



**RIESGO DE HIPONATREMIA CON SOLUCIONES DE MANTENIMIENTO EN  
NIÑOS CRÍTICOS EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL ENTRE 2015-2018**

**Autores**

Dra Andrea Margarita Pérez Munévar

Dra Maria Alejandra Echeverri Álvarez

**Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de pediatras**

**Tutores o director de tesis**

**Jaime Fernández-Sarmiento**

**Escuela de medicina y ciencias de la salud**

**Programa de Pediatría**

**Universidad del Rosario**

**Bogotá, Colombia**

## **Identificación del proyecto**

- Institución académica: Universidad del Rosario
- Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
- Título de la investigación: Riesgo de hiponatremia con el uso de soluciones endovenosas en niños críticos en la fundación cardioinfantil entre 2015-2018
- Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil
- Tipo de investigación: Cohorte retrospectiva
- Investigadores: Jaime Fernández Sarmiento, Andrea Margarita Pérez Munévar, Maria Alejandra Echeverri Álvarez, Andrés Jagua.
- Asesor clínico o temático: Jaime Fernández Sarmiento
- Asesor metodológico: Jaime Fernández Sarmiento

## **Dedicatoria**

Dedicamos nuestro trabajo a Dios, que nos ha dado la fuerza para superar todas las dificultades, a nuestras familias por el apoyo incondicional, por los consejos y amor, a nuestros compañeros por recordarnos lo importante que es formar un equipo. A todas las personas que directa o indirectamente contribuyeron a nuestra investigación. Finalmente, a nuestro asesor el Doctor Jaime Fernández por el compromiso y apoyo para guiarnos en este camino.

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

## Tabla de contenido

<b>1. Resumen</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Introducción</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Planteamiento del Problema</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 Pregunta De Investigación</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Justificación</b> .....	<b>14</b>
<b>5. Marco Teórico</b> .....	<b>15</b>
<b>5.1 Hiponatremia</b> .....	<b>15</b>
<b>5.2 Hiponatremia en población pediátrica</b> .....	<b>17</b>
<b>Ilustración 1. Aproximación diagnóstica de hiponatremia</b> .....	<b>18</b>
<b>5.3 Fisiopatología</b> .....	<b>18</b>
<b>5.4 Soluciones endovenosas</b> .....	<b>19</b>
<b>Tabla 1. Composición de las soluciones más usadas</b> .....	<b>20</b>
<b>5.5 Historia del uso de soluciones endovenosas</b> .....	<b>20</b>
<b>Tabla 2. Requerimientos de líquidos en el paciente pediátrico</b> .....	<b>21</b>
<b>5.6 Estado del arte</b> .....	<b>22</b>
<b>Tabla 3. Estado del arte</b> .....	<b>22</b>
<b>Tabla 4. Continuación estado del arte</b> .....	<b>23</b>
<b>6. Objetivos</b> .....	<b>26</b>
<b>6.1 General</b> .....	<b>26</b>
<b>6.2 Específicos</b> .....	<b>26</b>
<b>7. Hipótesis</b> .....	<b>27</b>
<b>8. Metodología</b> .....	<b>28</b>

8.1	Tipo de estudio .....	28
8.2	Definición de población y muestreo .....	28
8.3	Criterios de selección.....	29
<i>Ilustración 2. Grupo de pacientes incluidos en el estudio.....</i>		<i>30</i>
<i>Tabla 5. Matriz y definición de variables.....</i>		<i>30</i>
8.4	Fuentes de información y recolección de datos.....	35
8.5	Control de sesgos y errores .....	35
8.6	Plan de análisis.....	37
9.	<i>Aspectos éticos.....</i>	<i>39</i>
10.	<i>Consideraciones administrativas.....</i>	<i>40</i>
10.1	Cronograma .....	40
10.2	Presupuesto .....	42
11.	<i>Resultados esperados .....</i>	<i>44</i>
12.	<i>Resultados.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 6. Distribución de las causas de hospitalización en la Unidad de cuidado crítico. ....</i>		<i>45</i>
<i>Ilustración 3. Pacientes hospitalizados según la edad en meses por grupo de patologías....</i>		<i>46</i>
<i>Tabla 7. Distribución demográfica, diagnóstica según la solución utilizada.....</i>		<i>46</i>
<i>Ilustración 4. Proporción de casos de hiponatremia de acuerdo al tipo de solución empleada.....</i>		<i>48</i>
<i>Tabla 9. Tipo de solución y asociación a hipercloremia .....</i>		<i>49</i>
<i>Ilustración 5. Distribución del tiempo de hospitalización de acuerdo a la solución empleada.....</i>		<i>50</i>
<i>Ilustración 6. Distribución de la estancia en la UCI en casos de sepsis y mortalidad.....</i>		<i>51</i>
<i>Ilustración 7. Distribución de la estancia en UCI de acuerdo a la solución empleada. ....</i>		<i>52</i>
13.	<i>Discusión .....</i>	<i>53</i>

14.	<i>Conclusiones</i> .....	57
15.	<i>Bibliografía</i> .....	58

## Índice de tablas

Tabla 1. Composición de las soluciones más usadas.....	20
Tabla 2. Requerimientos de líquidos en el paciente pediátrico. ....	21
Tabla 3.Estado del arte.....	22
Tabla 4.Continuación estado del arte.....	23
Tabla 5.Matriz y definición de variables .....	30
Tabla 6. Distribución de las causas de hospitalización en la Unidad de cuidado crítico.....	45
Tabla 7. Distribución demográfica, diagnóstica según la solución utilizada.....	46
Tabla 8. Presentación de hiponatremia según el tipo de solución empleada .....	48
Tabla 9. Tipo de solución y asociación a hipercloremia.....	49

## Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Aproximación diagnóstica de hiponatremia .....	18
Ilustración 2. Grupo de pacientes incluidos en el estudio.....	30
Ilustración 3. Pacientes hospitalizados según la edad en meses por grupo de patologías. ....	46
Ilustración 4. Proporción de casos de hiponatremia de acuerdo al tipo de solución empleada. ....	48
Ilustración 5. Distribución del tiempo de hospitalización de acuerdo a la solución empleada.....	51
Ilustración 6. Distribución de la estancia en la UCI en casos de sepsis y mortalidad.....	52
Ilustración 7. Distribución de la estancia en UCI de acuerdo a la solución empleada.....	53

## 1. Resumen

**Introducción:** Existe asociación entre el uso de soluciones hipotónicas e hiponatremia, sin embargo se siguen utilizando en cuidado intensivo donde los pacientes tienen factores de riesgo adicionales para presentarla. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación de hiponatremia aguda en niños críticos con el tipo de solución de mantenimiento.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva, en niños en cuidado intensivo entre el 2015-2018, que recibieron líquidos de mantenimiento en las primeras 48 horas del ingreso. Se realizó análisis univariado, bivariado y multivariado controlando factores de confusión. Se consideró  $p < 0.05$  como significativa.

**Resultados:** Se incluyeron 1668 pacientes, 503 cumplieron criterios de inclusión. El 24.1% presentaron hiponatremia siendo más frecuente en los que recibieron soluciones hipotónicas (37% vs 63%, OR comparativo 1,41 IC95% 0,92, 2,15  $p=0,106$ ) con aumento en la estancia hospitalaria (Diferencia de promedios 8, IC95% 2,67, 13,3,  $p=0,001$ ). El uso de diurético de ASA y los postoperatorios tuvieron mayor riesgo de hiponatremia si recibían soluciones hipotónicas. (OR 2,1 IC95% 1,41, 3,0  $p=0,000$ ). Las soluciones isotónicas balanceadas tenían menor riesgo de presentar hiponatremia (OR 0,59 IC95% 0,35, 0,99,  $p=0,007$ ) e hipercloremia (OR 0,51 IC95% 0,34, 0,77,  $p=0,000$ ).

**Conclusión:** 1 de cada 4 niños que recibieron líquidos de mantenimiento presentaron hiponatremia aguda; siendo más frecuente con las soluciones hipotónicas, en pacientes en postoperatorio y que recibieron diurético de asa, aumentando el tiempo de estancia hospitalaria. Se requieren ensayos clínicos que permitan establecer la solución de mantenimiento con mayor eficacia y seguridad en niños críticos.

**Palabras clave:** Hiponatremia, soluciones no balanceadas, soluciones balanceadas

## 2. Introducción

El sodio es el principal determinante de la osmolaridad por lo que cambios en su concentración altera el movimiento de líquidos entre los compartimentos intracelular y extracelular, (1) cuando se produce el descenso de sodio en menos de 48 horas a valores por debajo de  $<130$  mmol/L pueden presentarse síntomas inespecíficos como letargia, náuseas o vómitos y progresar a convulsiones, paro respiratorio y muerte. En el caso de los niños, debido a su mayor relación cerebro / volumen intracraneal tienen mayor riesgo de sufrir estas secuelas en comparación con los adultos. (2,3)

El uso tradicional de las soluciones intravenosas se basa en el método planteado en 1957 por Malcolm Holliday y William Segar el cual permite determinar las necesidades de líquidos de mantenimiento en pediatría en una solución hipotónica para aproximarse mejor a las necesidades de solutos (2,4). No obstante, mucho ha cambiado en el tratamiento y cuidado de los pacientes pediátricos desde la publicación de 1957 (5), ahora hospitales modernos brindan atención a niños con patologías complejas y con compromiso multiorgánico (3). Así mismo el reconocimiento del papel de la Hormona Antidiurética (ADH) en respuesta a estímulos no osmóticos como el dolor, ansiedad, fiebre, vómito, trastornos respiratorios o post operatorios, reduce la capacidad de los riñones para excretar agua aumentando el riesgo de hiponatremia (6–8). La consecuente disminución de la osmolaridad puede llevar a encefalopatía hiponatrémica como resultado del edema cerebral, aumento de la presión intracraneal y alteración del flujo cerebral. Esta puede llegar a presentarse hasta en el 50% de los pacientes pediátricos con un sodio  $<125$  mEq/L (3,9–11) y con descripción de más de 50 reportes de morbimortalidad en niños previamente sanos asociado con la administración intravenosa de líquidos hipotónicos e hiponatremia (12). Sin embargo, también se han expresado inquietudes sobre la administración de soluciones isotónicas de mantenimiento por complicaciones no observadas con soluciones hipotónicas, como hipernatremia, acidosis metabólica o sobrecarga de líquidos; las cuales no deberían producirse a menos que exista un defecto de concentración renal, pérdida de agua extrarrenal o restricción prolongada de líquidos (13).

### 3. Planteamiento del Problema

Las disnatremias son un problema común en la población pediátrica, siendo la hiponatremia definida como el sodio sérico  $<135$  mEq/L, el trastorno hidroelectrolítico más común en la población pediátrica, pudiéndose encontrar en el 25% de los pacientes hospitalizados, principalmente en pacientes críticos que requieren manejo con líquidos endovenosos durante su estancia hospitalaria, siendo trascendental su correcta identificación y manejo con el fin de evitar el desarrollo de secuelas neurológicas. (13–16)

La tonicidad de los líquidos endovenosos es motivo de controversia, sin que se haya logrado hasta la fecha llegar a un consenso sobre el tipo de solución de mantenimiento más conveniente, (17) así como ha aumentado la preocupación de que la práctica habitual de administrar líquidos hipotónicos de mantenimiento a niños hospitalizados conduzca a hiponatremia potencialmente peligrosa. (18)

Las soluciones de mantenimiento hipotónicas se han considerado seguras en la mayoría de los niños debido a los mecanismos de adaptación del riñón que permiten la eliminación del exceso de agua libre y, por lo tanto, el mantenimiento del equilibrio de sodio. (11) Sin embargo se ha planteado que estas soluciones no deben administrarse de forma rutinaria a los niños hospitalizados debido a numerosos estímulos no osmóticos que favorecen la secreción de ADH, aumentando el riesgo de desarrollar hiponatremia con el consecuente cambio osmótico que genera el paso de líquido del espacio extracelular al intracelular, causando edema cerebral y resultar en morbimortalidad neurológica irreversible, de la cual se han descrito desde 1993 más de 50 casos a nivel mundial asociado con el uso de soluciones hipotónicas en niños previamente sanos. (19–21)

A pesar de esta preocupación y de los resultados de estudios que demuestran que el uso de soluciones con concentraciones de sodio similares al plasma reduce el riesgo de hiponatremia en comparación con uso de líquidos hipotónicos, actualmente no hay un consenso claro sobre la composición óptima de las soluciones intravenosas de mantenimiento, por lo que la administración de soluciones hipotónicas como líquidos de mantenimiento sigue siendo habitual en la práctica clínica. (11,18,22)

En la última década, varios estudios han cuestionado si las soluciones hipotónicas son las más adecuadas para el manejo de pacientes pediátricos hospitalizados, especialmente en postoperatorio y en UCI, por el riesgo aumentado de hiponatremia, (23,24) llegando a presentarse en un 19-50% de los pacientes pediátricos hospitalizados. (25)

Una revisión sistémica de la literatura realizada por Choong et al (19) indica que, aunque no hay una solución con una composición ideal para todos los niños, el potencial daño de las soluciones hipotónicas puede evitarse con la administración de soluciones isotónicas al ser más fisiológicas y una opción más segura. Un metaanálisis realizado por Foster et al encontró que la administración de soluciones hipotónicas vs soluciones isotónicas en niños en la unidad de cuidados intensivos y en postoperatorio aumenta el riesgo de hiponatremia, sin embargo, no hay datos suficientes y deben evaluarse factores individuales de cada paciente. (26) Así como el metaanálisis realizado por McNab llega a la misma conclusión sobre las soluciones hipotónicas. (11)

En 2007, la National Patient Safety Agency (NPSA) emitió una alerta para la seguridad del paciente, recordando a los médicos el mayor riesgo de hiponatremia de soluciones con bajas concentraciones de sodio, como la solución salina 0.18% con glucosa al 4%. Sin embargo, esta entidad soporta el uso de otras soluciones hipotónicas (cloruro de sodio 0.45% con glucosa 5%, cloruro de sodio 0.45% con glucosa 2.5%), excepto en niños con riesgo de hiponatremia, quienes deben recibir soluciones isotónicas. (27)

Guías recientes recomiendan el uso estándar en líquidos de mantenimiento de soluciones isotónicas y libros clásicos de pediatría ya describen el uso de estas soluciones, aunque solo en pacientes bajo estímulo de la ADH. (28–30) Sin embargo, Coulthard (31) describe que el cambio de solución salina de 0.18 a 0.45% puede causar que más niños desarrollen hipernatremia y, por lo tanto, podría causar más daño que beneficio por lo que recomienda continuar el uso de soluciones hipotónicas (SSN 0.18%) al considerarlas más fisiológicas y equivalentes a las ingestas orales normales.

