



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**“COMPARACION DEL USO DE SUERO SALINO ISOTONICO FRENTE AL
SUERO SALINO HIPOTONICO COMO FLUIDOTERAPIA DE MANTENIMIENTO
Y RELACION CON LOS NIVELES PLASMATICOS DE SODIO EN EL
POSTOPERATORIO DE CIRUGIA GENERAL EN PACIENTES PEDIATRICOS”**

TESIS DOCTORAL

Isabel Martínez Carapeto

Sevilla, 2016



COMPARACION DEL USO DE SUERO SALINO ISOTONICO FRENTE AL SUERO SALINO HIPOTONICO COMO FLUIDOTERAPIA DE MANTENIMIENTO Y RELACION CON LOS NIVELES PLASMATICOS DE SODIO EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA GENERAL EN PACIENTES PEDIATRICOS

Autora: Isabel Martínez Carapeto
FEA Pediatría
Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)

Sevilla, Diciembre 2016

D. JOSE DOMINGO LOPEZ CASTILLA, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla, médico adjunto del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla

CERTIFICA

Que bajo su dirección se ha llevado a cabo el presente trabajo titulado "COMPARACION DEL USO DE SUERO SALINO ISOTONICO FRENTE AL SUERO SALINO HIPOTONICO COMO FLUIDOTERAPIA DE MANTENIMIENTO Y RELACION CON LOS NIVELES PLASMATICOS DE SODIO EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA GENERAL EN PACIENTES PEDIATRICOS" realizado por Dña. Isabel Martínez Carapeto, reuniendo las características exigidas para optar al Título de Doctor.

Y para que conste y surta efecto, expido el presente certificado.

Sevilla, 2 de Febrero de 2017



Fdo. D. José Domingo López Castilla

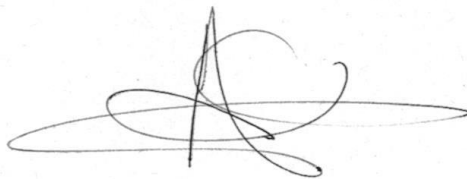
D. DOMINGO ACOSTA DELGADO, Profesor del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA

Que bajo su tutorización se ha llevado a cabo el presente trabajo titulado “COMPARACION DEL USO DE SUERO SALINO ISOTONICO FRENTE AL SUERO SALINO HIPOTONICO COMO FLUIDOTERAPIA DE MANTENIMIENTO Y RELACION CON LOS NIVELES PLASMATICOS DE SODIO. EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA GENERAL EN PACIENTES PEDIATRICOS” realizado por Dña. Isabel Martínez Carapeto, reuniendo las características exigidas para optar al Título de Doctor.

Y para que conste y surta efecto, expido el presente certificado.

Sevilla, 2 de Febrero de 2017

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom, identifying the signatory as D. Domingo Acosta Delgado.

Fdo. D. Domingo Acosta Delgado

Dña. ISABEL MARTINEZ CARAPETO, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA

Que es la autora del presente trabajo titulado “COMPARACION DEL USO DE SUERO SALINO ISOTONICO FRENTE AL SUERO SALINO HIPOTONICO COMO FLUIDOTERAPIA DE MANTENIMIENTO Y RELACION CON LOS NIVELES PLASMATICOS DE SODIO EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA GENERAL EN PACIENTES PEDIATRICOS”, que ha sido llevado a cabo bajo la dirección del Dr. José Domingo López Castilla y bajo la tutorización del Dr. Domingo Acosta Delgado, para optar al Título de Doctor.

Y para que conste y surta efecto, expido el presente certificado.

Sevilla, 2 de Febrero de 2017



Fdo. Dña. Isabel Martínez Carapeto

Agradecimientos

Al Dr. José Domingo López Castilla, por transmitir su entusiasmo e ilusión desde el inicio del proyecto.

A mis padres, a quienes debo todo lo que soy.

A José Luis, por su apoyo incondicional y su optimismo vital.

A todos los miembros y compañeros de la Unidad de Cuidados Críticos Pediátricos del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla, por su ayuda, paciencia y colaboración plena en la ejecución y recogida de datos durante todo el desarrollo del proyecto.

Al Dr. Domingo Acosta Delgado, por su tiempo y dedicación.

A José Manuel Praena, estadístico del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, por su ayuda en el diseño y análisis de datos.

A Fernando Pérez Martínez -instructor de ensayos clínicos-, Clara María Rosso Fernández -especialista en farmacología clínica, responsable de la Unidad de Investigación Clínica y de Ensayos Clínicos del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla- y Carlos Rial Garrido -director de Proyectos de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud-, por su apoyo y su asesoramiento en el diseño y el desarrollo del proyecto.

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

ACT: agua corporal total

ADH: hormona antidiurética

AVC: accidente cerebrovascular

BNP: péptido natriurético tipo B

Cl: cloro

cm²: centímetro cuadrado

dl: decilitro

EFNa: excreción fraccional de sodio

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica

EPOC: enfermedad obstructiva crónica

g: gramo

GH: hormona del crecimiento

h: hora

HCO₃: bicarbonato

HT: hipotónico

IT: isotónico

IRA: insuficiencia respiratoria aguda

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

iv: intravenoso

K: potasio

Kcal: kilocaloría

Kg: kilogramo

L: litro

LCR: líquido cefalorraquídeo

LEC: líquido extracelular

LIC: líquido intracelular

m²: metro cuadrado

mEq: miliequivalente

mg: miligramo

ml: mililitro

mOsm: miliosmol

Na: sodio

p: nivel de significación estadística

PNA: péptido natriurético auricular

pCa: concentración plasmática de calcio

pCl: concentración plasmática de cloro

pK: concentración plasmática de potasio

pNa: concentración plasmática de sodio

TA: tensión arterial

TBC: tuberculosis

TCE: traumatismo craneoencefálico

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

UNa: sodio urinario

SAM: síndrome de aspiración meconial

SC: superficie corporal

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

SIADH: secreción inadecuada de ADH

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SNC: sistema nervioso central

INDICE

I.- INTRODUCCION	1
1- FISIOLOGIA DE LOS LIQUIDOS CORPORALES	2
1.1- Agua corporal total. Compartimentos hídricos corporales	2
1.2- Composición de los compartimentos hídricos corporales	4
1.3- Osmolaridad y Tonicidad. Definición y repercusión fisiológica	4
1.4- Regulación del compartimento intravascular. Balance de agua	8
1.5- Regulación de la osmolaridad: Balance de sodio	10
1.6- Hormona antidiurética (ADH)	11
1.6.1- Regulación de la secreción de ADH	11
1.6.2- Mecanismo de acción de ADH: efecto antidiurético	14
2- FLUIDOTERAPIA INTRAVENOSA DE MANTENIMIENTO	14
2.1- Concepto	14
2.2- Historia y evolución	15
2.3- Cálculo de la fluidoterapia de mantenimiento en niños	18
2.4- Composición de la fluidoterapia de mantenimiento en niños	20
2.5- Consideraciones acerca del aporte de glucosa en el suero de mantenimiento en niños	22
2.5.1- Hipoglucemia e hiperglucemia: definiciones y sintomatología	22
2.5.2- Mecanismos reguladores de la glucemia plasmática	25
2.5.3- Hiperglucemia en el paciente crítico	26
2.6- Tipos de suero para uso intravenoso	29

3- HIPONATREMIA	30
3.1- Definición y clasificación	30
3.2- Causas de hiponatremia	31
3.3- Consecuencias de hiponatremia	37
4- PACIENTES POSTQUIRURGICOS: RIESGO DE HIPONATREMIA	39
5- SUERO INTRAVENOSO DE MANTENIMIENTO: ¿HIPOTONICO O ISOTONICO?	40
6- TONICIDAD IDEAL DE LOS SUEROS DE MANTENIMIENTO EN POBLACION PEDIATRICA. ANTECEDENTES	40
II.- HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	43
III.-PACIENTES Y METODO	47
1- TIPO DE ESTUDIO	48
2- PACIENTES	48
2.1- Criterios de inclusión	48
2.2- Criterios de exclusión	49
2.3- Criterios de retirada del estudio	50
3- RANDOMIZACION-ASIGNACION ALEATORIA	50
4- DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO DE ESTUDIO	52
4.1.- Descripción de los sueros utilizados	52
4.2.- Pauta de administración de los sueros de estudio	53
4.3.- Medidas de cumplimiento terapéutico	54
5- MONITORIZACION Y DESARROLLO DEL ESTUDIO	54
6- DEFINICION DE TRASTORNOS ELECTROLITICOS, GLUCEMICOS Y EFECTOS ADVERSOS	57

7- ADECUACION DE LAS MEDICIONES	60
8- ASPECTOS ETICO-LEGALES	60
9- CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	62
10- ANALISIS ESTADISTICO	62
IV.- RESULTADOS	64
1.- FLUJO DE PACIENTES	65
2.- DESCRIPCION DE LA MUESTRA	65
3.- VALORES DE NATREMIA	70
4.- INCIDENCIA DE HIPONATREMIA	72
5.- OSMOLARIDAD PLASMATICA	74
6.-EXCRECIÓN FRACCIONAL DE SODIO, SODIO EN ORINA Y OSMOLARIDAD URINARIA	75
7.- INCIDENCIA DE HIPERNATREMIA	76
8.- VALORES DE POTASIO PLASMATICO	79
9.- VALORES DE CALCIO PLASMATICO	81
10.- VALORES DE CLORO PLASMATICO	85
11.- VALORES DE GLUCEMIA PLASMATICA	86
11.1.- HIPERGLUCEMIA	88
12.- EFECTOS ADVERSOS	89
13.- LIQUIDOS TOTALES Y VOLUMEN ADMINISTRADO	89
V.- DISCUSION	91
VI.- CONCLUSIONES	107
VII.- RESUMEN	110
VIII.- BIBLIOGRAFIA	116

IX.- ANEXOS	126
1.- Anexo 1: Ficha técnica del suero glucosalino 0,9/5%	127
2.- Anexo 2: Ficha técnica del suero glucosalino 1/3	136
3.- Anexo 3: Documento informativo del ensayo clínico y Consentimiento para el paciente	146
4.- Anexo 4: Cuaderno individual de recogida de datos del ensayo clínico	151
5.- Anexo 5: Informe del Comité Etico Local de Ensayos Clínicos	174

I.

