

Finally, we did not consider a randomized clinical trial for ethical reasons, given

the current evidence of the advantages of isotonic fluids.

The main limitation of our study is the small number of patients and the few hours that they remained nil per mouth on intravenous fluids. However, it should be underscored that the policy of our Paediatric Department is to promote the use of enteral rehydration in patients admitted to our ward, and this would explain the difficulty in recruiting patients for the study or leaving those recruited for a longer fasting period.

We conclude that the use of isotonic maintenance fluids in patients with mild conditions admitted to the general ward induces an adequate rise in natremia in the first hours after initiation of fluid therapy thus preventing iatrogenic hyponatremia. Moreover, the increment of natremia is greater in patients who were hyponatremic on admission and does not depend on the patient's age. No relevant side-effects were reported being the most frequent mild hyperchloremia. Isotonic solutions in children admitted in a general paediatric ward should be adopted.

REFERENCES

1. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-22
2. Koczmara C, Wade AW, Skippen P, Campigotto MJ, Streitenberger K, Carr R, et al. Hospital-acquired acute hyponatremia and reports of pediatric deaths. *Dynamics* 2010;21:21-6
3. National Patient Safety Agency (2007). Reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. Available from: www.nrls.npsa.nhs.uk/resources
4. Institute for Safe Medication Practices Canada. Hospital-acquired acute

hyponatremia: two reports of pediatric deaths. ISMP Canada Safety Bulletin 2009;9. Available from :
www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2009-7-HospitalAcquiredAcuteHyponatremia.pdf

5. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001;322:780-2
6. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32
7. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia related to intravenous fluids administration in hospitalized children: An observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-84
8. Hanna M, Saberi MS. Incidence of hyponatremia in children with gastroenteritis treated with hypotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1471-5
9. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-30
10. Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-32
11. Montañana PA, Modesto V, Ocón AP, López PO, López Prats JL, Toledo Parreño JD. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:589-97

12. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JLI.
Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid
administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J
Pediatr*. 2010;156:313-9
13. 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
14. 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
15. Yung M, Keeley S. Randomised led trial of intravenous maintenance
fluids. *J Paediatr Child Health* 2009;45:9-14
16. 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
17. McNab S , Duke T, South M, Babl FE, Lee KJ, Arnup SJ et al. 140 mmol/L
of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid
therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-
blind trial. *Lancet* 2015;385:1190-7
18. Friedman JN, Beck CE, DeGroot J, Geary DF, Sklansky DJ, Freedman SB.
Comparison of isotonic and hypotonic intravenous maintenance fluids. A
randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015;169:445-51
19. McNab S, Ware RS, Neville KA, Choong K, Coulthard MG, Duke T et al.
Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid
administration in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

2014. doi:10.1002/14651858.CD009457. pub2.
20. Freeman MA, Ayus JC, Moritz ML. Maintenance intravenous fluid prescribing practices among paediatric residents. *Acta Paediatr* 2012;101:465-8
21. Moritz ML. Urine sodium composition in ambulatory healthy children: hypotonic or isotonic?. *Pediatr Nephrol* 2008;23:955-7
22. Shafiee MAS, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *Q J Med* 2003;96:601-10
23. Corey HE. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64:777-87

Table 1. Baseline characteristics of hyponatremic (plasma sodium < 135 mEq/L) and normonatremic (plasma sodium 135 – 145 mEq/L) pediatric patients when admitted into a General Pediatric Ward for mild conditions that required intravenous fluid therapy.

	Hyponatremia	Normonatremia	p value
N (%)	11 (22%)	39 (78%)	
Plasma Na (mEq/L)	134 [131;134]	137[135;140]	p<0.01 ^a
Sex (M)	5 (83%)	18 (86%)	p=0.96 ^b
Age (years)	3.9 (2.5-5.4)	6.2 (5-7.6)	p=0.02 ^c
Age <1year	1(9%)	3(8%)	p=1 ^d
Weight (kg)	17 (12-23)	26 (20;32)	p=0.02 ^c
Gastroenteritis	6 (55%)	25(64%)	p=0.73 ^d
Abdominal pain	2 (18%)	2 (5%)	p=0.8 ^d
Respiratory infection	1 (9%)	4 (10%)	p=1d
Before abdominal surgery	2 (18%)	4 (10%)	p=0.6d
Other diagnosis	0 (0%)	4 (10%)	

Categorical variables are expressed as n (%). Continuous variables are expressed as mean (CI95%) or median [p10; p90]. ^aMann-Whitney's U test; ^bPearson chi-squared test; ^cStudent's t test; ^dFisher's exact test

Table 2. Evolution of biochemical parameters in plasma and urine during re-hydration of pediatric patients admitted to a General Pediatric Ward for mild conditions and needing intravenous fluids while NPO.