### *3.1 Pregunta De Investigación*

¿Cuál es el riesgo de hiponatremia con el uso de soluciones endovenosas en pacientes críticos pediátricos en la Fundación Cardio Infantil entre enero 2015-2018?

#### 4. Justificación

El uso de soluciones de mantenimiento es una de las herramientas terapéuticas más utilizadas en el paciente pediátrico hospitalizado, sin embargo, el uso tradicional de soluciones descrito desde 1957 por Holliday y Segar ha cobrado mucha importancia debido a que se ha descrito la asociación con trastornos hidroelectrolíticos como la hiponatremia, llevando al aumento significativo de morbilidad neurológica. (20,32)

A pesar del interés que ha recibido esta asociación y la literatura disponible donde se propone cambiar el paradigma del uso de soluciones hipotónicas en pacientes que requieren líquidos de mantenimiento, sigue existiendo controversia en las indicaciones y posibles complicaciones con en el uso de soluciones balanceadas y no balanceadas, siendo habitual en la práctica clínica el uso continuo de soluciones hipotónicas.

Es así que teniendo en cuenta que las características de los estudios extranjeros no son del todo superponibles a la población pediátrica de Colombia y son pocos los datos que disponemos sobre el comportamiento de las soluciones de mantenimiento, el sodio y los desenlaces clínicos asociados en nuestra población, se plantea el siguiente estudio de cohorte retrospectivo en busca de la asociación de hiponatremia con el uso de soluciones endovenosas en niños críticos en la Fundación Cardio infantil entre los años 2015 al 2018, teniendo como punto de partida medidas cuantitativas de niveles sodio en plasma desde su ingreso y su variación durante la estancia en la unidad de cuidado crítico, determinando la posible relación existente entre la hiponatremia (desarrollada antes de primeras 48 horas) y el tipo de líquido de mantenimiento utilizado en el paciente críticamente enfermo. Lo anterior permitió evidenciar la mejor opción para el manejo de pacientes críticos y generar recomendaciones sobre el uso seguro de soluciones de mantenimiento en nuestra población, pudiendo prevenir complicaciones asociadas a la hiponatremia y tiempos de hospitalización prolongados.

## 5. Marco Teórico

### 5.1 Hiponatremia

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en los pacientes pediátricos hospitalizados, esta se define como la concentración sérica de sodio menor de 135 mEq/L, (33) cuando se presenta en las primeras 48 horas se considera aguda y después de las 48 horas se considera crónica (34) y según los valores séricos se clasifica en (35,36):

Leve: 130-135 mEq/L

Moderada: 125-129 mEq/L

Severa: menor de 125 mEq/L.

Uno de los determinantes de la concentración sérica de sodio en el agua corporal total (ACT), esta varía dependiendo de factores como la edad y el sexo, de manera que durante la gestación cerca del 90% del peso fetal es agua, en neonatos a término es del 70% y en adolescentes masculinos del 60%, en el caso de las mujeres es del 55% debido al reemplazo del tejido magro por tejido adiposo. (37,38)

El ACT se encuentra distribuida en un 40% o 2/3 en el compartimiento intracelular (LIC), 20% o 1/3 en el compartimiento extracelular (LEC), este último está compuesto en un 75% por el líquido intersticial y el 25 % en el compartimiento intravascular separados por el endotelio capilar. (37,39) El estado de equilibrio de la composición de agua dependerá de tres fuerzas, la presión hidrostática, la presión coloidosmótica y la permeabilidad capilar. (40) En estos compartimientos se encuentran electrolitos como el potasio, fosfato, los aniones orgánicos y proteínas de manera predominante en el LIC, mientras que en el LEC se encuentran el sodio y el cloro; estos últimos al ser los solutos osmóticamente más activos son los principales determinantes del volumen del líquido extracelular. Dado que los cambios en el cloruro son en gran medida secundarios a los cambios en el sodio, la cantidad de sodio en el ECF es el determinante más importante del volumen de ECF. (37,39,40) El LIC y el LEC están en equilibrio osmótico porque la membrana celular es permeable al agua, si la osmolalidad de uno de los compartimientos cambia, el movimiento del agua igualará rápidamente la osmolalidad, es

así cuando se reduce la concentración de sodio sérico se producirá hipoosmolalidad e hipotonicidad, el agua fluirá desde el espacio extracelular al compartimento intracelular y generará edema celular. (9,41)

La regulación de la osmolalidad plasmática (normal 285-295 mOsm/kg) y del volumen intravascular está controlada por sistemas independientes para el balance del agua, lo que determina la osmolalidad, y para el balance del sodio, lo que determina el estado de volumen. (40) Los cambios en el metabolismo del agua y del líquido extracelular depende de mecanismos neuro hormonales a corto plazo ejercidos por acción directa del sistema nervioso autónomo y a largo plazo por hormonas como la hormona antidiurética (ADH) y la aldosterona. (9,42) La ADH es una hormona producida en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y secretada en la hipófisis posterior ante estímulos osmóticos y no osmóticos en respuesta al estrés por cirugía, dolor, vómito, hipovolemia, hipotensión, neumonía, la administración de opiáceos y anestesia, que conduce a una retención inadecuada de agua y la posibilidad de desarrollar hiponatremia. (3,40) La ADH es liberada secundaria al estímulo de barorreceptores en el arco aórtico y quimiorreceptores hipotalámicos sensibles a la disminución del volumen sanguíneo del 5-10% y cambios tan pequeños del 1% en la osmolaridad del LEC, siendo esta última un reflejo de la concentración de sodio. (3,9) La ADH se une a los receptores V2 en la membrana basolateral de los túbulos colectores renales, activando la adenilato ciclasa, favoreciendo la incorporación de canales de AQP2 a nivel de la membrana apical lo cual genera aumento la absorción de agua. (43) Así mismo, la ADH estimula la retención de sodio en el asa de Henle del glomérulo renal lo que ayuda a crear una médula más hipertónica y maximiza la conservación de agua cuando la ADH actúa en el tubo colector medular. (44)

La disminución del volumen del líquido extracelular es también detectado a nivel renal en el aparato yuxtaglomerular activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la angiotensina II, el producto final de este sistema, es un potente vasoconstrictor que genera aumento de la reabsorción de sodio en los túbulos renales proximales restaurando así el volumen sanguíneo y aumentando la tasa de filtración glomerular. Así mismo, la angiotensina II estimula la liberación de aldosterona por la corteza adrenal, la cual actúa sobre los túbulos distales para efectuar la reabsorción de sodio. (39,45)

Por otro lado, en caso de aumento del LEC y en respuesta al estiramiento de la pared cardíaca durante el volumen y / o la sobrecarga de presión se produce liberación de péptidos natriuréticos aumentando la TFG, natriuresis y diuresis. (39)

Basado en estos mecanismos se puede establecer que se puede producir hiponatremia por la ingesta inadecuada de sodio, el aumento en la excreción de sodio, el exceso en la ingesta de agua libre y la reducción en la excreción de agua.

### *5.2 Hiponatremia en población pediátrica*

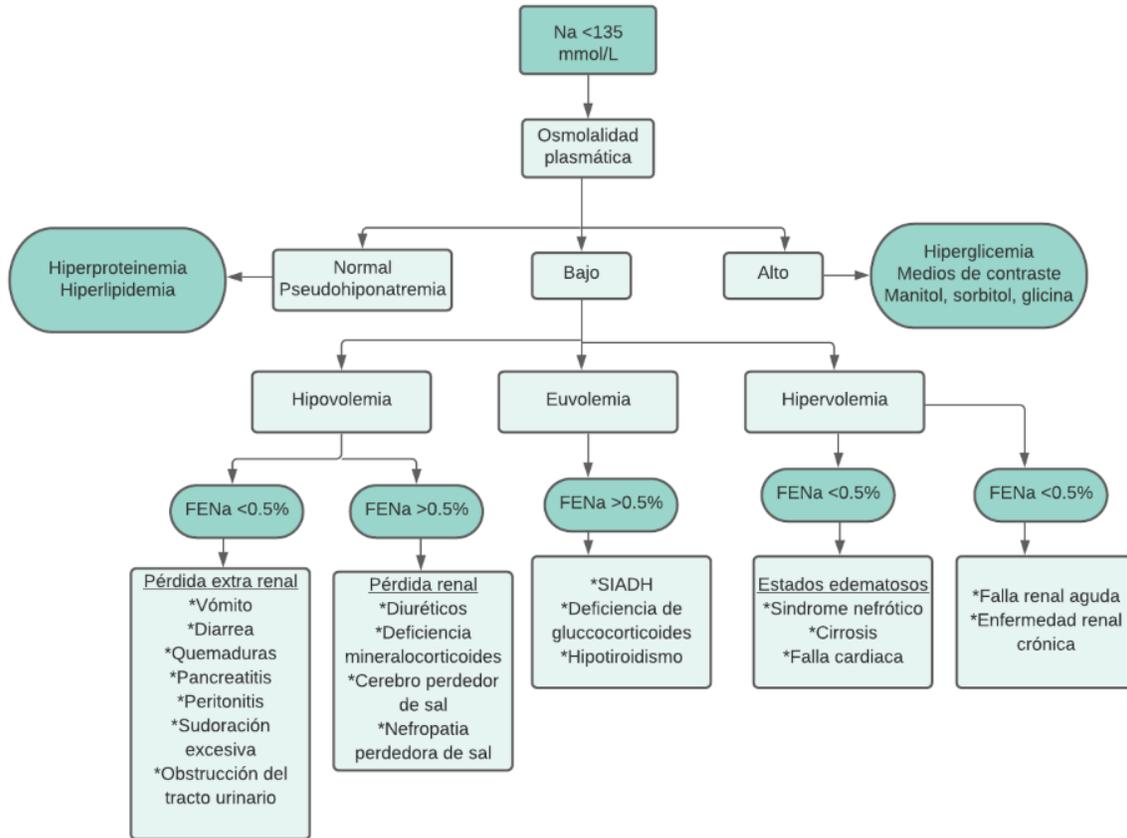
La hiponatremia en la población pediátrica es compleja y multifactorial, siendo más común el exceso de agua libre que la depleción de sodio. Al momento de estudiar la causa se debe tener en cuenta la osmolaridad, ya que puede estar asociada a hipertonicidad, hipotonicidad e isotonicidad, así mismo se debe conocer el estado de volumen del paciente, la osmolalidad y el sodio en orina.(1) Esto permite clasificarla según la osmolalidad plasmática en:

Hiponatremia isotónica: se debe a la presencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o hiperproteinemia.

Hiponatremia hipertónica: >295 mOsm/kg: por gradiente osmótico el agua se dirige al espacio extracelular diluyendo la concentración de sodio, se produce secundario a hiperglucemia, manitol, sacarosa, medio de contraste y dextranos de bajo peso molecular.

Hiponatremia hipotónica: <275 mOsm/kg: llamada también hiponatremia verdadera, representa un exceso de agua en relación con las reservas de sodio existentes y puede presentarse en diferentes estados de volemia. (9,46,47)(Esquema 1)

## Ilustración 1. Aproximación diagnóstica de hiponatremia



Fuente: Zieg J. Pathophysiology of Hyponatremia in Children. Front Pediatr. 2017; 5:213.