INTRODUCCION

El uso de fluidos intravenosos (iv) se ha convertido en algo rutinario en los niños que ingresan en un hospital. Como cualquier tratamiento médico, el manejo de fluidos y electrolitos conlleva posibilidad de error, desde un mal cálculo del volumen de infusión a una composición inadecuada, requiriendo por ello las mismas precauciones que la administración de cualquier fármaco. Además, la aparición en niños hospitalizados de complicaciones graves por hiponatremia aguda ha abierto el debate sobre el tipo “ideal” de fluidos iv de mantenimiento que debemos usar, comparándolo con los requerimientos de agua y electrolitos publicados en 1957 por Holliday y Segar (1).

1.- FISIOLOGIA DE LOS LIQUIDOS CORPORALES

1.1-Agua corporal total. Compartimentos hídricos corporales.

El agua es el componente más abundante del cuerpo humano.

El agua corporal total (ACT) se modifica con la edad. Es mayor en el recién nacido y prematuro, representando el 80% del peso corporal; disminuye progresivamente hasta el 60% al final del primer año de vida y se mantiene así hasta la edad adulta en el sexo masculino, disminuyendo hasta el 50% en el sexo femenino debido a un aumento de la grasa corporal (2).

El ACT está distribuida en dos compartimentos separados por la membrana celular: líquido intracelular (LIC) que contiene 2/3 del ACT, y líquido extracelular (LEC) que contiene el 1/3 restante. El LEC es mayor en el recién nacido, disminuyendo progresivamente (al mismo tiempo que aumenta el LIC) hasta alcanzar cifras semejantes al adulto al final del primer año de edad, sin existir diferencias entre sexos en el LEC pero sí en el LIC (aumentado en el masculino por la mayor masa muscular).

El LEC se divide en dos compartimentos separados por el endotelio capilar: líquido intersticial, que rodea a todas las células y aumenta en enfermedades asociadas con edema, y el líquido intravascular, responsable de la perfusión efectiva a los tejidos, cuya disminución se define por hipovolemia; la proporción normal de ambos compartimentos es 3:1 (15% del peso corporal es líquido intersticial y el 5% líquido intravascular o plasma). Existe también, como parte del LEC, el líquido transcelular, separado del resto de compartimentos por una membrana epitelial. Está formado por la suma de pequeños volúmenes (líquido cefalorraquídeo (LCR), intraocular, pleural, peritoneal, sinovial, secreciones digestivas, hueso); tiene importantes funciones fisiológicas, pero su trascendencia para originar un trastorno hidroelectrolítico es escasa, excepto en situaciones especiales, tales como el drenaje externo de LCR en la hidrocefalia o el secuestro en un tercer espacio (ascitis grave, obstrucción intestinal, pancreatitis y peritonitis) (2).

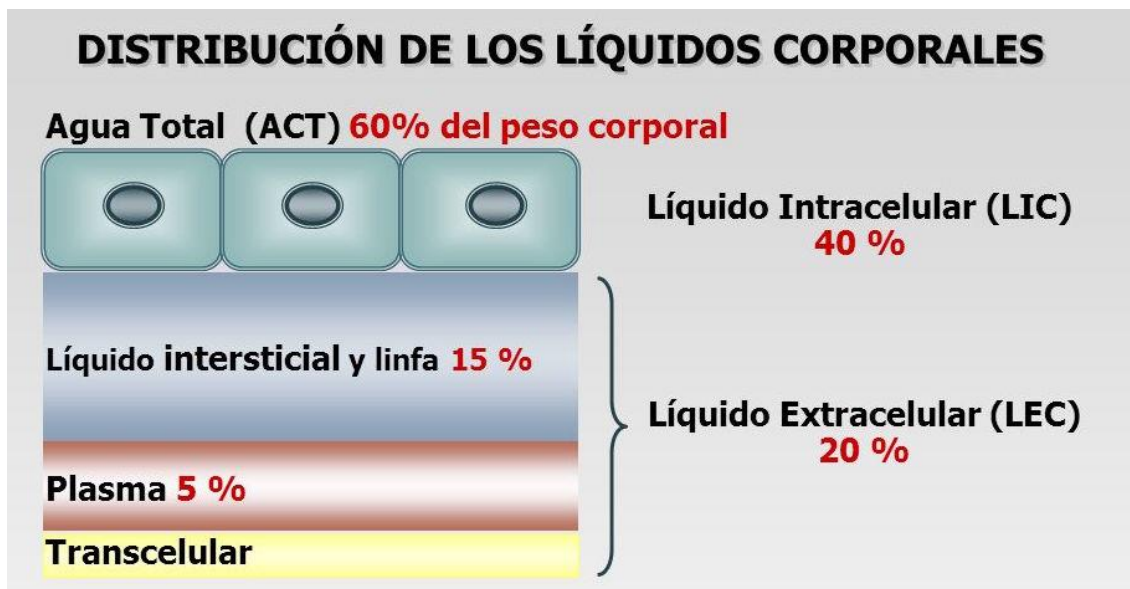


Figura 1: Distribución de los líquidos corporales: Compartimentos hídricos.

(tomada de SlidePlayer: “Intercambio de agua entre los compartimentos líquidos del organismo”. Gabriel Aranalda, Melinda Audicane. Cátedra de Fisiología Humana. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario)

1.2.- Composición de los compartimentos hídricos corporales.

Cada compartimento tiene una composición diferente (2).

En el LEC el sodio (Na) es el principal catión y el cloro (Cl) y el bicarbonato (HCO_3) los principales aniones. Los principales componentes del LIC son el potasio (K), el fosfato y las proteínas. Aunque el sodio y el potasio son capaces de atravesar la membrana celular, cada uno de ellos se queda restringido a su respectivo compartimento por la acción de la bomba ATPasa-Na-K.

La composición del líquido plasmático y del líquido intersticial es similar, excepto por la presencia de proteínas en el plasma que, a pH fisiológico, actúan como aniones.

Tabla I: Composición de los líquidos corporales.

	Líquido intracelular	Líquido intersticial	Líquido intravascular
Sodio (mEq/L)	10-20	145	135-145
Potasio (mEq/L)	130-150	3.5-5.5	3.5-5.5
Cloro (mEq/L)	<3	100-115	95-105
Bicarbonato (mEq/L)	<10	25-35	22-30
Fosfato (mEq/L)	110-120	2	2
Albúmina	No	No	Sí
Osmolaridad (mOsm/L)	280-290	280-290	280-290

1.3.- Osmolaridad y tonicidad. Definición y repercusión fisiológica.

A pesar de la diferente composición de los líquidos corporales, el LIC y LEC mantienen un equilibrio osmótico gracias al desplazamiento del agua, ya que tanto la membrana celular como la capilar que separa el LIC del intersticial y éste del plasma, son permeables a ella. Cualquier cambio en la concentración extracelular de sodio genera un gradiente osmótico que provoca el movimiento de agua del compartimento

con menor concentración al de mayor concentración, consiguiendo así un nueva situación de equilibrio, fundamental para el adecuado funcionamiento del organismo (2).

La *osmolaridad* es el número de partículas por unidad de volumen de una solución. Viene medida es miliosmoles por litro de agua (mOsm/L). Puede medirse en el laboratorio con ayuda de un osmómetro, o calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Osm (mOsm/L)} = 2x(\text{Na}) (\text{mEq/L}) + \text{glucemia (mg/dl)/18} + \text{urea (mg/dl)/6}$$

Na : concentración plasmática de sodio; glucemia: concentración plasmática de glucosa; urea: concentración plasmática de urea.

La osmolaridad plasmática efectiva es la fisiológicamente importante, y viene determinada por aquellos osmoles que producen movimiento de agua entre el LIC y el LEC (3). Su fórmula es la siguiente:

$$\text{Osm p efectiva} = 2x(\text{Na}) + \text{glucemia (mg/dl)/18}$$

La osmolaridad plasmática normal es de 285 ± 5 mOsm/L.

La *tonicidad* es un término fisiológico para describir cómo afecta una solución al volumen celular. Es una medida de la osmolaridad del agua a través de una membrana semipermeable, y viene determinada por la concentración de solutos no difusibles (no penetran libremente al interior de la célula) que son capaces de producir un gradiente osmótico responsable del movimiento de agua entre el LIC y LEC, y por lo tanto, del cambio de tamaño celular (2,4).

Una solución será *hipotónica* para la célula si ésta se hincha al estar dentro de esta solución (la diferencia de concentración de solutos genera un gradiente osmótico con desplazamiento del agua al interior de la célula, produciendo *edema celular*), *isotónica* cuando el tamaño celular no se modifica, e *hipertónica* cuando la célula se encoge (la diferencia de concentración de solutos genera en este caso un movimiento de salida del agua desde el interior de la célula, disminuyendo así su tamaño y produciendo *deshidratación celular*) (4).