	At admission (T0)	First post-hydration test (T1)	Difference T1-T0 (p value)
Plasma biochemistry			
Na (mEq/L)	136.5 (135.8-137.2)	141.5 (140.8-142.2)	+5 (4.1-5.9) (p<0.05a) or +0.64 (0.51-0.76) mEq/L/h
Hyponatremia (Na <135mEq/L)	11 (22%)	0	
Hypernatremia (>145 mEq/L)	0	2 (both 146mEq/L)	
K (mEq/L)	4.7 (4.6-4.9)	4.8 (4.6-4.9)	
Cl (mEq/L)	105 [99;113]	108 [104;111]	+3 (-1-6) (p=0.11a)
Hyperchloremia (Cl >105 mEq/L)	13/41 (31%)	38/47 (81%)	
GAP anion		18 [15; 21]	
Urine biochemistry			
Osmolality (mOsm/kg)	771 (400-1142)	711 (641-780)	
Na (mEq/L)	85 (9-163)	135 (115-155)	+ 48 (35-72) (p<0.05 ^a)
K (mEq/L)	86 (37-134)	74 (61-88)	
Cl (mEq/L)	61 (0-125)	140 (112-169)	+ 80 (55-98) (p<0.05 ^a)

Categorical variables are expressed as n (%). Continuous variables are expressed as either mean (CI95%) or median [p10; p90]. ^aPaired t test.

Table 3. Adverse events in pediatric patients with mild clinical conditions receiving intravenous fluids with an isotonic solution during admission in a General Pediatric Ward.

Adverse events	n (%)
Phlebitis	0
Hyponatremia	0
Hypernatremia >145 mEq/ L	2 (both 146mEq/ L) (4%)
Hypernatremia >150 mEq/ L	0
New hypertension	0
New hyperchloremia >105 mEq/ L	14/40 (35%)

Figure 1. Box-plot representation of the evolution of sodium (Y axis) and timing (X axis) from admission (T0) to first biochemical control (T1; median 8 hours) in hyponatremic and normonatremic patients admitted to a General Pediatric Ward for mild clinical conditions. *Paired t test.

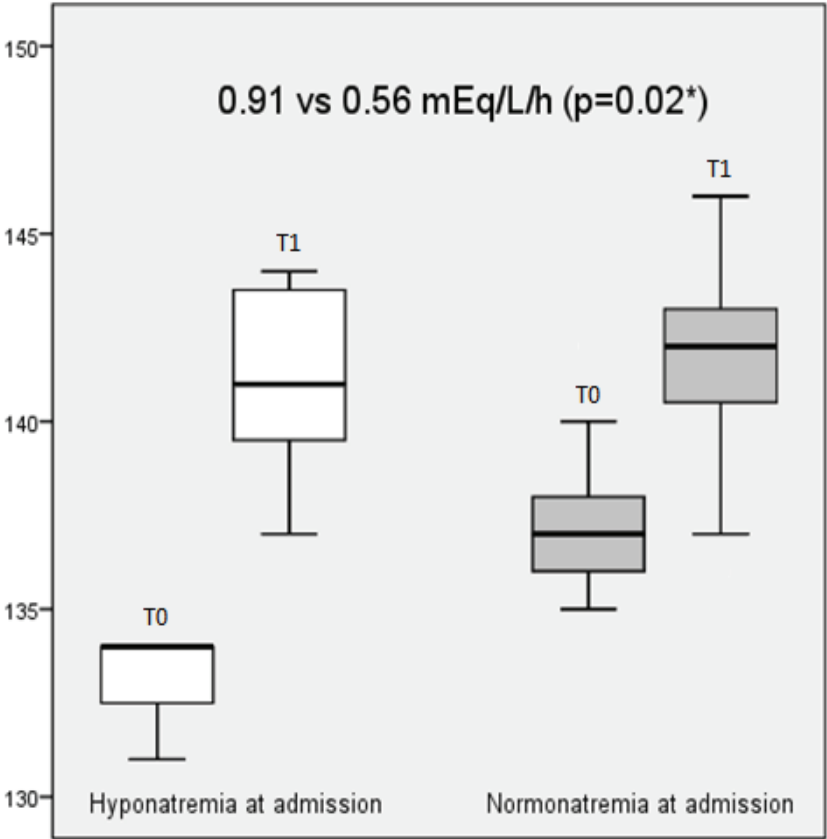


Figure 2. Scatter plot representing the correlation between plasma sodium concentration (mEq /L) (Y axis) and hours (X axis) elapsed after the initiation of intravenous fluids in pediatric patients with normonatremia or hyponatremia at admission to a General Pediatric Ward for mild clinical conditions. A total interpolation line is plotted for each group representing the sodium trend.