### 5.3 Fisiopatología

A medida que disminuye el sodio plasmático, se desarrolla un gradiente osmótico entre los compartimientos generando movimiento del agua hacia el espacio intracelular, Si la hiponatremia se desarrolla de manera aguda (en menos de 48h) los mecanismos de adaptación (disminución de la concentración de los solutos intracelulares osmóticamente activos y los osmolitos orgánicos (glicina, taurina, mioinositol y creatina) )no se producirán de manera efectiva, (41,48) desarrollándose edema cerebral y síntomas secundarios a este como cefalea, alteración del estado de conciencia, desorientación, agitación, delirio, convulsiones, respiración de Cheyne-Stokes, hiporreflexia, coma, paro respiratorio y muerte por herniación transtentorial. (14,45)

En comparación con los adultos, la población pediátrica tiene mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hiponatrémica, ya que el sodio promedio para que se genere esta complicación en los niños es de 120 mEq/L mientras que en los adultos es de 111 mEq/L. (49)

Una de las causas de hiponatremia en el paciente pediátrico que ha sido relevante en los últimos años es el uso de soluciones de mantenimiento hipotónicas, debido a la constante evidencia que relaciona su administración con la aparición de hiponatremia (33,50) y aunque los líquidos intravenosos continúan siendo una de las terapias más comúnmente prescritas en los niños hospitalizados, existe una gran heterogeneidad en la práctica clínica. (36)

#### *5.4 Soluciones endovenosas*

Dentro de las soluciones existentes para la administración de líquidos endovenosos se categorizan en dos grupos: los cristaloides y los coloides. (50) Los cristaloides son soluciones acuosas que contienen diversas combinaciones de electrolitos y buffers, estas soluciones se describen según su tonicidad, la cual es una medida de la osmolalidad efectiva entre dos compartimentos separados entre sí por una membrana semipermeable, como la membrana celular. La tonicidad de las soluciones está influenciada principalmente por la concentración de sodio, siendo el factor determinante del gradiente osmótico entre los compartimentos extra e intravasculares. (10,33,51) Los fluidos en relación con el plasma son hipotónicos (menos solutos), isotónicos (la misma cantidad de solutos) o hipertónico (mayor cantidad de solutos) (52) (Tabla 1).

En la administración de soluciones glucosadas es importante tener en cuenta que aunque estas soluciones son isoosmolares e hiperosmolares con respecto al plasma, una vez administrados la glucosa es absorbida rápidamente reduciendo la tonicidad del fluido convirtiéndolo en isotónico o incluso hipotónico ya que el componente de glucosa no contribuye significativamente a la fuerza osmótica a través de la membrana celular. (10,52) La solución salina normal contiene una concentración de cloruro mucho mayor en comparación con la de plasma que induce acidosis metabólica cuando se administra en grandes volúmenes (52), es por esto que se han desarrollado las llamadas soluciones balanceadas que tiene composición de electrolitos y una tonicidad más cercana a la del plasma, reducción en la concentración de sodio y cloro ,

sustituyen el cloro por lactato (lactato de Ringer) , acetato, malato o gluconato y permitiendo tener capacidad de buffer a través del metabolismo del lactato en el hígado. (50,53)

**Tabla 1. Composición de las soluciones más usadas.**

Solución	Osmolaridad (mOsm/lt)	Contenido sodio (mmol/litro)	Osmolaridad (comparado con el plasma)	Tonicidad
Cloruro sodio 0.9%	308	154	Isoosmolar	Isotónico
Cloruro sodio 0.45%	154	77	Hipoosmolar	Hipotónico
Cloruro sodio 0.45% + glucosa 5%	432	75	Hiperosmolar	Hipotónico
Cloruro sodio 0.9% + glucosa 5%	586	150	Hiperosmolar	Isotónico
Cloruro sodio 0.18% + glucosa 5%	284	31	Isoosmolar	Isotónico
Solución Hartman	278	131	Isoosmolar	Isotónica

Fuente: Terris M, Crean P. Fluid and electrolyte balance in children. *Anaesth Intensive Care Med.* 2014;15(12):554–7. 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(9974):1190–7.

El grupo de los coloides son preparaciones reforzadas con macromoléculas que atraviesan con dificultad la membrana capilar de forma que para preservar la presión oncótica intravascular y permitir una expansión de volumen más eficiente, los más usados en la práctica general son la albúmina, las gelatinas y los almidones. (54)

### 5.5 Historia del uso de soluciones endovenosas

La importancia en la administración de estas soluciones en la población pediátrica se describe mucho antes del siglo XXI, es así como en 1928 Blackfan y Maxcy reportaron la inyección intraperitoneal de solución isotónica en nueve lactantes deshidratados, con mejoría de su estado, en 1920 Marriott describió el mejoramiento de la circulación y perfusión tisular con la restauración del líquido extracelular, (28) en 1923 Gamble et al. describieron parte de la fisiopatología de los fluidos y las alteraciones electrolíticas de la infancia, en los años 40s Darrow describe los compartimientos celulares y la importancia del sodio en los movimientos

del agua entre estos, (55,56) describe el papel del potasio en la enfermedad diarreica utilizando el término "terapia de déficit" como un método en la reposición hidroelectrolítica y en 1935 Darrow et describieron la deshidratación como el resultado de la pérdida de electrolitos y agua, refiriéndose de manera indirecta a la deshidratación hiponatremia. (28,56)

Así mismo, en 1957 Malcolm Holliday y William Segar plantearon un método para suplir las necesidades de líquidos de mantenimiento en pediatría, fundamentado en la tasa metabólica de niños sanos, en la composición de la leche de vaca y leche humana, (2,4,57) así como establecieron los líquidos de mantenimiento en una solución hipotónica para aproximarse mejor a las necesidades de solutos.(58)

Este método plantea la reposición de líquidos (Tabla 2) asociado a requerimientos de sodio de 3 mEq/L y de potasio 2 mEq/L por cada 100 Kcal día, obteniendo la tradicional solución de mantenimiento hipotónica utilizada en la práctica clínica tradicional en pediatría. (57,59)

**Tabla 2. Requerimientos de líquidos en el paciente pediátrico.**

<b>Peso</b>	<b>Fluidos por día</b>	<b>Fluidos por hora</b>
0-10 Kg	100 kilocalorías por kilo día 100 cc/kg	4 ml/kg/h
11-20 Kg	1.000 por los primeros 10 kg +50 ml/kg por cada kg adicional >10kg	40 ml/h y 2 ml por cada kg adicional
>20 Kg	1500 ml +20 ml/kg por cada kg adicional >20kg Máximo 2.400 ml/día	60 ml/h + 1 ml por cada kg adicional

Fuente: Holliday M, Segar W. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics. 1957;19(May):823–32. R. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme NS. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Elsevier, editor. Vol. 1. 2016. 385 p.

No obstante, mucho ha cambiado en el tratamiento y cuidado de los pacientes pediátricos desde la publicación de 1957 en la cual hospitales modernos brindan atención a niños con patologías complejas y con compromiso multiorgánico. (3,5) Así mismo, el aumento de la ADH ante estímulos no osmóticos reduce la capacidad de los riñones para excretar agua aumentando el

riesgo de hiponatremia (6,8) y de encefalopatía hiponatrémica, llegando a presentarse en el 50 % de los pacientes pediátricos con sodio <125 mEq/L. (12,49)

### 5.6 Estado del arte

La prescripción de soluciones hipotónicas sigue siendo prevalente como lo demuestra un estudio realizado en el Reino Unido por Freeman et al (60) donde evalúan las prácticas de prescripción, evidenciando que el 78% de los residentes de pediatría usan soluciones hipotónicas de mantenimiento en escenarios típicamente asociados a aumento de la ADH. Así como el 69.2% de los residentes de pediatría en Corea prescriben líquidos hipotónicos en el postoperatorio, excepto para hidratación inicial; por lo que el actual manejo de líquidos podría aumentar el riesgo de hiponatremia adquirida en el hospital. (57) (Ver tabla 3)

**Tabla 3.Estado del arte**

Estudio	Tipo de estudio	Observaciones	RR	IC95%
Padua (32)	Revisión sistemática	Disminución de riesgo de hiponatremia con soluciones isotónicas	0.50	0.40–0.62
Yang (7)	Metaanálisis	Disminución de riesgo de hiponatremia con soluciones isotónicas	0.36	0.26–0.51
Wang (4)	Metaanálisis	Aumento de riesgo de hiponatremia con soluciones hipotónicas	2.24	1.52 - 3.31
		Aumento de riesgo de hiponatremia severa con soluciones hipotónicas	5.29	1.74-16.06
Foster (58)	Metaanálisis	Aumento de riesgo de hiponatremia con soluciones hipotónicas	2.37	1.72-3.26

		Aumento de riesgo de hiponatremia moderada con soluciones hipotónicas	6.1	2.2-17.3
McNab (11)	Revisión sistemática	Soluciones isotónicas tuvieron menor riesgo de hiponatremia	0.48	0.38-0.60
Choong-kho (19)	Revisión sistemática	Aumento de riesgo de hiponatremia con soluciones hipotónicas	17.22	8.67 - 34.2

Fuente: Recopilación por autores. 2019

Tabla 4. Continuación estado del arte

	Raksha (61)	Montaña(62)	Parandang (25)	Choong (63)	Mcnab (16)	Karageorgos (64)
<b>Tipo de estudio</b>	Ensayo clínico	Ensayo clínico	Cohorte retrospectiva	Ensayo clínico	Ensayo clínico	Cohorte retrospectiva
<b>Pacientes</b>	240	122	1046	258	641	472
<b>Hiponatremia y solución hipotónica</b>	16.60%	20.6%	38.6%		11%	
<b>Hiponatremia y solución isotónica</b>	7,50%	5,1%	27,8%		4%	
<b>RR</b>						
<b>OR</b>			1,63		0,31	3,99
<b>IC 95%</b>			1.24–2.15	2.74	0.16–0.61	1,36-11,69
<b>P</b>	29	p=0.02	p <0.001	04	01	01
<b>Principales diagnósticos hipotónica</b>	Neumonía Meningitis Síndrome convulsivo Bronquiolitis	Cirugía abdominal Patología de SNC/cirugía Cirugía cardiaca Patología torácica/cirugía	Hemato/oncológico Gastroenterología Cardiología Infeccioso	Cirugía ortopédica general y urológica	Quirúrgicos, UCI	Gastroenteritis Estenosis pilórica Neumonía Bronquilitis Apendicitis Deshidratación con

<b>Principales diagnósticos isotónica</b>	Neumonía Encefalitis viral Meningitis Síndrome convulsivo	Cirugía cardiaca Patología torácica/cirugía Patología de SNC/cirugía Otros	Neurología Neurocirugía Hemato/oncológico Otros Gastroenterología			requerimiento de líquidos endovenosos
-------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	--	--	---------------------------------------

## 6. Objetivos

### 6.1 General

Establecer el riesgo de hiponatremia aguda con el uso de soluciones hipotónicas al compararlas con soluciones endovenosas isotónicas en las primeras 48 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátrico de la Fundación Cardioinfantil entre enero 2015-2018.

### 6.2 Específicos

1. Evaluar la asociación entre hiponatremia aguda y el uso de soluciones endovenosas de mantenimiento (hipotónicas o isotónicas) en niños en estado crítico hospitalizados por cualquier patología.
2. Describir la población del estudio en términos demográficos (edad, género, estrato social, régimen de afiliación en salud), clínicos (causa de la hospitalización, patología quirúrgica o médica, escala de severidad), paraclínicos (alteraciones hidroelectrolíticas) y desenlaces asociados (Tiempo de hospitalización, encefalopatía hiponatrémica, muerte).
3. Describir los diagnósticos de ingreso de acuerdo con las soluciones de mantenimiento utilizadas (hipotónicas e isotónicas) en la población de estudio.
4. Estimar la frecuencia del tipo de soluciones usadas como líquidos de mantenimiento (hipotónicas y/o isotónicas) en las primeras 48 horas de ingreso a la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio infantil.
5. Describir la presencia de complicaciones como encefalopatía, tiempo de estancia hospitalaria y muerte en la población de estudio.
6. Describir la presencia de hiponatremia y otros desenlaces clínicos de interés como alteraciones del cloro, acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda en la población de estudio de acuerdo con el tipo de solución endovenosa utilizada.

## 7. Hipótesis

### Alterna (H1):

Existe un mayor riesgo de hiponatremia aguda con el uso de soluciones hipotónicas comparado con el uso de soluciones isotónicas en las primeras 48 h de hospitalización en la Unidad Cuidado Intensivo pediátrico en la Fundación Cardio infantil entre enero 2015-2018.

### Nula (Ho):

No existe un mayor riesgo de hiponatremia aguda con el uso de soluciones hipotónicas comparado con el uso de soluciones isotónicas en las primeras 48 h de hospitalización en la Unidad Cuidado Intensivo Pediátrico en la Fundación Cardioinfantil entre enero 2015-2018.

## **8. Metodología**

### *8.1 Tipo de estudio*

Estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva.

### *8.2 Definición de población y muestreo*

#### Universo

Todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio infantil.

#### Población accesible

Todos los pacientes de 1 mes hasta los 17 años que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátrico de la Fundación Cardio Infantil y a quienes se les administraron líquidos endovenosos en el período comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2018.

#### Población objeto en estudio

Pacientes de 1 mes hasta los 17 años a quienes se administraron soluciones intravenosas isotónicas o hipotónicas en quienes fuera evaluada la presencia de hiponatremia en las primeras 48 horas posterior al ingreso a la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio infantil entre enero del 2015 y diciembre del 2018.

#### Tipo de muestreo

Se tomaron todos los pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la Fundación Cardio Infantil de enero 2015 a enero 2018 que cumplieran con los criterios de selección.

#### Marco muestral:

La unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio infantil atiende en promedio 500 pacientes por año, de los cuales el 100% recibe soluciones endovenosas de mantenimiento.

### Cálculo de la muestra

Para un nivel de confianza del 95% y un poder del 80% se obtiene que  $Z_{1-\alpha/2}$  y  $Z_{1-\beta/2}$  es 1,96 y 0,84 respectivamente, considerando que el grupo expuesto a soluciones hipotónicas tiene un riesgo de presentar hiponatremia 10% mayor que el no expuesto a esta solución, y según los hallazgos de Wang y cols quienes encontraron un RR de 5,29 de presentar hiponatremia entre los pacientes que reciben soluciones hipotónicas, utilizando Epidat 4.2 para el cálculo del tamaño de muestra, consideramos que se requieren 133 pacientes expuestos a soluciones hipotónicas y 133 niños a soluciones isotónicas para un total de tamaño de muestra de 266 pacientes ingresados a cuidados intensivos durante el periodo de tiempo descrito.