Figura 2: Modificación del tamaño del eritrocito al contacto con soluciones de diferente tonicidad (tomado de: Célula Eucarionte, Vegetal y Animal I. Pared, membrana y transporte. Biología Común BC-06)

El concepto de tonicidad debe tenerse en cuenta cuando se analiza la composición de un fluido iv. Por ejemplo:

- ✓ Una solución de glucosa al 5% tiene una osmolaridad similar a la del plasma (es isomolar con respecto a él), pero al no tener otros solutos y

ser metabolizada rápidamente por la célula, se comporta como agua pura que se distribuirá en los distintos compartimentos; se comporta por tanto con una solución hipotónica.

- ✓ En cambio, la combinación de suero salino 0,9% con glucosa al 5% aumenta la osmolaridad de la solución (es hiperosmolar respecto al plasma), pero no modifica su tonicidad (isotónica respecto al plasma), teniendo los mismos efectos en el LIC y LEC que la administración de suero salino fisiológico 0,9%.

La mayoría de los sueros que se utilizan en pediatría sólo contienen cloruro sódico y glucosa (ver apartado 3.4. referente a tipos de sueros para uso iv). Para calcular su osmolaridad, se realiza la siguiente conversión:

- Iones con una valencia (sodio, potasio, cloro) x 1 mOsm/mEq.
- Glucosa (gramos) x 5,5 mOsm/gramo.

Ejemplos:

Vamos a calcular la osmolaridad de un litro de los siguientes sueros:

- ✓ Suero salino fisiológico 0,9%: $154 (\text{Na}) + 154 (\text{Cl}) = 308 \text{ mOsm/L}$
- ✓ Suero glucosalino 1/3: $51 (\text{Na}) + 51 \text{ Na} (\text{Cl}) + 182 (33 \text{ g. glucosa}) =$
 $= 284 \text{ mOsm/L}$
- ✓ Suero glucofisiológico 0,9/5%: $154 (\text{Na}) + 154 (\text{Cl}) + 275 (50 \text{ g. glucosa}) =$
 $= 583 \text{ mOsm/L}$

1.4.- Regulación del volumen intravascular: Balance de sodio.

De manera general, el sodio es el principal responsable del mantenimiento del tamaño del LEC, esencial para una adecuada perfusión tisular.

La regulación del balance de sodio responde principalmente a cambios de volumen del LEC, detectado por diferentes barorreceptores distribuidos ampliamente en el organismo (aurículas cardíacas y circulaciones hepática, pulmonar, carotídea, cerebral y renal).

El *descenso de volumen* estimula el aparato yuxtaglomerular renal, activando el *sistema Renina-Angiotensina II-Aldosterona (R-AII-A)*, produciendo vasoconstricción periférica con redistribución del flujo sanguíneo hacia órganos vitales, y aumento de la reabsorción tubular de sodio (de forma directa en el túbulo proximal, y de forma indirecta estimulando la producción de aldosterona).

El *aumento o expansión de volumen* provoca la liberación del péptido natriurético atrial (PNA), en respuesta a la dilatación auricular, y del péptido natriurético tipo B (BNP), en respuesta a la dilatación ventricular y aumento de la presión telediastólica. Estos péptidos, cuya concentración en plasma es proporcional al grado de dilatación auricular o ventricular, aumentan el filtrado glomerular y disminuyen la reabsorción de sodio, actuando directamente en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo colector medular y, de forma indirecta, inhibiendo la secreción de aldosterona. De forma global, provocan vasodilatación, aumento de la diuresis y aumento de la excreción urinaria de sodio (2,4).

Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

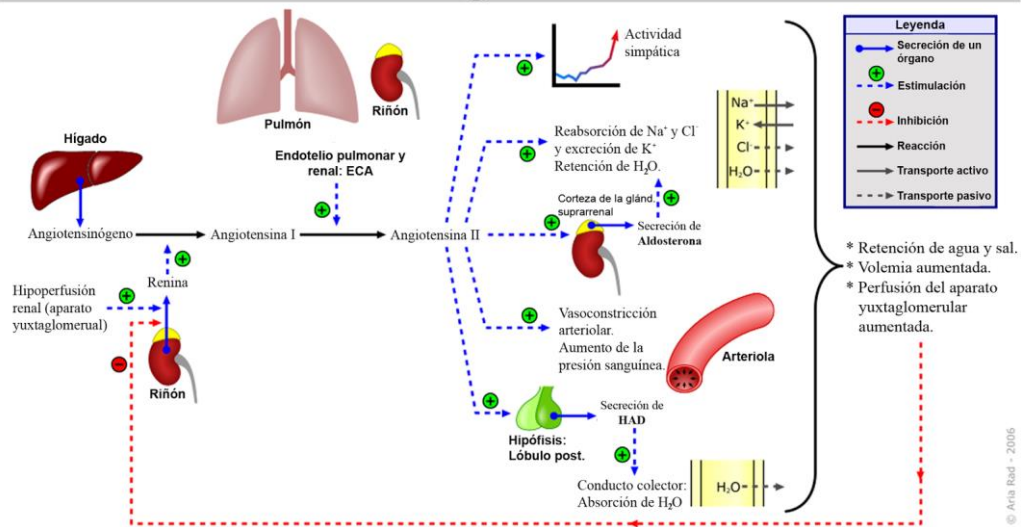


Figura 3: Funcionamiento del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (tomado de: A. Rad (own work), license: GFDL-self, vía wikimedia commons)

La forma más sencilla de valorar el balance corporal de sodio es medir su concentración urinaria en una muestra aislada (UNa) y el cálculo de su excreción fraccional (EFNa), que expresa el porcentaje del sodio filtrado que es eliminado por el riñón. Para su cálculo se requiere la determinación simultánea del sodio y de la creatinina en sangre y orina. La EFNa es independiente del flujo de orina y de la cantidad de agua libre que contiene (agua sin solutos). La fórmula para calcularla es:

$$EFNa (\%) = [UNa (\text{mEq/L}) \times PCr (\text{mg/dl})] / [PNa (\text{mEq/L}) \times UCr (\text{mg/dl})] \times 100$$

donde UNa: concentración de sodio en orina ; UCr: concentración de creatinina en orina; PNa: concentración de sodio en plasma; PCr: concentración de creatinina en plasma.

Ambos índices (UNa y EFNa), cuyos valores son paralelos en la mayoría de situaciones clínicas, son útiles en la orientación diagnóstica de la hiponatremia y en el diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo (origen prerrenal o intrínseco/renal).

En situaciones con disminución del LEC (y del filtrado glomerular) si la función renal es adecuada, la EFNa será $< 1\%$ y la UNa < 20 mEq/L, mientras que en situaciones de normalidad clínica con ingesta adecuada de sodio o con hipervolemia, la UNa suele ser > 20 mEq/L (habitualmente > 30 mEq/L) (2).

1.5.- Regulación de la osmolaridad: Balance de agua.

El agua es el principal responsable del tamaño celular, esencial para su normal funcionamiento, pudiendo valorarlo a través de la osmolaridad plasmática.

Existen en el organismo dos mecanismos complementarios que mantienen el equilibrio osmolar de los compartimentos hídricos mediante el balance de agua (2,3):

- a) La sed, como la necesidad percibida de beber
- b) La secreción de hormona antidiurética (ADH)

Los receptores responsables de ambos mecanismos son osmorreceptores que responden a cambios en el tamaño celular localizados en los órganos circumventriculares que rodean al tercer y cuarto ventrículo cerebral, y están irrigados por capilares desprovistos de la barrera hematoencefálica. Esto les permite un intercambio directo de información entre la sangre y el sistema nervioso central (SNC).

Cuando aumenta la osmolaridad plasmática se produce encogimiento de dichas

células, estimulándose el centro de la sed y la síntesis y liberación de ADH; el descenso de la osmolaridad provoca hinchazón de estas células y la inhibición de la liberación de ADH.

1.6.- Hormona antidiurética (ADH)

La ADH o vasopresina es una hormona que se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y se almacena en la hipófisis posterior, desde donde se libera a la sangre. Circula en sangre sin fijarse a proteínas, se distribuye rápidamente al LEC y es metabolizada por el hígado y eliminada a través del riñón. Su vida media es de 20-25 minutos, permitiendo así rápidos ajustes en su capacidad para conservar o eliminar agua (2).

1.6.1- Regulación de la secreción de ADH.

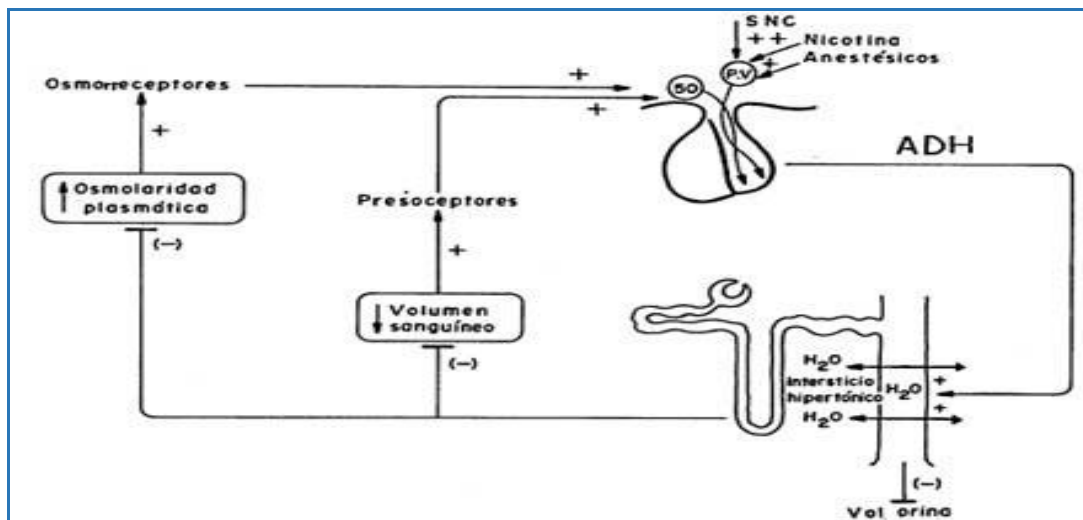


Figura 4: Mecanismos reguladores de la liberación de ADH (tomado de mazinger.sisib.uchile.cl. Biblioteca Digital Universidad de Chile).