### *8.3 Criterios de selección*

#### Criterio de inclusión

Pacientes de 1 mes de vida hasta los 17 años 11 meses que:

-Recibieran líquidos endovenosos isotónico o hipotónicos de mantenimiento desde la primera hora de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

-Tener valor de sodio sérico realizado en las primeras 6 horas de ingreso a UCIP tomado por gases o en el laboratorio central. Este primer sodio sérico se considerará el sodio basal o de tiempo cero (T0).

-Exista evidencia de que se tomó sodio sérico al menos en dos oportunidades después del ingreso y del sodio considerado como tiempo cero (T0) en las siguientes 48 horas de estancia en la unidad de cuidado intensivo.

#### Criterios de exclusión

-Pacientes que previo al ingreso a la unidad de cuidado intensivo pediátrico ya presentaban hiponatremia documentada por hallazgos en los gases o sodio del laboratorio central.

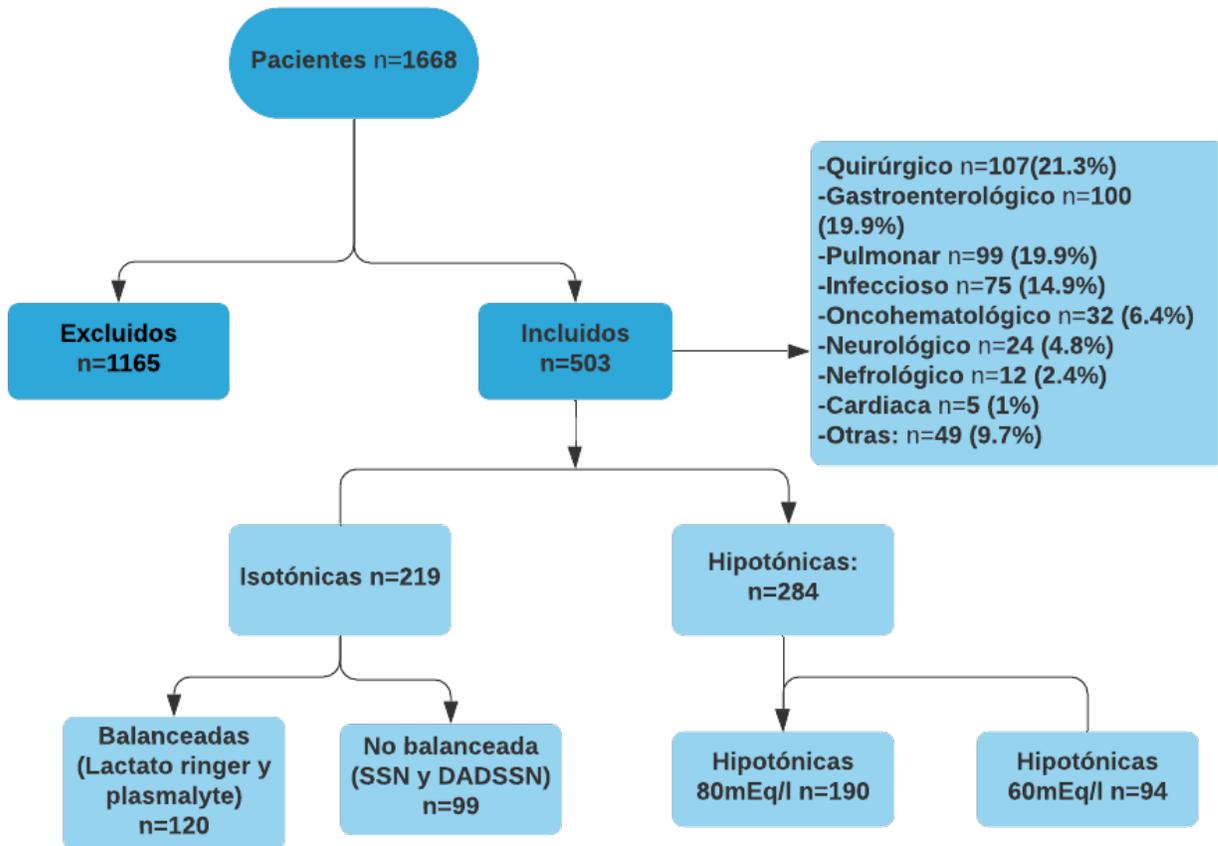
-Paciente con insuficiencia suprarrenal diagnosticada previa al ingreso.

-Pacientes con hipotiroidismo, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, reajuste de ormostato diagnosticados previos al ingreso.

-Pacientes que requieran solución salina hipertónica 3% en las primeras 48 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

-Pacientes que reciban más de un tipo de solución en las primeras 48 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

**Ilustración 2. Grupo de pacientes incluidos en el estudio**



**Tabla 5. Matriz y definición de variables.**

	<b>NOMBRE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>OPERATIVIZACIÓN</b>	<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>RELACIÓN</b>
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>	Edad	Número de meses cumplidos desde el nacimiento.	Número de meses cumplidos	Cuantitativa de razón	Independiente
	Sexo	Sexo de nacimiento.	Registro en Hoja de Ingreso 1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
	Estrato socioeconómico	Clasificación según las características sociodemográficas de un sector.	1. Uno 2. Dos 3. Tres 4. Cuatro 5. Cinco 6. Seis	Cualitativa ordinal	Independiente
	Régimen de afiliación en salud	Tipo de afiliación al servicio de salud	1. Complementaria 2. Contributivo 3. Subsidiado	Cualitativa nominal politómica	Independiente
<b>TIPO DE SOLUCIÓN</b>	Soluciones isotónicas balanceadas	Lactato de Ringer o plasmalyte	1. Presente 2. Ausente	Nominal dicotómica	Variable de exposición
	Soluciones isotónicas NO balanceadas	SSN 0.9% DSSN 0.9%	1. Presente 2. Ausente	Nominal dicotómica.	Variable de exposición
	Soluciones hipotónicas tipo I	Dextrosa con 80 mq/lit de sodio con o sin potasio.	1. Presente 2. Ausente	Nominal dicotómica	Variable de exposición
	Soluciones hipotónicas tipo 2	Dextrosa con 60 mq/lit de sodio con o sin potasio.	1. Presente 2. Ausente	Nominal dicotómica	Variable de exposición
<b>TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS</b>	Hiponatremia	Sodio menor a 135 mEq/L en algún momento antes de 48 horas	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Variable dependiente
	Valor de sodio sérico T0	Irás 6 horas de ingreso	Registro de sodio en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente

Sodio sérico T1	Entre T0 y siguientes 12 horas	Registro de sodio en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente
Sodio sérico T2	Finalizado T1 y siguientes 12 horas	Registro de sodio en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente
Sodio sérico T3	A las 48 horas de ingreso.	Registro de sodio en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente
<u>Hipernatremia</u>	Sodio mayor a 150 mEq/L en algún momento antes de 48 horas	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica	Variable dependiente
Valor de sodio sérico	T0, T1, T2, T3	Registro de sodio en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente
<u>Hipocalemia</u>	Concentración de K sérico menor de 3.5 en algún momento antes de 48 horas	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Variable independiente
Valor de potasio sérico	T0, T1, T2, T3	Registro de potasio en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente
<u>Hipercalemia</u>	Concentración de K sérico mayor a 5 en algún momento antes de 48 horas	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Variable independiente
Valor de potasio sérico	T0, T1, T2, T3	Registro de potasio en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente
<u>Hipocloremia</u>	Concentración sérica de Cl menor 100 mEq/L en algún momento antes de 48 horas	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Variable independiente

	Valor de cloro sérico	T0, T1, T2, T3	Registro de cloro en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente
	<u>Hipercloremia</u>	Concentración de Cl mayor a 110 mEq/L en algún momento antes de 48 horas	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Variable independiente
	Valor de cloro sérico	T0, T1, T2, T3	Registro de cloro en mEq/L	Cuantitativa continua	Variable independiente
<b>CLÍNICA</b>	Causa de la hospitalización	Diagnóstico principal de la hospitalización	3. 1. Pulmonar 1.1 Neumonía 1.2 Bronquiolitis 1.3 SDRA 1.4 Otros 2. Nefrológica 2.1 IRA 2.2 Trasplante Renal 2.3 Otros 3. Cardiológico 3.1 Disfunción Miocárdica 3.2 Cardiomiopatía 3.3 Otros 4. Infeccioso 4.1 Sepsis o Choque Séptico 4.2 Meningitis 4.3 Otras 5. Quirúrgico 5.1 Neuroquirúrgico 5.2 Cirugía Pediátrica 5.3 Otros 6. Neurológico 6.1 Epilepsia 6.2 Otros 7. Hemato/Oncológico 7.1 Leucemia 7.2 Linfomas 7.3 Otros	Cualitativa Nominal politómica	Variable independiente
	Quirúrgico o médico	Tipo de intervención por la cual se encuentra hospitalizada	1. Médico 2. Quirúrgico	Cualitativa nominal dicotómica	Variable independiente

	Uso de diuréticos	Medicamentos que aumentan la excreción urinaria de agua y electrolitos.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Variable de confusión
	Balance líquido acumulado en las primeras 24h de ingreso	Líquidos administrados y eliminados en las primeras 24 horas	Expresar en porcentaje	Cuantitativa continua.	Variable de confusión
	Balance líquido acumulado en las 48h de ingreso	Líquidos administrados y eliminados en las primeras 48 horas	Expresar en porcentaje	Cuantitativa continua.	Variable de confusión
<b>CONSECUENCIAS</b>	Tiempo de hospitalización	Tiempo de estancia en UCIP	Días	Razón continua	Variable independiente
	Encefalopatía hiponatrémica	Síntomas neurológicos secundarios a nivel de sodio bajo (menor de 135 mg/ dl) y que no existan otras causas médicas que lo expliquen.	1. Presente 2. Ausente	Nominal dicotómica	Variable independiente
	Muerte a los 28 días.	Cese de las funciones vitales. Término de la vida al día 28 considerando T0 el día de ingreso a UCIP.	Nota médica en historia clínica (HC). 1. Presente 2. Ausente	Nominal dicotómica	Variable independiente

#### *8.4 Fuentes de información y recolección de datos*

##### *Fuentes de información*

Libros de registro de ingreso de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Cardio Infantil y las historias clínicas sistematizadas.

##### *Recolección de datos*

Para la recolección de los datos se tuvieron en cuenta todas las historias clínicas electrónicas comprendidas en el periodo entre el 01 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2018; para esto se utilizaron los libros de registro de ingreso de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Cardio infantil. Con este registro se procedió a revisar las historias clínicas de forma retrospectiva (iniciando por las historias de 31 enero de 2018 hacia atrás) hasta lograr la obtención completa de los datos pertinentes que permita evaluar cada una de las variables de los pacientes requeridos. De esta forma se verificó cuales cumplen o no con los criterios de inclusión.

##### *Procesamiento de los datos*

La información se registró en una tabla de datos en un formato estandarizado (ver anexos), que al finalizar la recolección permitió realizar el análisis la cual esta disponible en la nube para uso exclusivo de los investigadores, con manejo de clave personal. Esto con el fin de al ir revisando las historias clínicas se vaya alimentando la base de datos. Esta información no estuvo disponible para ninguna otra persona y se usó exclusivamente para esta investigación.

#### *8.5 Control de sesgos y errores*

En esta investigación se buscó controlar el sesgo de selección con diferentes estrategias. En primer lugar, se definió claramente la población de estudio de referencia que corresponde a pacientes que han recibido líquidos endovenosos de mantenimiento al ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y previo al ingreso no presentaban alteraciones en los niveles de sodio. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión.

La pérdida de datos de las historias recolectadas se evitó puesto que la información se mantiene dentro de la custodia de la papelería relacionada con la historia clínica, situación que en cuidados intensivos es de rutina, además de ser una exigencia y está monitorizado que se cumpla por parte del departamento de enfermería y de calidad de la institución.

Igualmente, el sesgo de información relacionado con el observador se controló de varias maneras. En primer lugar, la información que se diligenció en el formato de recolección de datos ha sido recogida por personal calificado de la unidad de cuidado intensivo pediátrico y con un control riguroso de calidad de la información que se diligencia de rutina en la UCIP por parte del departamento de calidad ajustado a las guías de manejo de buenas prácticas clínicas exigidas por la Joint Commission International. En este mismo sentido, el instrumento de recolección (ver anexo) fue entendible y fácil de diligenciar por parte de los investigadores, verificando que la información consignada se encontrara completa, ordenada y secuencial. No obstante, la información que se diligenció en el formato también está consignada en la historia clínica electrónica que sirvió de respaldo a los datos allí descritos. Las unidades que se usaron en las variables cuantitativas fueron las mismas y definidas previamente en la tabla de variables y con las variables cualitativas se buscó usar categorías excluyentes y exhaustivas.

En este mismo sentido, las medidas de variables clínicas, así como la forma de toma de la muestra, el volumen de sangre a utilizar, el tiempo de procesamiento de la muestra y las unidades de información de los resultados son procesos que fueron estandarizados en la Fundación Cardioinfantil y se realizaron de la misma manera en todos los pacientes.

Con respecto al procesamiento de los datos, la información consignada en el instrumento de recolección fue transcrita a un instrumento de recolección en Excel que constituyó la base de datos del estudio el cual usó medidas estándar numérica de codificación, fue diligenciado por personas previamente entrenadas en cada uno de los pasos de transcripción de la información que participan como investigadores en el estudio. Con estas estrategias de control de sesgo de información se buscó no alterar la precisión de los datos, no encontrar asociaciones espurias y por lo tanto tener adecuada validez interna y externa.

Con respecto al control de la confusión, desde la fase de diseño de la investigación se pudo realizar solo con una adecuada especificación de los criterios de inclusión y exclusión por el

tipo de diseño observacional de la investigación. En este sentido las variables que fueron consideradas factores de confusión son todas las descritas en la literatura previa que tienen asociación con las variables dependientes tanto de medición in vivo como con los biomarcadores. En la fase de análisis se buscó realizar estandarización para el control de las variables confusas y análisis multivariado como se describe en el plan de análisis de resultados. No consideramos que sea necesario realizar estratificación para que no se vea afectada la potencia del estudio. Con estas estrategias se buscó controlar la confusión para no tener asociaciones falsas y/o alteración de las asociaciones existentes que afecten la validez interna y por lo tanto la validez externa.

#### *8.6 Plan de análisis*

Para el análisis se tomó como variable de exposición el uso de soluciones endovenosas (hipotónicas o isotónicas). Como variable de desenlace se tuvo la presencia de hiponatremia en las primeras 48 horas desde el ingreso a la UCI. Como variables de confusión balance hídrico (positivo >10%) y el uso de antidiuréticos.

Se realizó un análisis univariado, describiendo las variables cuantitativas con medidas de tendencia central, usando medias e informando sus desviaciones estándar asumiendo normalidad (según prueba de kolmogorov smirnov) y para variables de distribución no normal, se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos. Igualmente, las variables cualitativas se informaron usando proporciones.

Se realizó un análisis bivariado definiendo la presencia de hiponatremia como variable dependiente y las variables en estudio (sexo, patología de base, tipo solución utilizada, entre otras) como las variables independientes.

Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo y los datos del análisis univariado, bivariado y multivariado fueron informados en gráficos y tablas según correspondiera. Se utilizó el programa STATA 14.0 para la realización del análisis estadístico.

De forma específica, para el primer objetivo “Evaluar la asociación entre hiponatremia aguda y el uso de soluciones endovenosas de mantenimiento (hipotónicas e isotónicas) en niños en

estado crítico hospitalizados por cualquier patología”, se realizó un análisis de regresión logística con ajuste por variables de confusión.

Para los objetivos 2 a 6 se construirán una tabla de frecuencias diferenciando de acuerdo con el tipo de solución utilizada como isotónicas o hipotónicas.

## **9. Aspectos éticos**

Este estudio se realizó bajo los principios éticos para las investigaciones médicas planteadas en el código de Nuremberg, adoptados en la declaración de Helsinki y en la 64ª Asamblea General realizada en Fortaleza, Brasil, en octubre del 2013. Así mismo se rigió bajo las regulaciones locales planteadas por el ministerio de salud de Colombia en la resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”.

Por otra parte, teniendo en cuenta la ley estatutaria 1581 del 2012 y la ley 79 de 1993, se mantuvo la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas que aportaron la información para este estudio, protegiendo cualquier dato sensible que éstas contuvieran, sin embargo, dentro de los datos a recolectar no se incluyen datos sensibles que pudieran ser objeto de discriminación.

Esta investigación es clasificada dentro de la categoría de riesgo mínimo según el artículo 11 de dicho decreto, debido a la vulnerabilidad del grupo etario involucrado y al ser un estudio retrospectivo, los datos se obtendrán de las historias clínicas teniendo en cuenta que no se realizaron intervención en el paciente. Se solicitó la autorización al ente encargado de la institución para la obtención de los datos, los cuales se mantuvieron de forma legítima y exacta, generando análisis globales más no de pacientes en particular. La información obtenida de este estudio y sus resultados son públicos para fines científicos y académicos, independientemente del resultado obtenido.

Se declara que no hay ningún conflicto de interés particular por parte de los investigadores que participan en este estudio.

## 10. Consideraciones administrativas

### 10.1 Cronograma

Actividad	2018									2019									2020														
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
<i>Planteamiento del problema</i>																																	
<i>Pregunta de investigación</i>																																	
<i>Búsqueda de Literatura</i>																																	
<i>Elaboración del Protocolo</i>																																	
<i>Corrección del Protocolo</i>																																	
<i>Presentación al comité científico</i>																																	
<i>Recolección de la Muestra</i>																																	
<i>Análisis Base de Datos</i>																																	
<i>Obtención de Resultados</i>																																	
<i>Análisis de Resultados</i>																																	



## 10.2 Presupuesto

<b>EVENTO</b>	<b>ACTIVIDAD</b>	<b>PRESUPUESTO</b>
Planteamiento del Problema	Asesoría tutor temático. Recurso humano, transporte.	\$1.000.000
Pregunta de Investigación	Asesoría tutor temático. Recurso humano, transporte.	\$1.000.000
Selección de Grupo de Trabajo	Reunión tutores. Recurso humano, transporte.	\$5.000.000
Búsqueda de la literatura	Búsqueda Internet, apoyo red de bibliotecas, mensajería, Recurso Humano, uso de computador e Impresión, Gasto de servicios públicos: Luz, Agua Teléfono.	\$3.000.000
Elaboración de Pre-protocolo	Fotocopias, uso de computador, transportes para asesorías, impresiones (Tinta, Hojas y desgaste equipo), Comestibles, Esferos, servicio de luz, agua. Recurso Humano.	\$3.000.000
Corrección de Pre-protocolo	Transporte, recurso humano.	\$ 2.000.000
Presentación a Comité Científico	Fotocopias, recurso humano.	\$ 1.000.000
Presupuesto para viajes y presentación del trabajo en congresos según corresponda nacionales.		10.000.000
Recolección de datos	Recurso Humano, Uso computador, Comestibles, Luz.	\$4.000.000
Análisis de base de datos	Transportes, Servicios de luz, agua, teléfono, Uso Computador, Comestibles.	\$ 8.000.000
Redacción de documento final	Recurso humano, impresión empaste.	\$ 5.000.000
Evaluación de documento final	Recurso humano.	\$3.000.000

Correcciones a documento final	Recurso humano.	\$3.000.000
Presentación Tesis	Recurso Humano, Transporte Uso de computador, Salón, Medio Visual.	\$5.000.000
Publicación Tesis	Gastos de Envío, Internet.	\$2.000.000
Traducción		2.000.000
Viaje nacional presentación protocolo congreso		4.000.000
Sometimiento artículo revista Indexada		4.000.000
<b>Total</b>		<b>66.000.000</b>

## **11. Resultados esperados**

El determinar el riesgo de hiponatremia con el uso de soluciones intravenosas de mantenimiento en la población pediátrica de la unidad de cuidado intensivo, permitió evidenciar la mejor opción para el manejo de pacientes críticos y generar recomendaciones sobre el uso seguro de soluciones de mantenimiento en nuestra población, pudiendo prevenir complicaciones asociadas a la hiponatremia y tiempos de hospitalización prolongados.

Se generó conocimiento de epidemiología local que permitió abrir un abanico de problemas de investigación que se verán reflejados en la generación de recomendaciones de manejo para nuestra población. Así mismo, se fortaleció la capacidad científica de las instituciones involucradas.

## 12. Resultados

Se incluyeron 503 pacientes, de los cuales 284 (56.5%) recibieron soluciones hipotónicas, 120 (23,9%) solución isotónica balanceada (Lactato Ringer o Plasmalyte), 99 (19,7%) solución isotónica no balanceada (SSN 0.9% y DADSS 0.9%). La mediana de la edad fue de 24 meses para todos los grupos (RIQ 8-96 meses) y el 51% de los pacientes incluidos fueron de sexo femenino. No se identificaron diferencias significativas en la edad según el sexo. El 76,4% de los pacientes estaban afiliados al sistema de salud mediante el régimen contributivo, 14,3% pertenecían al régimen subsidiado, el 9,9% tenían medicina complementaria y el 1,2% no se encontraba afiliado a ningún régimen de salud.

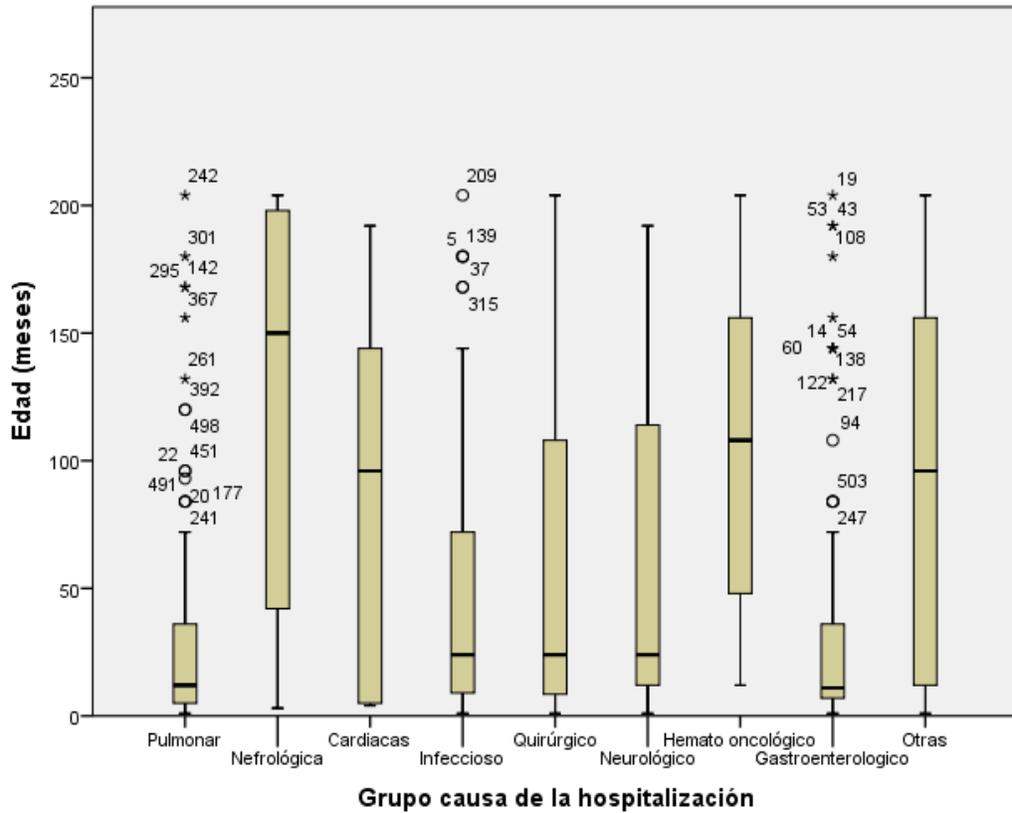
El 59% de los casos ingresaron a la UCIP por enfermedades no quirúrgicas. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los casos quirúrgicos o no, de acuerdo al sexo o edad ( $p=0,387$ ). Las causas más frecuentes de hospitalización fueron la necesidad de cirugía pediátrica (11,9%), trasplante hepático (11,7%) y la sepsis (11,1%). (Tabla 6,7)

**Tabla 6. Distribución de las causas de hospitalización en la Unidad de cuidado crítico.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Quirúrgico</b>	107	21,3
<b>Gastroenterológico</b>	100	19,9
<b>Pulmonar</b>	99	19,7
<b>Infeccioso</b>	75	14,9
<b>Otras</b>	49	9,7
<b>Hemato oncológico</b>	32	6,4
<b>Neurológico</b>	24	4,8
<b>Nefrológica</b>	12	2,4
<b>Cardiacas</b>	5	1,0

Los pacientes hospitalizados por afecciones pulmonares y gastrointestinales mostraron tener una edad significativamente inferior a otras causas ( $p=0,045$ ). El grupo etéreo en el que se usó soluciones hipotónicas fue significativamente menor que el grupo de edad a quienes se les indicó soluciones isotónicas ( $p=0.001$ ). (Ilustración 3, tabla 7)

**Ilustración 3. Pacientes hospitalizados según la edad en meses por grupo de patologías.**



**Tabla 7. Distribución demográfica, diagnóstica según la solución utilizada**

	Isotónicas			Hipotónicas		P*
	Total de pacientes (n=503)	Solución isotónica balanceada (n=120)	Solución isotónica no balanceada (n=99)	Solución hipotónica tipo 1 (n=190)	Solución hipotónica tipo 2 (n=94)	
Sexo mujer, n (%)	256 (50,9%)	61 (50,8%)	51 (5,5%)	90 (47,6%)	54 (57,4%)	0,954
Edad meses, mediana (RIQ)	24 (8-96)	132 (78-168)	72 (12-132)	9 (5-12)*	12 (9-36)*	0,001
Tiempo de hospitalización mediana (RIQ)	17 (9-34)	13 (8-25)	14 (8-31)	19 (11-36)	22 (10.47)	0,000
Quirúrgico, n (%)	206 (41%)	44 (36,7%)	38 (38,4%)	89 (46,8%)	35 (37,2%)	0,160
Causa hospitalización						
Pulmonar	99 (19,7%)	14 (11,7%)	14 (14,1%)	45 (23,7%)	26 (27,7%)*	0,001
Nefrológica	12 (2,4%)	5 (4,2%)	3 (3%)	1 (0,5%)	3 (3,2%)	0,156
Cardíaca	5 (1%)	2 (1,7%)	0	1 (0,5%)	2 (2,1%)	0,347
Infecciosa	75(14,9%)	13 (10,8%)	18 (18,2%)	30 (15,8%)	14 (14,9%)	0,456
Neurológico	24 (4,8%)	9 (7,5%)	4 (4%)	34 (17,9%)	7 (7,4%)	0,756

Hematoncológicas	32 (6,4%)	18 (15%)*	10 (10,1%)*	2 (1,1%)	2 (2,1%)	0,001
Gastrointestinal	100(19,9%)	10 (8,3%)	11 (11,1%)	65 (34,2%)	14 (14,9%)	0,000
Otras	49 (9,7%)	20 (16,7%)	13 (13,1%)	8 (4,2%)	8 (8,5%)	0,000
Otros diagnósticos						
Sepsis	56 (11,1%)	8 (6,7%)	11 (11,1%)	26 (13,7%)	11 (11,7%)	0,124
Trasplante hepático	59 (11,7%)	5 (4,2%)	5 (5,1%)	41 (21,6%)*	8 (8,5%)	0,001

\*Prueba de Chi2- diferencia entre grupo con soluciones Isotónicas e hipotónicas.