El principal y más potente estímulo que regula la secreción de ADH son los cambios en la osmolaridad plasmática, siendo la concentración de sodio su principal determinante. Estos osmorreceptores son muy sensibles y responden a pequeñas modificaciones en la osmolaridad (entre 1-2%, es decir de 2-5 mOsm/L); este sistema es tan eficaz que, en condiciones normales, la osmolaridad prácticamente no se modifica a pesar de amplias oscilaciones a lo largo del día en la ingesta de agua. El rango de osmolaridad en los que se libera ADH varía desde los 300 mOsm/L (ADH máxima) hasta 270 mOsm/L (ADH prácticamente indetectable), estando el umbral osmótico en 280-290 mOsm/L (5).

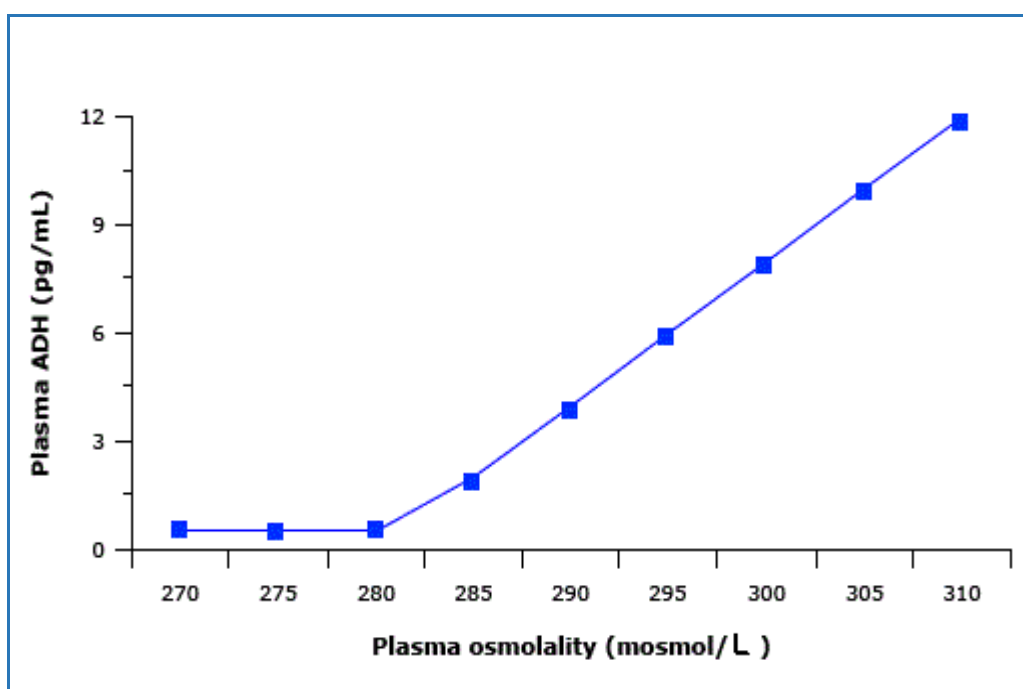


Figura 5: Relación entre la concentración plasmática de ADH y la osmolaridad plasmática en condiciones normales (tomado de Maintenance fluid therapy in children. Uptodate 2016)

Además del control osmolar, la secreción de ADH está regulada por diversos estímulos clínicos, tanto hemodinámicos (hipovolemia) como no hemodinámicos (Tabla II) .

El *síndrome de secreción inadecuada de ADH* (SIADH) es un trastorno consistente en una secreción no fisiológica de ADH determinada por diferentes factores clínicos en pacientes hospitalizados, siendo una de las causas más frecuentes de hiponatremia tanto en niños como en adultos hospitalizados (ver tabla II).

TABLA II: Causas de aumento de producción de ADH (tomado de: *Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? Anesth Analg.*2010; 110(2):375-390. Modificado y traducido del inglés)

ESTIMULOS HEMODINAMICOS (disminución del volumen efectivo circulante)	ESTIMULOS NO HEMODINAMICOS (síndrome de secreción inadecuada de ADH)
<p>Hipovolemia: vómitos, diarrea, diuréticos, hipoaldosteronismo, pérdida salina renal.</p> <p>Hipervolemia: sd nefrótico, cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoalbuminemia</p> <p>Hipotensión Arterial.</p>	<p>Enfermedad del SNC: meningitis, encefalitis, AVC, tumor, absceso, TCE, hipoxia.</p> <p>Enfermedad pulmonar: neumonía, asma, TBC, empiema, EPOC, IRA.</p> <p>Tumores: pulmón, cerebral, SNC, cabeza y cuello, gastrointestinal, genitourinario, linfoma, leucemia, timoma, melanoma.</p> <p>Medicamentos: ciclofosfamida, morfina, vincristina, carbamacepina, ISRS.</p> <p>Otros: náuseas, vómitos, dolor, estrés, postoperatorio, déficit cortisol.</p>

SNC: sistema nervioso central; AVC: accidente cerebrovascular; TCE: traumatismo craneoencefálico, TBC: tuberculosis; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

1.6.2.- Mecanismo de acción de la ADH: efecto antidiurético.

El aumento de la osmolaridad plasmática desencadena la secreción de ADH. Esta actúa sobre receptores específicos del túbulo colector de las nefronas renales, produciendo la reabsorción de agua libre desde la luz tubular hacia el espacio vascular, a través de canales de agua (denominados “aquoporinas”) de la propia célula tubular. Esta acción, denominada “antidiurética”, hace que se genere una orina concentrada, hiperosmolar respecto al plasma, y que disminuyan los niveles sanguíneos de sodio, normalizando así la natremia y la osmolaridad (2).

Cuando no existe estímulo de la ADH, la permeabilidad del túbulo disminuye, produciéndose una mínima reabsorción de agua libre con eliminación de orina hipoosmolar respecto al plasma.

2.- FLUIDOTERAPIA INTRAVENOSA DE MANTENIMIENTO

2.1.- Concepto.

El líquido de mantenimiento corresponde al agua y electrolitos necesarios para reponer por vía iv las pérdidas que ocurren a lo largo de 24 horas en un paciente hospitalizado con normalidad en el volumen de LEC, LIC, función renal y capacidad de concentración urinaria, y que no puede ingerir los requerimientos diarios de líquidos, electrolitos y energía por vía oral.

Tiene la finalidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica del medio interno del organismo, manteniendo un equilibrio entre los requerimientos y las pérdidas de fluidos corporales.

2.2.- Historia y evolución.

Los primeros datos acerca de la fluidoterapia específica en niños enfermos se describieron a principios del siglo XX. Restaurar el volumen circulante del espacio extracelular fue la prioridad de la fluidoterapia desde sus comienzos, usándose inicialmente para tratar la deshidratación secundaria a procesos diarreicos (6).

En 1918, Blackfan y Maxcy (7) administraron suero salino isotónico 0'8% intraperitoneal para el tratamiento de niños con deshidratación debida a diarrea, con recuperación exitosa en todos ellos.

En 1931, Karelitz y Schick (8) utilizaron una infusión intravenosa continua de dextrosa al 5% combinada con salino isotónico o ringer lactato para restaurar el espacio extracelular en niños deshidratados, consiguiendo una reducción de la mortalidad del 63% al 23%.

Gamble (9) introdujo el concepto de “líquidos extracelulares” definiéndolo como el medio interno en el que se desenvuelve la vida celular. El midió las pérdidas urinarias de electrolitos y nitrógeno en los niños a dieta, y de estas pérdidas y de los cambios que se producían en la composición del plasma describió el papel del riñón en el mantenimiento del equilibrio del espacio extracelular.

En los años 40, Darrow (10) utilizó un régimen basado en la expansión con suero isotónico intravenoso (20 cc/Kg de peso) seguido del reemplazo del déficit de líquidos y electrolitos ajustado por kilogramos de peso corporal en varios días. Además,

tenía en cuenta las pérdidas fisiológicas (urinarias e insensibles) de agua y electrolitos, que se ajustaban a la tasa metabólica en vez de al peso corporal.

Basándose en los trabajos de los autores precedentes, en 1957 **Holliday y Segar** (1) presentaron el primer método práctico para la prescripción de líquidos intravenosos de mantenimiento en la práctica clínica diaria, método que ha perdurado hasta la actualidad. Estos autores basaron sus afirmaciones en la relación existente entre las pérdidas fisiológicas de fluidos corporales y el gasto energético en niños sanos, de modo que el cálculo de las pérdidas fisiológicas diarias (procedentes de las pérdidas urinarias y las pérdidas insensibles a través de la piel y el tracto respiratorio) se correspondería aproximadamente con 100 ml por cada 100 Kcal metabolizadas al día. De este modo, la fórmula propuesta para calcular las necesidades hídricas diarias basada en las necesidades calóricas diarias de los niños hospitalizados fue la siguiente: para pacientes con peso de 0-10 Kg: 100 ml/Kg de peso; pacientes con peso de 11-20 Kg: 1000 ml + 50 ml/Kg por cada Kg entre 11 y 20 Kg de peso; pacientes con peso >20Kg: 1500 ml + 20 ml/Kg por cada Kg que supere los 20 Kg de peso.

Hay que señalar que este método estimaba los requerimientos en situación de metabolismo basal, sin tener en cuenta posibles déficits de líquidos preexistentes u otras pérdidas hídricas motivadas por diversas circunstancias que pueden concurrir en pacientes hospitalizados, tales como diarrea, vómitos, fiebre, infecciones o cirugía.