La hiponatremia se presentó en 121 (24,1%) de todos los pacientes estudiados. El 37% (45 pacientes) de los casos ocurrieron con soluciones isotónicas y el 63% (76 pacientes) con soluciones hipotónicas. El riesgo de presentar hiponatremia al usar soluciones hipotónicas vs isotónicas es de OR comparativo de 1,41 IC95% 0,92, 2,15 p=0,106.

Cuando se analizó la presencia de hiponatremia según el tipo de solución, se encontró que las soluciones isotónicas balanceada tenía menor riesgo de presentar hiponatremia frente a las otras soluciones (OR 0,59 IC95% 0,35, 0,99, p=0,007). No obstante, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hiponatremia y el uso de otras soluciones como líquidos de mantenimiento: soluciones isotónicas no balanceadas (OR 1,02 IC95% 0,61, 1,71, p=0,082), solución hipotónica tipo 1 ( Dextrosa con 80 mq/lit de sodio) (OR 1,05 IC95% 0,69, 1,06, p=0,078) solución hipotónica tipo 2 ( Dextrosa con 60 mq/lit de sodio) (OR 1,05 IC95% 0,93, 2,52, p=0,324). (Tabla 8, Ilustración 4)

De la misma manera, independientemente del tipo de solución utilizada, se encontró que los pacientes en postoperatorio tenían mayor riesgo de presentar hiponatremia (OR 1,93 IC95% 1,23, 3,1, p=0,001), siendo aún mayor si se usaba diuréticos de asa dentro de las primeras 48 horas (OR 1,74 IC95% 1,11, 2,73, p=0,007), el riesgo de hiponatremia en estos pacientes con el uso de diurético aumentaba si además estaba recibiendo soluciones hipotónicas como líquidos de mantenimiento (OR 2,1 IC95% 1,41, 3,0 p=0,000).

La solución isotónica balanceada se asoció con un menor riesgo de presentar hiponatremia incluso al ajustar el resultado con los grupos que recibieron diurético o estaban en postoperatorio (OR 0,48 IC95% 0,28, 0,8, p=0,001).

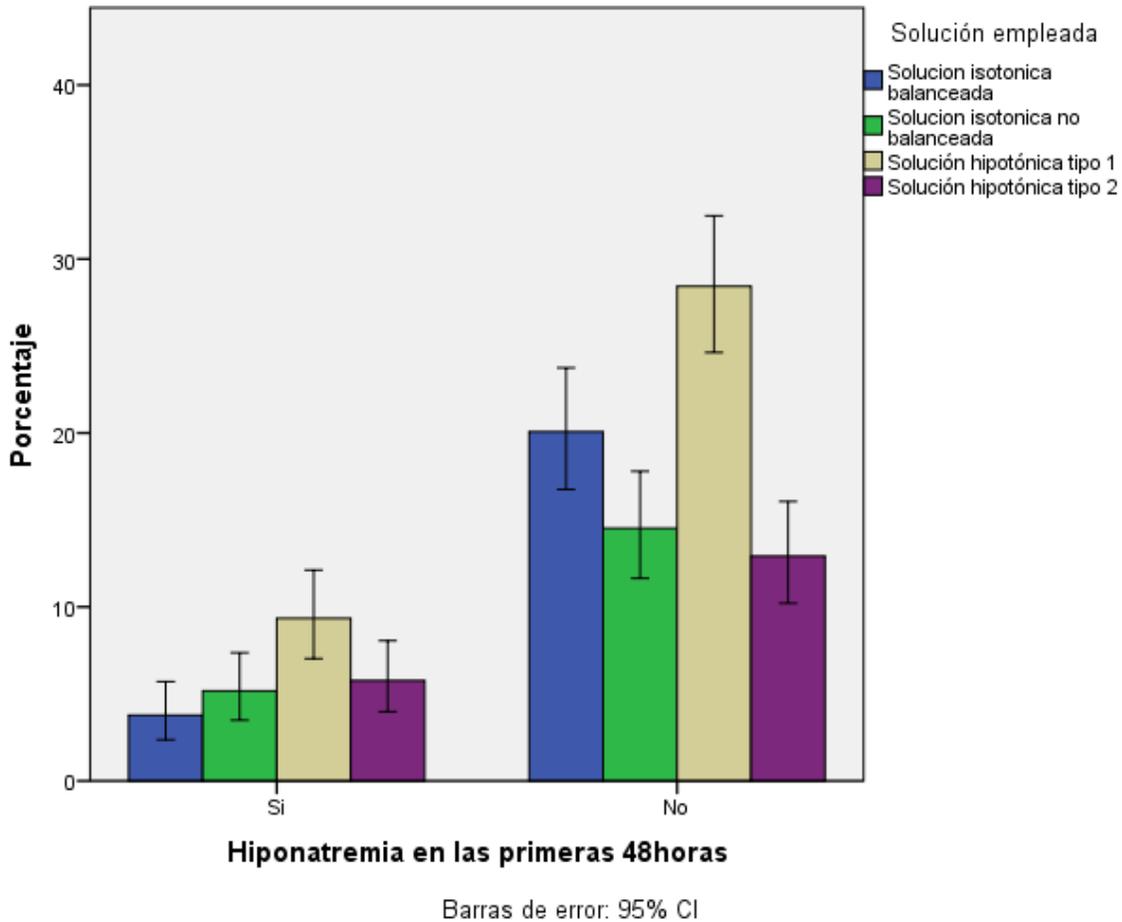
No se encontró aumento del riesgo de presentar hiponatremia en pacientes con acidosis de cualquier tipo (OR 2,27 IC95% 0,87-5,65, p=0,085), ni en niños que tenían hiperlactatemia (OR 1,32 IC95% 0,53-3,28, p=0,536), acidosis metabólica (OR 0,76 IC95% 0,29-2,01, p=0,766), ni

lesión renal aguda (OR 0,51 IC95% 0,15-1,76, p=0,441), independiente del tipo de solución utilizada.

**Tabla 8. Presentación de hiponatremia según el tipo de solución empleada**

Tipo de solución		OR	IC 95%	P
Solución isotónica	Balanceada	0,59	0,35-0,99	0,007
	No balanceada	1,02	0,61-1,71	0,082
Solución hipotónica	Tipo 1	1,05	0,69-1,06	0,078
	Tipo 2	1,05	0,93-2,52	0,324

**Ilustración 5. Proporción de casos de hiponatremia de acuerdo al tipo de solución empleada.**



Al evaluar otros desenlaces como la hipernatremia, se presentó en 29 pacientes (5,8%), no se encontró asociación entre la frecuencia de presentación de esta y el tipo de solución utilizada

( $p=0,894$ ), la edad ( $p=0,705$ ), así como tampoco se asoció con la causa de hospitalización ( $p=0,621$ ) ni con el grupo de pacientes en postoperatorio ( $p=0,962$ ), sin embargo, si el paciente presentaba hipernatremia si se encontró mayor riesgo de desenlace fatal (OR 6,6 IC95% 2,39, 18,22;  $p=0,001$ ).

En el análisis multivariado la solución isotónica balanceada mostró una relación no significativa con una menor presentación de hipercalcemia (OR 0,51 IC95% 0,22, 1,18  $p=0,326$ ), no se encontró riesgo de presentar hipercalcemia con el uso de otras soluciones ( $p=0,435$ ).

El uso de soluciones isotónicas balanceadas se asoció a menor riesgo de presentar hipercloremia (OR 0,51 IC95% 0,34, 0,77,  $p=0,000$ ). Pero no se observó ninguna asociación entre la presencia de trastornos del cloro y el uso de soluciones no balanceadas e hipotónicas (OR 0,74 IC95% 0,47, 1,16,  $p=0,234$ ). (Tabla 9)

**Tabla 9. Tipo de solución y asociación a hipercloremia**

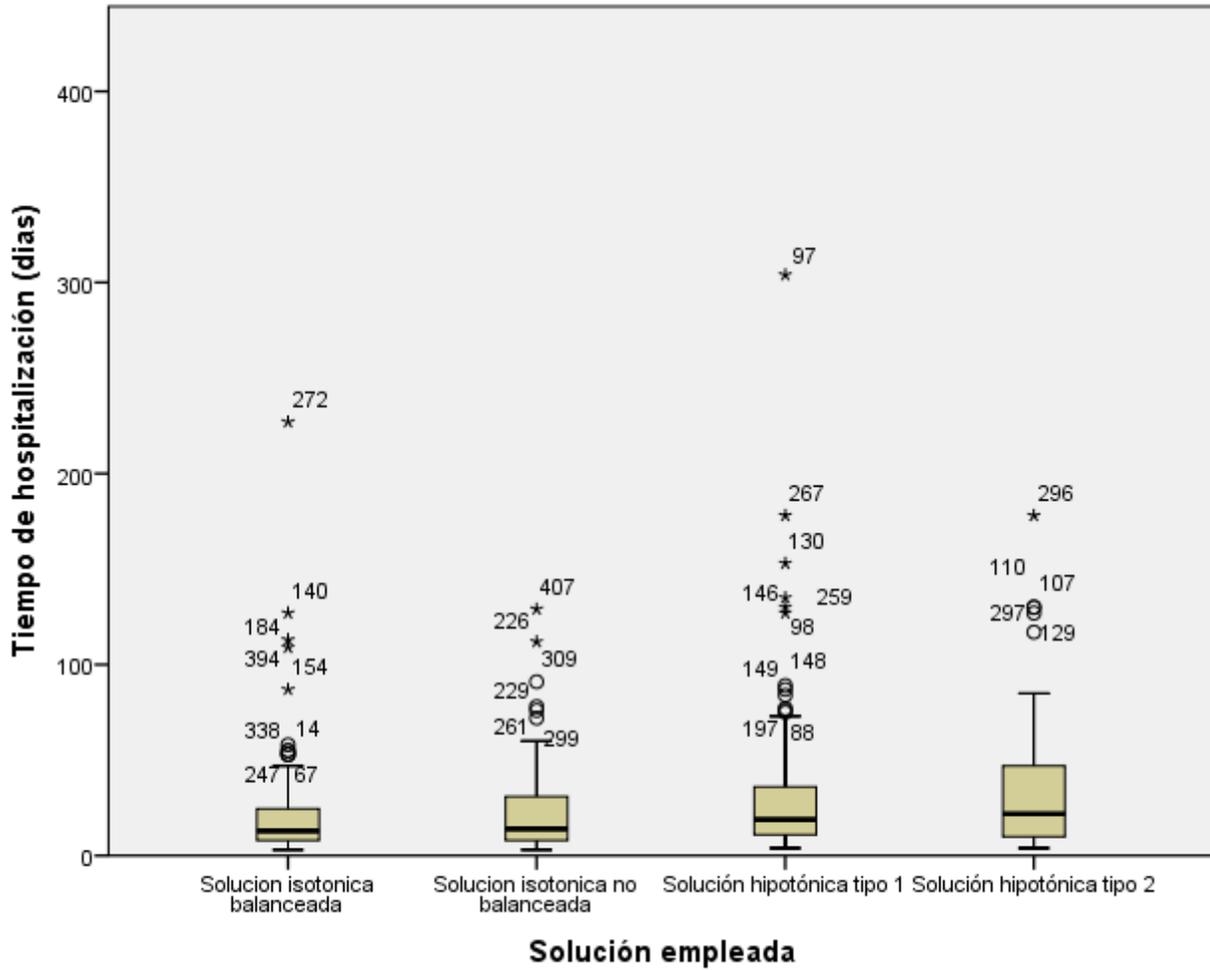
Tipo de solución		OR	IC 95%	p
Solución isotónica	Balanceada	0,51	0,34-0,77	0,000
	No balanceada	0,74	0,47-1,16	0,234
Solución hipotónica	Tipo 1	1,79	1,23-2,62	0,000
	Tipo 2	1,32	0,82-2,11	0,242