Estos autores también definieron los requerimientos basales diarios de electrolitos, basándose en la composición de la leche materna y la leche de vaca, recomendando 2 mEq/100 Kcal/día de cloro y de potasio, y 3 mEq/100 Kcal/día de sodio. De este modo, los autores consideraban adecuada una concentración de 30

mmol/L de cloruro sódico (ClNa) en la fluidoterapia en niños, recomendando el uso de sueros hipotónicos de mantenimiento.

Requerimientos diarios de líquidos
0-10 Kg: 100 ml/Kg
10-20 Kg: 1000 ml + 50 ml/Kg por cada Kg desde 11 a 20 Kg
>20 Kg: 1500 ml + 20 ml/Kg por cada Kg que supere los 20 Kg
Requerimientos horarios de líquidos (“Regla del 4-2-1”)
0-10 Kg: 4 ml/Kg/h
10-20 Kg: 40 ml/h + 2 ml/Kg/h por cada Kg desde 11 a 20 Kg
>20 Kg: 60 ml/h + 1 ml/Kg por cada Kg que supere los 20 Kg

Figura 6: Requerimientos diarios y horarios de líquidos de mantenimiento basados en el peso corporal (tomado de: *Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? Anesth Analg.*2010; 110(2):375-390. Modificado y traducido del inglés)

Tras la publicación de Holliday y Segar se generalizó el uso de este método para el cálculo de las necesidades hídricas basales en pacientes pediátricos, y se extendió el uso rutinario de sueros hipotónicos como fluidoterapia de mantenimiento en niños hospitalizados (11-13).

2.3.- Cálculo de la fluidoterapia de mantenimiento en niños.

Como se ha mencionado previamente, la fórmula de Holliday y Segar sigue siendo válida hoy en día para el cálculo de las necesidades de líquidos de mantenimiento en los pacientes pediátricos. Siguiendo este método, el cálculo se realiza a partir del peso corporal con la siguiente regla para niños desde 1 mes hasta 18 años de edad, obteniendo la *cantidad de fluidos* iv a administrar en 24 horas (1,6):

TABLA III: Fórmula de Holliday y Segar para el cálculo de los requerimientos hídricos

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 0-10 kg: 100 ml/kg.• 11-20 kg: 1.000 ml + 50 ml/kg por cada kg adicional a 10 kg.• Más de 20 kg: 1.500 ml + 20 ml/kg por cada kg adicional a 20 kg, hasta un peso máximo de 70 kg (equivalente a 2.500 ml). |
|---|

✓ Ejemplo: Niño de 25 Kg de peso:

Primeros 10 Kg: 1000 ml

Segundos 10 Kg: 500 ml

Resto (5 Kg): 100 ml

Total: 1600 ml a administrar en 24 horas.

Los requerimientos diarios de mantenimiento de agua, estimados mediante el gasto calórico, son de 100 ml/100 kcal. De éstos, unos 35 ml/100 kcal corresponden a las pérdidas insensibles (1/3 por la espiración y 2/3 por evaporación) y 65 ml/100 kcal a las pérdidas urinarias. Las pérdidas de agua y electrolitos de mantenimiento, que se originan del metabolismo o gasto calórico basal, se producen de forma *insensible* para perder calor (pérdida de agua sin electrolitos), a través de la piel -evaporación- y los pulmones -vapor de agua del aire espirado-, y de forma *sensible* o medible (pérdida de agua con electrolitos) a través de la orina; no se valoran las pérdidas por heces pues no se aporta alimento por vía oral (2).

Otra aproximación para estimar las necesidades de mantenimiento de agua emplea la superficie corporal (SC) (2). Para los niños de más de 10 kg de peso, los requerimientos de agua son de 1.500 ml/m², de los cuales 400-500 ml/m² corresponden a las pérdidas insensibles y 1.000 ml/m² a las pérdidas urinarias. Una forma sencilla y práctica de calcular la SC es mediante la siguiente fórmula:

$$SC (m^2) \sqrt{\text{Peso (kg)} \times \text{Talla (cm)} / 3.600}$$

Para el cálculo del gasto calórico, Holliday y Segar utilizaron el P₅₀ de peso, dato a tener en cuenta en niños con obesidad, hecho ya señalado en la publicación original (1). Por ello, en niños obesos es más preciso utilizar la SC o hacer los cálculos con el P₅₀ de peso ajustado a la talla del niño. Lo mismo puede aplicarse a pacientes con escasa masa muscular o desnutridos.

Las situaciones clínicas que hacen aumentar o disminuir los líquidos de mantenimiento deben valorarse en cada niño de forma individual antes de ajustar su volumen y composición (2,5):

- ✓ Los requerimientos por pérdida de agua insensible aumentan por la hiperventilación (hasta 50-60 ml/100 kcal) y disminuyen por la humedad elevada en el aire inspirado (hasta 0-15 ml/100 kcal); ambas situaciones deben tenerse en cuenta en el niño grave con ventilación mecánica.
- ✓ En caso de anuria (pérdidas renales de 0 ml) únicamente deben aportarse las pérdidas insensibles (35 ml/100 kcal ó 400 ml/m²/día).
- ✓ La fiebre continua o intermitente aumenta el gasto calórico un 12% por cada grado > 38°C. Así, un niño de 10 kg con aumento promedio (no un pico de fiebre aislado) de la temperatura de 2°C tendrá un gasto calórico de 1.240 Kcal/día precisando 1.240 ml/día, es decir 240 ml más de agua.
- ✓ Los estados hipermetabólicos (infecciones graves, grandes quemados, politraumatismo, cirugía mayor) aumentan el gasto calórico de forma variable, entre un 25% y un 75%.
- ✓ Las pérdidas elevadas por diarrea, vómitos, poliuria o a través de ostomías y drenajes o sondas, deberán reponerse en los casos necesarios como fluidos de reposición.

2.4.- Composición de la fluidoterapia de mantenimiento en niños.

En cuanto a la composición adecuada de los líquidos de mantenimiento, se recomienda (2,5):

- **aporte iónico** diario de 3 mEq/100 kcal de sodio, 2 mEq/100 kcal de cloro y 2 mEq/100 kcal de potasio.
- **glucosa**, en la proporción necesaria para evitar la cetosis y minimizar así la degradación proteica. La concentración generalmente recomendada es de 5 gramos/100 kcal (aporte de glucosa 5%), lo que proporciona aproximadamente el 20% de las necesidades calóricas diarias.
- Los líquidos de mantenimiento no deben contener otros minerales, proteínas, grasas o vitaminas.

Las últimas recomendaciones sobre el uso de fluidoterapia de mantenimiento en pacientes pediátricos publicadas por la Guía NICE en el año 2015 (14) aconsejan las siguientes pautas:

1 MES-16 AÑOS	<ul style="list-style-type: none"> • Uso inicial de cristaloides isotónicos con concentración de sodio 131-154 mEq/L • Monitorización de iones y glucosa al inicio de la sueroterapia y diaria.
RN A TERMINO	<ul style="list-style-type: none"> • Uso inicial de cristaloides isotónicos con concentración de sodio 131-154 mEq/L con glucosa al 5-10% • Si enfermedad grave (SAM, EHI, SDRA): uso inicial de suero con mínima cantidad de sodio hasta comprobar diuresis postnatal
PACIENTES CON RIESGO DE AUMENTO DE ADH	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar: <ul style="list-style-type: none"> -restricción hídrica: 50-80% de los requerimientos de mantenimiento. -reducir aporte a pérdidas insensibles (400 ml/m²/día) + pérdidas urinarias.

SAM: síndrome de aspiración meconial; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Figura 7: Recomendaciones de fluidoterapia de mantenimiento en niños (tomado de: *Intravenous fluids therapy in children. NICE guidelines [NG 29]* Published date: December 2015)

2.5.- Consideraciones acerca del aporte de glucosa en el suero de mantenimiento en niños

Aunque clásicamente se ha recomendado un aporte de glucosa con una concentración del 5% (10% en neonatos) en la fluidoterapia de mantenimiento pediátrica (11,14), recientemente se está cuestionando la idoneidad de usar concentraciones menores con el fin de evitar la aparición de hiperglucemia en el paciente crítico y sus potenciales consecuencias.

2.5.1- Hipoglucemia e Hiperglucemia: definición y sintomatología.

La glucosa constituye el sustrato energético fundamental de las células corporales, de ahí la importancia de mantener unos niveles óptimos de glucemia. Los niños tienen una mayor susceptibilidad a la hipoglucemia que los adultos, debido a unas necesidades de glucosa relativamente más elevadas y a las características del metabolismo intermedio en esta primera época de la vida (15). El cerebro es el órgano más afectado en caso de disminución de este aporte energético. Los recién nacidos y lactantes pequeños son un grupo de riesgo, donde la hipoglucemia tiene un mayor riesgo de producir secuelas neurológicas.

Seguindo las recomendaciones de la *Asociación Americana de Diabetes (ADA)* (16), se considera:

- **Valor normal** de glucemia:

* en ayunas: < 100 mg/dl.

* a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa: < 140 mg/dl.

- Se define la **hiperglucemia** clasificándola en tres grupos:

- * Alteración de la glucemia en ayunas: glucemia basal 100-125 mg/dl tras 8 horas de ayuno.
- * Alteración de la tolerancia a la glucosa: glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa entre 140-199 mg/dl.
- * Diabetes: glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (en dos determinaciones realizadas en distinto día) y/o glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl (un único valor al azar de glucemia > 200 mg/dl acompañado de síntomas cardinales de diabetes es suficiente para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus).

Siguiendo las recomendaciones de la ADA, se considera **hiperglucemia** un valor de glucemia ≥ 126 mg/dl con ocho horas de ayuno.

Clásicamente, se ha definido la **hipoglucemia** cuando la concentración plasmática de glucosa es menor de 2,6 mmol/L (47 mg/dl) a cualquier edad, excepto durante las primeras 48-72 horas de vida (17). Sin embargo, estas cifras no siempre se acompañan de sintomatología y puede haber pacientes que desarrollen síntomas con cifras mayores. De ahí que la definición precisa de un valor límite de glucemia para definir la hipoglucemia continúe siendo controvertida (18). Se enfatiza más en la repercusión clínica del paciente, de tal manera que se define la hipoglucemia clínica como una concentración de glucosa lo suficientemente baja como para producir síntomas y/o signos de

disfunción cerebral. La triada de Whipple es una triada propuesta como definición de hipoglucemia: 1) niveles bajos de glucosa en sangre, 2) síntomas de hipoglucemia simultáneos a estos niveles bajos, y 3) alivio de los síntomas al corregir la hipoglucemia.

La **sintomatología** principal secundaria a la hipoglucemia viene derivada del grado de afectación neuronal, ya que el cerebro es el órgano más vulnerable a la falta de aporte energético. Las manifestaciones clínicas se clasifican en dos categorías (17,18):

- *Síntomas neuroglucopénicos*, relacionados con un escaso aporte de glucosa al parénquima cerebral. Incluyen: cefalea, irritabilidad, confusión, disartria, diplopia, ataxia, mareo, hipotermia, parestesias, afasia, somnolencia, letargia, convulsión o coma. Suelen ocurrir con niveles plasmáticos de glucosa < 50 mg/dl.
- *Síntomas adrenérgicos*, relacionados con la secreción de catecolaminas en respuesta a la hipoglucemia. Son más frecuentes en niños mayores, adolescentes y adultos. Incluyen: sudoración, palidez, taquicardia, temblores, debilidad, náuseas, vómitos. Suelen ocurrir con niveles plasmáticos de glucosa < 60 mg/dl. En caso de hipoglucemias repetidas, el umbral puede descender, llegando a valores similares al de los síntomas neuroglucopénicos.

Hay que tener en cuenta el tipo de muestra para realizar la medida, ya que los valores de glucosa en sangre total son un 15% inferiores a los valores séricos o plasmáticos, debido a una menor concentración de la glucemia en los eritrocitos; y la concentración en sangre venosa es un 10% inferior a la capilar o arterial (15).

2.5.2- Mecanismos reguladores de la glucemia plasmática.

En condiciones normales, el organismo cuenta con un mecanismo de regulación-contrarregulación encaminado a mantener en todo momento un nivel de glucemia estable dentro de los rangos normales (15).

La homeostasis general de la glucosa exige un equilibrio permanente entre su consumo celular y su almacenamiento en forma de glucógeno durante los períodos posprandiales (período posterior al consumo de alimentos); y su producción endógena y la de combustibles alternativos durante los períodos de ayuno. En estado posprandial, el objetivo fundamental es el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno. El aumento de la glucemia y de ciertos aminoácidos en el plasma, junto con estímulos nerviosos de células betapancreáticas y el efecto del polipéptido gastrointestinal y del enteroglucagón, da lugar al aumento de insulina que estimula la síntesis de glucógeno hepático y muscular, la síntesis proteica muscular y la lipogénesis del tejido graso, a la vez que inhibe la glucogenólisis hepática. Simultáneamente se produce una inhibición de la secreción de las hormonas contrarreguladoras o

contrainsulínicas (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento - GH-).

En la situación de ayuno «nocturno normal» el objetivo fundamental es estabilizar los niveles de glucosa sanguíneos y asegurar el aporte continuo de glucosa al tejido cerebral. La disminución de la glucemia produce una inhibición de la secreción de insulina y un aumento de glucagón, cortisol, GH, y catecolaminas causantes del estímulo de la glucogenólisis y de la neoglucogénesis y la cetogénesis hepáticas (mediante la liberación de ácidos grasos libres y glicerol del tejido adiposo y de alanina a partir de la proteólisis muscular). Si el ayuno se mantiene en exceso, se inicia el ahorro de proteínas mediante el uso de los ácidos grasos libres como combustible por los tejidos y de cuerpos cetónicos por el cerebro.

Cuando el organismo recibe cantidades de glucosa superiores a las necesarias, ésta se acumula como reserva energética en forma de glucógeno en el hígado, músculo y riñón; o se convierte en ácidos grasos para la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo (15,17).

2.5.3- Hiperglucemia en el paciente crítico.

La hiperglucemia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en los pacientes hospitalizados. Toda injuria mayor (infección, inflamación, hipoperfusión, hipoxia, gran quemado, politraumatismo...) desencadena cambios adaptativos metabólicos y circulatorios definidos como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Esta situación de estrés metabólico es la respuesta fisiológica del organismo a la injuria desencadenante, que tiene como

consecuencia la activación de mediadores inflamatorios (citoquinas inflamatorias) y neuroendocrinos (hormonas contrainsulinares o contrarreguladoras) cuyo objetivo es asegurar una adecuada oxigenación y sustrato energético a los tejidos. La activación de estos mecanismos produce un aumento de la neoglucogénesis hepática y de la resistencia periférica a la insulina, dando lugar a un estado de hiperglucemia que se conoce con el nombre de **hiperglucemia de estrés**.

Esta hiperglucemia suele cursar sin cetosis y los niveles de glucemia suelen normalizarse cuando se resuelve la enfermedad aguda desencadenante (19).

La hiperglucemia no está exenta de complicaciones. Puede producir un retraso en la cicatrización de heridas, un aumento de la frecuencia de infecciones, un deterioro de la función leucocitaria y una diuresis osmótica que puede conducir a un estado de deshidratación y trastornos electrolíticos secundarios.

Al igual que la hipoglucemia, la hiperglucemia también ha demostrado ser nociva para el cerebro. En presencia de isquemia o hipoxia, disminuye el flujo sanguíneo cerebral, produciendo acidosis láctica y alteración de las funciones neuronales pudiendo llevar incluso a la muerte celular. Existen evidencias en la literatura pediátrica que sugieren que en presencia de un evento isquémico o hipóxico, la hiperglucemia empeora el pronóstico neurológico y, al igual que la hipoglucemia, se ha relacionado con un aumento de la morbi-mortalidad en los niños críticos (20,21).

Esto matiza la importancia de la monitorización estrecha de los niveles de glucemia en este grupo de pacientes, y la justificación de la utilización de terapia con insulina en determinados casos para mantener unos niveles de glucosa estables evitando picos de glucemia elevados (19,22).

Sin embargo, no está bien definido cuál es el nivel óptimo de glucemia deseado en el paciente crítico pediátrico. El abordaje clásico ha sido tratar la hiperglucemia cuando el valor de glucosa en sangre superaba el umbral de resorción renal de la glucosa (180 mg/dl), lo que produciría una diuresis osmótica. Esto está justificado por el mayor valor que se daba al hecho de evitar la hipoglucemia y sus potenciales efectos deletéreos sobre un control glucémico más estricto (20).

No obstante, existen diversos estudios en adultos que han demostrado que el mantenimiento de la glucemia en valores más bajos se asocia a un descenso de la morbi-mortalidad; los rangos utilizados varían en los distintos trabajos: 108-144 mg/dl (< 150 mg/dl) (23), 80-140 mg/dl (24) o más recientemente 80-110 mg/dl (25).

Aunque existen menos trabajos que en adultos, los estudios realizados en pacientes críticos pediátricos arrojan resultados similares, demostrando un descenso de la mortalidad y de los días de estancia en UCI (unidad de cuidados intensivos) con cifras de glucemia por debajo de 150 mg/dl (20,21). No obstante, se hace hincapié en el riesgo de hipoglucemia en aquellos pacientes con un control más estrecho de glucemia (con objetivo glucémico < 126 mg/dl), y la variabilidad entre el tipo de pacientes, edad y patologías asociadas (22), sin poder establecer un punto de corte ideal de forma generalizada.

Con el fin de evitar la hiperglucemia y sus potenciales efectos nocivos en los pacientes hospitalizados, en los últimos años se está cuestionando el uso de fluidoterapia iv administrando soluciones con glucosa al 5-10% de forma generalizada en todos los pacientes, abogando por un aporte menor de glucosa (soluciones con glucosa al 2,5%) o incluso soluciones isotónicas sin aporte de glucosa (13,14). Hay algunos grupos de pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia que sí se benefician de la administración de soluciones glucosadas, particularmente los neonatos y los niños con un periodo de ayuno preoperatorio prolongado o aquéllos a los que se ha practicado un bloqueo central durante la anestesia (14).

2.6.- Tipos de sueros para uso intravenoso.

En la siguiente tabla se recogen los sueros comercializados más utilizados en población pediátrica, su composición y características de osmolaridad y tonicidad.

TABLA IV: Composición de los sueros más utilizados para fluidoterapia iv en pediatría.