La mediana del tiempo de hospitalización fue de 17 días (RIQ 9-34), específicamente para las soluciones hipotónicas de 20 días (RIQ 11-38) (para la solución tipo 2 fue de 22 días y para la tipo 1 fue de 19 días), resultado significativamente superior en comparación con las soluciones isotónicas con una mediana de 14 días (RIQ 8-30) (para las soluciones balanceada 13 días y para las soluciones no balanceadas 14 días)  $p=0,000$ . El uso de una solución hipotónica se asoció a 8 días más de estancia hospitalaria total (Diferencia de promedios 8, IC95% 2,67, 13,3,  $p=0,001$ ). (Ilustración 6)

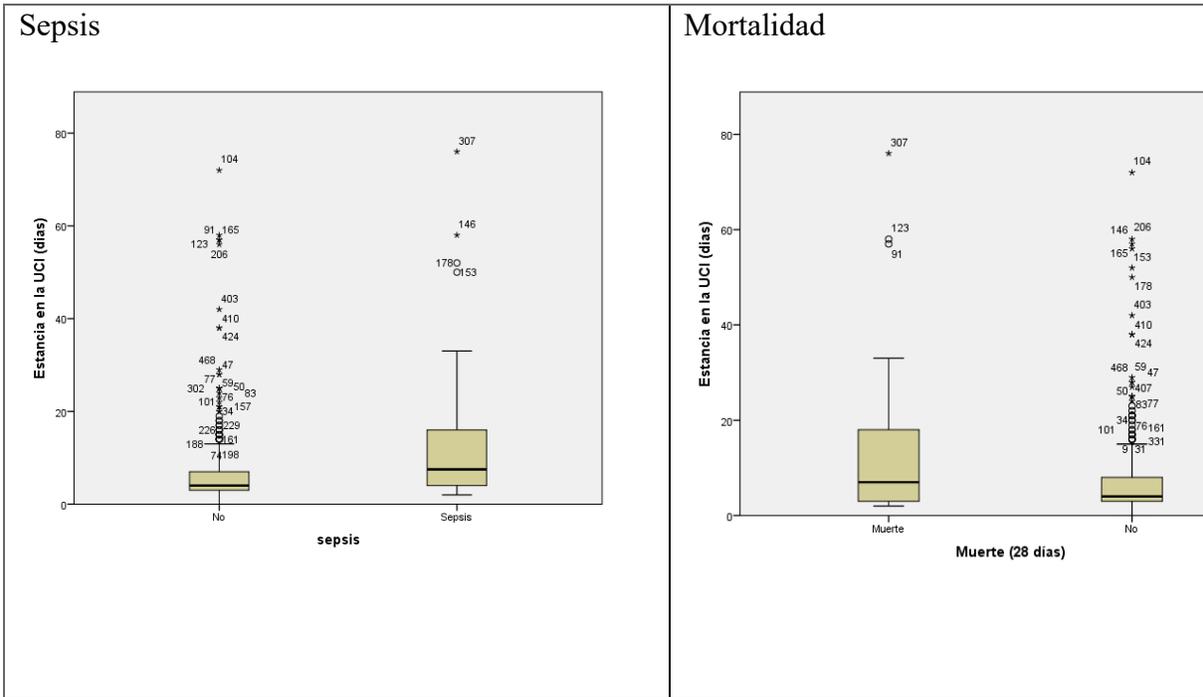
La mediana de la estancia en la UCI fue de 4 días (RIQ 3-8) para todos los grupos, siendo significativamente mayor en los pacientes con sepsis y con desenlace de mortalidad. No se

documentaron diferencias significativas en el tiempo de estancia en la UCI de acuerdo al tipo de solución empleada ( $p=0,543$ ). (Ilustración 7,8)

**Ilustración 5. Distribución del tiempo de hospitalización de acuerdo a la solución empleada.**



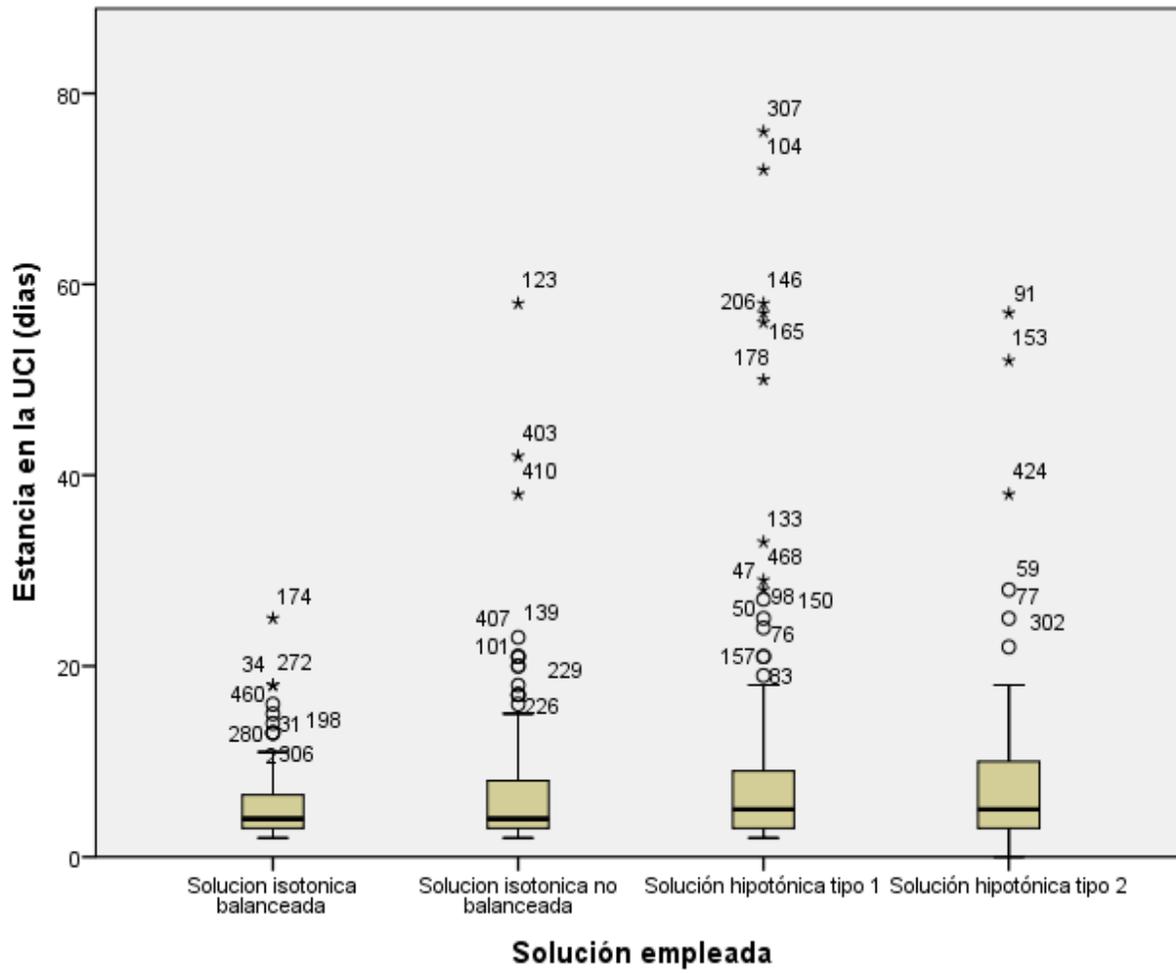
### Ilustración 6. Distribución de la estancia en la UCI en casos de sepsis y mortalidad



Respecto a la encefalopatía hiponatrémica se presentó en 4 pacientes (0,8%), sin documentarse daño neurológico asociado, con posterior recuperación a realizarse la corrección del sodio.

La muerte ocurrió en 24 pacientes (4.8%) Su presentación no mostró diferencias significativas de acuerdo al tipo de solución empleada ( $p=0,347$ ). La mortalidad mostró mayor relación con otras variables como sepsis (OR 3,61 IC95% 1,42, 9,42  $p=0,011$ ), hipernatremia (OR 6,6 IC95% 2,39, 18,22  $p=0,025$ ) y un lactato mayor a 2 (OR 14,61 IC95% 1,87, 114,21,  $p=0,001$ ).

**Ilustración 7. Distribución de la estancia en UCI de acuerdo a la solución empleada.**



### 13. Discusión

El uso de líquidos de endovenosos como soluciones de mantenimiento es una de las prácticas habituales en el manejo de los pacientes en estado crítico. En general existe consenso frente al volumen a administrar basado en la fórmula propuesta por Holliday-Segar sin embargo, existe controversia sobre la tonicidad ideal, dada la descripción de complicaciones como la hiponatremia aguda con el uso de soluciones hipotónicas y la presencia de desenlaces adversos. (65)

En esta investigación se evaluaron 503 pacientes hospitalizados en cuidado crítico que recibieron soluciones isotónicas o hipotónicas como líquidos de mantenimiento, encontrando que el 24.1% de ellos presentaron hiponatremia aguda en las primeras 48h de ingreso a cuidado crítico. De estos pacientes el 37% de los casos ocurrieron con el uso de soluciones isotónicas y el 63% con soluciones hipotónicas. El riesgo de presentar hiponatremia al usar soluciones hipotónicas vs isotónicas es de OR comparativo es de 1,41 IC95% 0,92, 2,15  $p=0,106$ . Aunque la prueba estadística no muestra diferencia significativa lo más probable es que con un tamaño de muestra más grande este se vuelva significativo.

En la literatura este porcentaje es variable dependiendo del estudio revisado, en la cohorte retrospectiva de Carandang y colaboradores (25) en la que evaluaron a 1048 pacientes, 38.6% de los pacientes que recibieron soluciones hipotónicas presentaron hiponatremia y el 27.8% de los que recibieron soluciones isotónicas presentaron hiponatremia (OR 1.63; IC95% 1,24-2.15,  $P<0.001$ ).

La frecuencia de presentación de la hiponatremia se asoció de manera significativa con el tipo de solución utilizada, encontrándose que aquellos pacientes que recibieron soluciones isotónicas balanceadas tenían menor riesgo de presentar hiponatremia (OR 0,59 IC95% 0.35, 0.99,  $p=0,007$ ). Estos hallazgos son consistentes con el metaanálisis de McNab y colaboradores (11) quienes encontraron que las soluciones isotónicas tienen menor riesgo de generar hiponatremia comparado con las soluciones hipotónicas (17% isotónicas vs 34% hipotónicas, RR 0.48 (IC95% 0.38-0.60), así como el metaanálisis de Foster y compañía (26) en 2014 con un riesgo relativo de 2.37 de presentar hiponatremia con el uso de soluciones hipotónicas vs isotónicas (IC95% 1.72-3.26).

Dentro de los factores de riesgo para presentar hiponatremia, encontramos que independientemente del tipo de solución utilizada los pacientes en postoperatorio se encontraron que tenían mayor riesgo de presentar hiponatremia (OR 1,93 IC95% 1,23, 3,1,  $p=0,001$ ) lo que puede estar en relación con la administración de agentes anestésicos, opiáceos y la secreción no osmótica de ADH.(65) Entre los pacientes en postoperatorios abdominales, el exceso de líquido intersticial inmediatamente después de la intervención, así como la presencia de colostomías (con posible pérdida de sodio) podrían justificar la asociación. (66) A pesar de estos hallazgos, se ha descrito en la literatura que existe mayor riesgo de presentar hiponatremia en pacientes con patologías quirúrgicas cuando se administran soluciones hipotónicas, incluyendo la cohorte de Carandag (25)((RR 2.24, CI95% 1.52 - 3.31) e hiponatremia severa RR 5.29, CI95% 1.74 - 16.06)) y el ensayo clínico de Choong K y colaboradores (63) (40.8% vs 22.7%; RR: 1.82 (IC95%: 1.21–2.74;  $p= 0.004$ ).

El uso de soluciones isotónicas balanceadas se asoció a menor riesgo de presentar hipercloremia (OR 0,51 IC95% 0,34, 0,77  $p=0,000$ ). Hallazgo que podría estar en relación con la menor concentración de cloro de las soluciones balanceadas. Aunque en este estudio no se observó ninguna asociación entre la presencia de trastornos del cloro y el uso de soluciones no balanceadas (OR 0,74 IC95% 0,47, 1,16,  $p=0,234$ ), la presencia de hipercloremia en niños críticos se ha asociado con el uso de soluciones ricas en cloruro administradas principalmente como expansores de volumen y de mantenimiento (OR 1.13; IC95% 1.04–1.23) (67), que pudieran generar complicaciones secundarias a la vasoconstricción renal y esplácnica, así como al aumento de citoquinas inflamatorias, aumentando el riesgo de complicaciones (OR 1.9, IC95% 1.1 – 3.2,  $p = 0.023$ ) y mortalidad asociada (OR 3.7, IC95% 2.0 – 6.8,  $p < 0.001$ ) (68).