	Na (mEq/L)	Cl (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mEq/L)	Bicarb (mEq/L)	Glucosa (g/L)	Osmolaridad (mOsm/L)(*)	Tonicidad (*)
Salino fisiológico 0,9%	154	154	-	-	-	-	308 Isoosmolar	Isotónico
Glucofisiológico 0,9/5%	154	154	-	-	-	50	586 Hiperosmolar	Isotónico
Salino 3%	513	513	-	-	-	-	1026 Hiperosmolar	Hipertónico
Salino 20% (amp 20 ml)	3400	3400	-	-	-	-	6800 Hiperosmolar	Hipertónico
Glucosalino 1/2 0,45%	77	77	-	-	-	25	290 Isoosmolar	Hipotónico
Glucosalino 1/3 0,3%	51	51	-	-	-	33	285 Isoosmolar	Hipotónico
Glucosalino 1/5 0,2%	34	34	-	-	-	47	320 Isoosmolar	Hipotónico
Glucosa 5%	-	-	-	-	-	50	278 Isoosmolar	Hipotónico
Glucosa 10%	-	-	-	-	-	100	555 Hiperosmolar	Hipotónico
Bicarbonato 1/6 M	166	-	-	-	166	-	332 Isoosmolar	Isotónico
Bicarbonato 1 M	1000	-	-	-	1000	-	2000 Hiperosmolar	Hipertónico
Ringer Lactato	130	109	4	3	28	-	273 Isoosmolar	Isotónico

(*) Hace referencia a la comparación con el plasma

3.- HIPONATREMIA

3.1.- Definición y clasificación.

La hiponatremia se define como una concentración plasmática de sodio inferior a 135 mEq/L. Predispone al movimiento osmótico de agua libre desde el

espacio intravascular al espacio extravascular favoreciendo el desarrollo de edema intracelular (26).

Según los niveles de sodio se clasifica en distintos grados: leve, moderada y severa (11,26).

TABLA V: Clasificación de la natremia según la concentración plasmática de sodio.

Definición	Natremia (mEq/L)
Normonatremia	135-145
Hiponatremia leve	130-134
Hiponatremia moderada	125-129
Hiponatremia severa	< 125
Hipernatremia	> 145

3.2.- Causas de hiponatremia:

Existen dos mecanismos generales por los que se produce hiponatremia: ganancia neta de agua y pérdida de sodio corporal. Con frecuencia coexisten ambos mecanismos (27).

- La ganancia neta de agua puede deberse a:
 - un aporte excesivo de agua
 - una alteración de los mecanismos de eliminación renal de agua libre, produciéndose una orina muy diluida.

Esta capacidad de eliminar agua libre depende fundamentalmente de 3 factores:

- 1) Filtrado glomerular, que garantiza un flujo sanguíneo adecuado al riñón. Este mecanismo puede verse alterado en situaciones de disminución del volumen plasmático eficaz, insuficiencia renal orgánica o insuficiencia cardiaca con bajo gasto.
 - 2) Funcionamiento del segmento dilutivo de la nefrona (porción ascendente del asa de Henle), donde se reabsorbe activamente cloro (y pasivamente sodio) pero no agua, por ser un segmento impermeable al agua. Este mecanismo se verá alterado en caso de insuficiencia renal donde se altera la capacidad de dilución urinaria.
 - 3) Capacidad de disminuir o suprimir la secreción de ADH, lo que permitirá reabsorber menos agua libre en el túbulo colector.
- La pérdida de sodio plasmático puede producirse por:
 - Pérdida renal:
 - ✓ por uso de diuréticos, nefropatía pierde sal, síndrome pierde sal cerebral, hipoaldosteronismo.
 - ✓ En estos casos el sodio en orina (UNa) será > 20 mEq/L.

- Pérdida extrarrenal:
 - ✓ por pérdidas gastrointestinales, pérdidas cutáneas en grandes quemados, sudor, tercer espacio.
 - ✓ En estos casos el sodio en orina (UNa) será < 20 mEq/L.

TABLA VI: Causas de hiponatremia (tomado de: Terapia Intensiva. A.Caballero López. 2006. Tomo I. Sección IV. Medio Interno: Capítulo 26. Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico: Hiponatremia)

<p>- Hiponatremia con osmolaridad plasmática normal (de 280 a 295 mosm/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperproteinemia • Hiperlipidemia <p>- Hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada (mayor que > 295 mosm/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperglicemia • Manitol • Alcoholes (metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol) • Urea • Glicina • Maltosa <p>- Hiponatremia con osmolaridad plasmática baja (menor que 285 mosm/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con Na corporal total bajo o normovolémico: <ul style="list-style-type: none"> Pérdidas gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none"> Vómitos Pérdidas cutáneas por quemaduras Restricción dietaria de sodio Alcalosis metabólica Pérdidas renales: <ul style="list-style-type: none"> Uso de diuréticos tiazídicos o de asa Nefropatía perdedora de sal durante una enfermedad renal avanzada por <ul style="list-style-type: none"> Quistes médula renal Riñón poliquístico Pielonefritis crónica Uropatía obstructiva Acidosis tubular renal proximal tipo II Insuficiencia de mineralocorticoides • Con Na corporal total elevado o hipervolémico: <ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal Insuficiencia hepática y cirrosis Síndrome nefrótico • Con Na corporal total normal o euvolémico: <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHAD) Hipotiroidismo y/o mixedema Status posoperatorio con intoxicación acuosa Deficiencia de glucocorticoides Psicosis aguda secundaria a esquizofrenia Polidipsia sicógena

La hiponatremia puede asociarse a un estado de hipo, iso o hiperosmolaridad plasmática. Hay que distinguir la hiponatremia hipoosmolar o hiponatremia verdadera de las pseudohiponatremias (hiponatremia isotónica e hipertónica) (26):

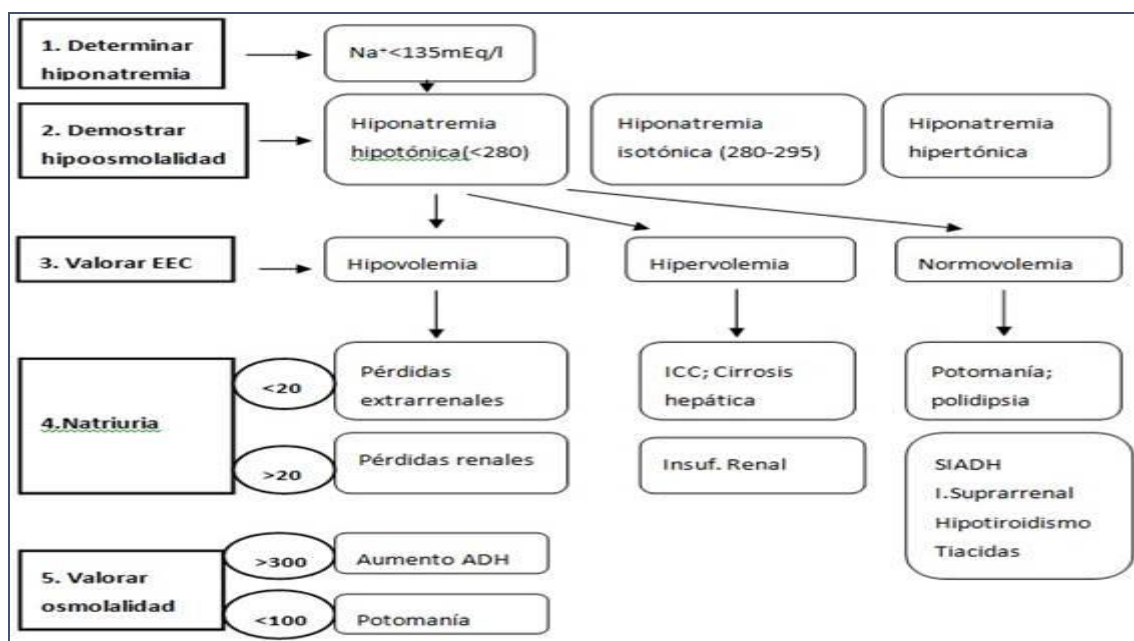
- La HIPONATREMIA HIPEROSMOLAR se produce como consecuencia de la salida de agua de las células debido al acúmulo en el espacio intravascular de solutos osmóticamente activos como son la glucosa o el manitol, diluyendo la concentración de sodio en el plasma. Generalmente, por cada 100 mg/dl que aumenta la glucemia, se produce una disminución de 1,6 mEq/L en la natremia.
- La HIPONATREMIA ISOTONICA ocurre cuando se acumulan triglicéridos o proteínas que producen un artefacto de laboratorio en la medición de la natremia. Es consecuencia de la sustitución del agua del plasma por proteínas o triglicéridos en situaciones de paraproteinemia o hipertrigliceridemia, respectivamente. La medición de la concentración de sodio en el volumen de agua plasmática es normal, aunque su cuantificación está disminuida cuando se mide en relación a la concentración del volumen plasmático total (que está reducido).
- La HIPONATREMIA HIPOOSMOLAR se debe a un exceso de agua en relación a la concentración de sodio (que en realidad puede estar aumentada, normal o disminuida) producido por una deficiencia en la eliminación renal de agua libre, dando lugar a una hiponatremia dilucional. En general, el exceso de agua libre es producido por cualquier condición que conlleve una disminución de la capacidad de

eliminarla a través del riñón, que es capaz de manejar hasta unos 10-12 litros de ingesta diaria de agua.

La hiponatremia hipoosmolar se clasifica, según el estado del volumen extracelular, en normovolémica, hipovolémica e hipervolémica (3,26):

- La hipervolémica tiene lugar en estados edematosos (síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, cirrosis) en los que se produce un exceso de agua libre corporal total con sodio plasmático normal o aumentado. El sodio en orina está disminuido en todos los casos (< 20 mEq/L) salvo en la insuficiencia renal.
- La normovolémica cursa con un leve aumento de líquido extracelular (normalmente no detectable clínicamente) sin edema, con sodio plasmático normal. La causa más frecuente es el SIADH. Otras causas son el hipotiroidismo, el déficit de glucocorticoides y el aporte excesivo de agua (potomanía, líquidos iv hipotónicos). El sodio en orina suele ser > 20 mEq/L.
- La hipovolémica es debida a una pérdida de agua y de sodio plasmático, que pueden ser de origen renal o extrarrenal. La diferenciación entre la pérdida de sodio por vía renal o extrarrenal se puede orientar a través de la medición de la concentración de sodio en orina, que será > 20 mEq/L en caso de pérdida renal, y < 20 mEq/L en caso de pérdida extrarrenal.