Por otro lado, encontramos que los pacientes que recibieron diurético de asa tuvieron mayor riesgo de hiponatremia (OR 1,74 IC95% 1,11, 2,73,  $p=0,007$ ), siendo aún mayor si además estaba recibiendo soluciones hipotónicas como líquidos de mantenimiento (OR 2,1 IC95% 1,41, 3,0  $p=0,000$ ). Aunque el 73% de los casos de hiponatremia inducida por diuréticos se deben a los diuréticos de tipo tiazida, solo el 8% son causadas por diuréticos de asa como la furosemida, a menos que el diurético haya inducido una depleción de volumen o la ingesta de agua sea muy alta (ya que los diuréticos de asa alteran parcialmente la capacidad de dilución urinaria), lo que

podría alterarse aún más en los niños más pequeños que tienen dificultades para mantener una medula renal hipertónica. (44,66)

Por otro lado, se encontró aumento en la estancia hospitalaria de 8 días con el uso de soluciones hipotónicas (Diferencia de promedios 8, IC95% 2,67, 13,3,  $p=0,001$ ), como también lo evidencia la cohorte retrospectiva de Shein y colaboradores en pacientes con bronquiolitis donde el uso de soluciones hipotónicas se asoció con aumento en la estancia hospitalaria en los primeros días de hospitalización. (69)

Se ha descrito desenlaces tales como muerte o lesiones neurológicas como resultado de hiponatremia adquirida en el hospital en niños que reciben líquidos intravenosos hipotónicos. Según el estudio realizado por Moritz y colaboradores en el que 1 de cada 12 pacientes que presentaban hiponatremia iatrogénica durante la estancia hospitalaria tenía riesgo de morir, correspondiendo al 9.4% (IC98% 1.85 a 12.01) demuestra el potencial de severidad de las consecuencias asociado al uso de soluciones hipotónicas. (20) Sin embargo, durante este estudio no se evidenció un aumento de la mortalidad asociado al tipo de solución endovenosa, pero sí se asoció con la presencia de sepsis (OR 3,61 IC95% 1,42,9,42.  $p=0,011$ ), hipernatremia (OR 6,6 IC95% 2,39, 18,22,  $p=0,025$ ) y un lactato mayor a 2 (OR 14,61 IC95% 1,87, 114,21,  $p=0,001$ ) independientemente del tipo de solución utilizada. Es posible que estudios diseñados para la evaluación de la mortalidad como desenlace primario y un mayor tamaño muestral logren identificar diferencias significativas en este desenlace. Así mismo el uso de soluciones que reduzcan la presentación de estos eventos (hipernatremia e hiperlactatemia) probablemente producirán efectos sobre la mortalidad de los pacientes y considerar utilizar una solución de acuerdo a las comorbilidades o patología de base del paciente.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Por su naturaleza retrospectiva el estudio podría ser susceptible a sesgo de selección, sin embargo y para controlarlo se establecieron criterios de inclusión y exclusión claros y fueron incluidos todos los pacientes en el período de tiempo establecido. La metodología definida para la realización del presente estudio permitió controlar errores en la captura de la información y se buscó realizar análisis multivariado para controlar los factores de confusión. Las variables que podrían generar diferencias en las asociaciones como la edad, género y enfermedad de bases fueron tenidas en cuenta al momento de realizar

el análisis de la información. Así mismo no fue posible por el tipo de estudio realizar la medición en el tiempo exacto de diferentes variables clínicas y paraclínicas en todos los pacientes, sin embargo, se tuvieron en cuenta intervalos para su evaluación.

## **14. Conclusiones**

El uso de soluciones de líquidos de mantenimiento en niños críticos se asocia con una frecuencia importante de hiponatremia aguda en las primeras 48 horas de ingreso a terapia intensiva. De hecho, encontramos que 1 de cada 4 niños que reciben líquidos de mantenimiento presentan hiponatremia aguda. Esta hiponatremia es más frecuente y marcada en aquellos pacientes que reciben soluciones hipotónicas como líquidos de mantenimiento frente a los que reciben soluciones isotónicas y este hallazgo se asocia a mayor duración de la estancia hospitalaria. En los pacientes en postoperatorios es más frecuente observar esta hiponatremia, así como en aquellos niños que reciben diuréticos de ASA. El uso de soluciones isotónicas balanceadas como líquidos de mantenimiento se asocia a menor frecuencia de hiponatremia y de complicaciones. Se necesitan ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad del uso de soluciones isotónicas balanceadas en niños críticos como soluciones de mantenimiento.

## 15. Bibliografia

1. Greenberg JH, Tufro A, Marsenic O. Approach to the treatment of the infant with hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):513–7.
2. Friedman JN. Risk of acute hyponatremia in hospitalized children and youth receiving maintenance intravenous fluids. *Paediatr Child Health Can.* 2013;18(2):102-102–4.
3. Lamont S, Crean P. Fluid and electrolyte balance in children. *Paediatr Child Health U K.* 2014;24(7):273–7.
4. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic Versus Hypotonic Maintenance IV Fluids in Hospitalized Children: A Meta-Analysis. *Pediatrics.* 2014;133(1):105–13.
5. Friedman A. Maintenance fluid therapy: What’s next. *J Pediatr.* 2014;165(1):14–5.
6. Toledo JD, Morell C, Vento M. Intravenous isotonic fluids induced a positive trend in natraemia in children admitted to a general paediatric ward. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2016;105(6):e263–8.
7. 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;31(2):122–6.
8. Grisaru S, Xie J, Samuel S, Freedman SB. Iatrogenic Dysnatremias in Children with Acute Gastroenteritis in High-Income Countries: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2017;5(October):1–11.
9. Zieg J. Pathophysiology of Hyponatremia in Children. *Front Pediatr.* 2017 Oct 16;5:213.
10. McNab S. Intravenous maintenance fluid therapy in children. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(2):137–40.
11. 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 Syst Rev.* 2014 Dec 18;(12):CD009457.

12. Lunøe M, Overgaard-Steensen C. Prevention of hospital-acquired hyponatraemia: individualised fluid therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(8):975-975–85.
13. Moritz ML, Ayus JC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(12):1687–700.
14. Chung CH, Zimmerman D. Hyponatremia and Hyponatremia: Current Understanding and Management. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2009;10(4):272–8.
15. Carcillo JA. Intravenous fluid choices in critically ill children. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(4):396–401.
16. 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. *The Lancet*. 2015;385(9974):1190–7.
17. Sánchez-Bayle M, Martín-Martín R, Cano-Fernández J, Villalobos-Pinto E. Sueroterapia y riesgo de hiponatremia iatrogénica en niños hospitalizados con gastroenteritis aguda: Estudio prospectivo. *Nefrología*. 2014;34(4):477–82.
18. Shukla S, Basu S, Moritz ML. Use of Hypotonic Maintenance Intravenous Fluids and Hospital-Acquired Hyponatremia Remain Common in Children Admitted to a General Pediatric Ward. *Front Pediatr*. 2016;4(August):1–5.
19. Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2006;91(10):828–35.
20. Moritz ML, Ayus JC. Intravenous fluid management for the acutely ill child. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):186–93.
21. Drysdale SB, Coulson T, Cronin N, Manjaly ZR, Piyasena C, North A, et al. The impact of the National Patient Safety Agency intravenous fluid alert on iatrogenic hyponatraemia in children. *Eur J Pediatr*. 2010;169(7):813–7.
22. Tran MMA, Tantsis EM, Ging JM. In children requiring intravenous fluid for hydration maintenance, which out of hypotonic saline and isotonic saline is less likely to result in the

development of hyponatraemia? *J Paediatr Child Health*. 2017;53(3):309–13.

23. Alves JTL, Troster EJ, Oliveira CAC de. Isotonic saline solution as maintenance intravenous fluid therapy to prevent acquired hyponatremia in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(6):478–86.

24. 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(5):445–51.

25. Carandang F, Anglemeyer A, Longhurst CA, Alexander SR, Kahana M, Sutherland SM, et al. Association between maintenance fluid tonicity and hospital-acquired hyponatremia. *J Pediatr*. 2013;163(6):1646-1646–51.

26. Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2014;165(1):163-169.e2.

27. National Patients Safety Agency. Patient safety alert - Reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. 2007.

28. Holliday MA, Ray PE, Friedman AL. Fluid therapy for children: Facts, fashions and questions. *Arch Dis Child*. 2007;92(6):546–50.

29. Neilson J, O'Neill F, Dawoud D, Crean P. Intravenous fluids in children and young people: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2015;6388(December):h6388–h6388.

30. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20183083.

31. Coulthard MG. Will changing maintenance intravenous fluid from 0.18% to 0.45% saline do more harm than good? *Arch Dis Child*. 2008;93(4):335–40.

32. Padua AP, Macaraya JRG, Dans LF, Anacleto FE. Isotonic versus hypotonic saline solution for maintenance intravenous fluid therapy in children: a systematic review. *Pediatr*

Nephrol. 2015;30(7):1163–72.

33. Terris M, Crean P. Fluid and electrolyte balance in children. *Anaesth Intensive Care Med.* 2012;13(1):15–9.

34. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1620–1620.

35. Sawaya RD. Fluids and Electrolyte Management Part 2: Electrolyte Disturbances and Acid-Base Disorders. *Pediatr Emerg Med Rep.* 2016;(Mar):1–17.

36. Stewart CR, Silvestre C, Vyas H. Maintenance fluid management in paediatrics. *Paediatr Child Health U K.* 2018;28(7):344–7.

37. Cheng S, Schindler EI, Scott MG. 60 - Disorders of Water, Electrolytes, and Acid–Base Metabolism. Sixth Edit. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* Elsevier Inc.; 2018. 1324 p.

38. Fernández Sarmiento Jaime GAR Maya Hijuelos Luis Carlos. *Líquidos y electrolitos en la Pediatría.* 1a ed. Distribuna; 2008.

39. Anigilaje EA. Management of Diarrhoeal Dehydration in Childhood: A Review for Clinicians in Developing Countries. *Front Pediatr.* 2018 Feb 23;6:28.

40. Jain A. Body Fluid Composition. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):141–52.

41. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the Brain. *Kidney Int Rep.* 2018;3(1):24–35.

42. Barker JM, Bajaj L. Hypo and Hyper: Common Pediatric Endocrine and Metabolic Emergencies. *Adv Pediatr.* 2015;62(1):257–82.

43. Lynch R, Wood EG, Neumayr TM. Chapter 73 - Fluid and Electrolyte Issues in Pediatric Critical Illness. Fifth Edit. *Pediatric Critical Care.* Elsevier Inc.; 2017. 1007 p. S

44. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness:

Curr Opin Crit Care. 2008;14(6):627–34.

45. Zieg J. Evaluation and management of hyponatraemia in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2014;103(10):1027–34.

46. Karen E. Y, Michael S, A. Ross M. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ*. el 3 de febrero de 2004;170(3):365-365–6.

47. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1581–9.

48. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(3):F619-F619-24.

49. Moritz ML, Ayus JC. New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(7):1225–38.

50. Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, Herrera-Gutiérrez ME, Lorente JA, Ruiz-Santana S, et al. Cristaloides y coloides en la reanimación del paciente crítico. *Med Intensiva*. 2015;39(5):303–15.

51. Long E, Duke T. Fluid resuscitation therapy for paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(2):141–6.

52. Naisbitt C, Buckley H, Kishen R. Crystalloids, colloids, blood products, and blood substitutes. *Anaesth Intensive Care Med*. 2016;17(6):308–14.

53. Santillanes G, Rose E. Evaluation and Management of Dehydration in Children. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(2):259–73.

54. Aboal J. Reposición de volumen: ¿cristaloides o coloides? *Rev Espanola Cardiol Supl*. 2015;15(D):15–9.

55. Kleinman RE, Barness LA, Finberg L. History of Pediatric Nutrition and Fluid Therapy. *Pediatr Res*. 2003;54(5):762–72.

56. Friedman AL. Pediatric hydration therapy: Historical review and a new approach. *Kidney Int*. 2005;67(1):380–8.

57. Lee JM, Jung Y, Lee SE, Lee JH, Kim KH, Koo JW, et al. Intravenous fluid prescription practices among pediatric residents in Korea. *Korean J Pediatr.* 2013;56(7):285–9.
58. Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2014;165(1):163-169.e2.
59. 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(1):82–82.
60. Freeman MA, Ayus JC, Moritz ML. Maintenance Intravenous Fluid Prescribing Practices Among Paediatric Residents. 2014;101(10):1–10.
61. Raksha SK, B D, Premalatha R. Full Volume Isotonic (0.9%) vs. Two-Thirds Volume Hypotonic (0.18%) Intravenous Maintenance Fluids in Preventing Hyponatremia in Children Admitted to Pediatric Intensive Care Unit—A Randomized Controlled Study. *J Trop Pediatr.* 2017;63(6):454-454–5.
62. Montañana PÃ, 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 pediatrics: A randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(6):589–97.
63. 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(5):857–66.
64. Karageorgos S, Kratimenos P, Landicho A, Haratz J, Argentine L, Jain A, et al. Hospital-Acquired Hyponatremia in Children Following Hypotonic versus Isotonic Intravenous Fluids Infusion. *Children.* 2018;5(10):139–139.
65. 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(5):1279-1279–84.
66. Torres SF, Iolster T, Schnitzler EJ, Siaba Serrate AJ, Sticco NA, Rivarola MR. Hypotonic and isotonic intravenous maintenance fluids in hospitalised paediatric patients: A

randomised controlled trial. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):1–6.

67. Bulfon AF, Alomani HL, Anton N, Comrie BT, Rochweg B, Stef SA, et al. Intravenous Fluid Prescription Practices in Critically Ill Children: A Shift in Focus from Natremia to Chloremia? *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(4):218-218–25.

68. Erin K. S, Natalie Z. C, Nick A, Geoffrey L. A, Neal J. T, Michael T. B, et al. Hyperchloremia Is Associated With Complicated Course and Mortality in Pediatric Patients With Septic Shock\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(2):155-155–6.

69. Shein SL, Slain K, Martinez Schlurmann N, Speicher R, Rotta AT. Hyponatremia and Hypotonic Intravenous Fluids Are Associated With Unfavorable Outcomes of Bronchiolitis Admissions. *Hosp Pediatr*. 2017;7(5):263-263–70.