El enfoque diagnóstico de la hiponatremia, una vez confirmada la misma, debe comenzar por la determinación de la osmolaridad plasmática. Si ésta es normal o elevada, deben descartarse las distintas causas de pseudohiponatremia. La determinación del volumen extracelular nos permitirá clasificarla en hipo, hiper o euvolémica, atendiendo a signos y síntomas de hipovolemia y/o presencia de edemas. La medición del UNa nos ayudará a orientar la causa de hiponatremia hipovolémica en un origen renal o extrarrenal. Finalmente, la determinación de la osmolaridad urinaria será de utilidad para detectar la existencia de una alteración en la excreción renal de agua en caso de hiponatremia normovolémica: una osmolaridad urinaria baja (< 100 mOsm/L) orientará a una polidipsia primaria, mientras que una osmolaridad en orina elevada (> 300 mOsm/L) orientará a un SIADH (3).



EEC: espacio extracelular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

Figura 8: Algoritmo diagnóstico ante una hiponatremia (tomado de: ffs.es: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias. Tema 4: El sodio y el Cloro. Hiponatremia)

3.3.- Consecuencias de la hiponatremia:

El descenso de los niveles plasmáticos de sodio favorece la entrada de agua al interior celular, produciendo edema intracelular. El parénquima cerebral es el órgano más afectado, de ahí que la sintomatología sea fundamentalmente neurológica, reflejo de la disfunción neuronal secundaria al edema cerebral.

Los síntomas más frecuentes son cefalea, náuseas, vómitos y debilidad. La progresión de los síntomas puede dar lugar a trastornos del nivel de conciencia, convulsiones, coma e incluso la muerte.

Los niños menores de 16 años tienen un mayor riesgo de edema cerebral secundario a hiponatremia que los adultos, debido a la mayor ratio entre el tamaño cerebral y el volumen craneal (13), que condiciona menor espacio para la expansión cerebral. El tamaño del cerebro adulto se alcanza a la edad de 6 años, mientras que el crecimiento completo del cráneo no finaliza hasta los 16 años. Esto hace que los niños puedan desarrollar sintomatología neurológica con una concentración de sodio mayor que los adultos. De ahí la importancia de la monitorización y del reconocimiento de los síntomas sugestivos en estos pacientes, para instaurar el tratamiento adecuado de forma precoz y evitar así el desarrollo de secuelas neurológicas (28).

La hiponatremia de instauración *aguda* supone un descenso rápido de los niveles de sodio en < 48 horas. La gravedad de los síntomas será mayor cuanto menor sea la natremia y más rápida la instauración de la hiponatremia. La expresividad clínica de la hiponatremia *crónica* es menor, debido a la adaptación cerebral donde las neuronas eliminan solutos osmóticamente activos protegiéndose del edema. Estos pacientes pueden permanecer asintomáticos incluso con valores de natremia bajos (4).

TABLA VII: Síntomas de hiponatremia (tomado de: Alteraciones del sodio y del agua. Nefrología al día [monografía en internet]. Vol 7.2012)

-
- Síntomas leves (Na_p 130-135 mEq/l)*
 - Cefalea
 - Déficit de atención
 - Alteración de la memoria
 - Irritabilidad
 - Trastornos de la marcha, inestabilidad, tendencia a caídas
 - Depresión
 - Síntomas moderados (Na_p 120-130 mEq/l)*
 - Náuseas, vómitos
 - Confusión, desorientación
 - Bradipsiquia
 - Síntomas graves ($Na_p < 120$ mEq/l)*
 - Estupor
 - Convulsiones
 - Depresión respiratoria
 - Coma
-

* Las cifras son orientativas. La gravedad de los síntomas depende en gran medida de la rapidez de la instauración de la hiponatremia y del grado de sobrecarga hídrica

A la hora de tratar la hiponatremia hay que ser cautos, ya que una corrección excesivamente rápida puede producir una desmielinización osmótica (también denominada mielinolisis central pontina); ésta se produce como consecuencia de la deshidratación celular secundaria a un ambiente extracelular hipertónico respecto al intracelular. Su expresividad clínica es variable y puede tardar varios días en aparecer, pudiendo dar lugar a síntomas neurológicos graves y potencialmente irreversible (26).

La mayoría de las complicaciones neurológicas asociadas a encefalopatía hiponatrémica se han descrito en pacientes postquirúrgicos (12).

4.- PACIENTES POSTQUIRURGICOS. RIESGO DE HIPONATREMIA

El periodo postoperatorio puede variar ampliamente según el tipo de cirugía y la evolución de cada paciente. El uso de suero hipotónico en un corto intervalo de tiempo tiene menos riesgo de disnatremia. No obstante, la administración prolongada de fluidos hipotónicos iv pone al paciente en riesgo de desarrollar hiponatremia aguda iatrogénica.

Otro factor responsable de hiponatremia en este grupo de pacientes es la mayor producción de ADH en el periodo postoperatorio (12,29). El niño hospitalizado postquirúrgico es un paciente con riesgo de un exceso de secreción de ADH secundario a diversos estímulos, como el dolor, estrés postoperatorio, hipovolemia, vómitos, uso de opiáceos... Esto explica que, aun teniendo la ADH una vida media corta, estos aumentos en su concentración prolongan su efecto varias horas, especialmente si se repiten o se asocian varios estímulos (2).

El uso rutinario de líquidos hipotónicos en pacientes en los que está alterada la capacidad de eliminación de agua libre como resultado de la secreción de ADH, contribuye al desarrollo de hiponatremia iatrogénica en estos pacientes (13,30).

Desde los años 80 se han ido describiendo casos de hiponatremia adquirida en pacientes postquirúrgicos, tanto adultos como niños, tratados con sueros hipotónicos. En 1986 se publicó el caso de 15 mujeres sanas que desarrollaron hiponatremia en el postoperatorio de cirugía electiva, con severas complicaciones neurológicas o fallecimiento (31). En 1992, Arieff y Ayus comunicaron 16 pacientes pediátricos que, tras procedimientos quirúrgicos menores, presentaron daño neurológico permanente o muerte secundaria a hiponatremia (32). Similares resultados fueron descritos en 2001 por Halberthal et al en el postoperatorio de 23 niños con hiponatremia aguda adquirida (33).

5.- SUERO INTRAVENOSO DE MANTENIMIENTO: ¿HIPOTONICO O ISOTONICO?

Para intentar evitar el desarrollo de hiponatremia aguda iatrogénica en pacientes hospitalizados, diversos estudios propusieron la administración de sueros isotónicos (cloruro sódico 0,9%) frente al uso rutinario de fluidos hipotónicos (5,34).

Quienes apoyan esta práctica argumentan la importancia del mayor aporte de sodio para mantener la tonicidad plasmática, ya que el suero hipotónico supone un aporte excesivo de agua libre, en pacientes que de por sí pueden tener alterada su capacidad de excreción (13).

Los detractores de esta práctica justifican que la hiponatremia se relaciona más con un aporte excesivo de volumen iv de mantenimiento, y que el uso mantenido de suero isotónico puede dar lugar a hipernatremia, hipertensión arterial o acidosis hiperclorémica, (13,35) aunque los distintos estudios llevados a cabo hasta la fecha no han demostrado estas complicaciones (5,13). En general, el suero salino isotónico no producirá alteraciones, siempre que no exista un estado previo de déficit de agua libre (hipernatremia) o se pierda la capacidad de excretar orina hipertónica; en estos escenarios habrá que ser cauto a la hora de elegir la fluidoterapia más adecuada y monitorizar más estrechamente los niveles plasmáticos de sodio.

6.- TONICIDAD IDEAL DE LOS SUEROS DE MANTENIMIENTO EN POBLACION PEDIATRICA: ANTECEDENTES.

Desde que Holliday y Segar describieran en 1957 su método para el cálculo de las necesidades hídricas basales en niños, se extendió el uso rutinario de sueros

hipotónicos como fluidoterapia de mantenimiento en niños hospitalizados (6,12). Sin embargo, desde entonces han sido varios los trabajos que relacionaban el uso de fluidos hipotónicos con la aparición de hiponatremia aguda (36).

En el mismo año de 1957, se describió el primer caso de SIADH en un paciente hospitalizado (28). En los años siguientes fue adquiriendo importancia el papel que la ADH tenía en el manejo de la excreción de agua libre y la frecuencia con que los pacientes hospitalizados tenían un incremento en la producción de ADH por efecto de estímulos no osmóticos, condicionando un SIADH (12) con desarrollo de hiponatremia secundaria.

El uso rutinario de fluidos hipotónicos en pacientes donde estaba aumentada la secreción de ADH se consideró un factor condicionante del desarrollo de hiponatremia iatrogénica adquirida, cuestionándose la idoneidad universal de las recomendaciones de Holliday y Segar en los pacientes enfermos y/o hospitalizados.

Desde los años 80 ha habido más de 50 casos publicados de muerte o secuelas neurológicas secundarias a encefalopatía hiponatrémica por el uso de sueros hipotónicos (37). Todo lo expuesto explica las continuas controversias y falta de consenso que ha existido en la literatura pediátrica acerca de la composición ideal de los líquidos de mantenimiento en niños hospitalizados.

En el año 2006 (38) y posteriormente en 2007 (39) se publicaron las primeras revisiones sistemáticas comparando el uso de suero hipotónico frente a suero isotónico en niños hospitalizados. Los estudios incluidos (estudios prospectivos randomizados y estudios de cohortes) encontraron un riesgo mayor de hiponatremia con el uso de suero hipotónico. A partir de entonces comenzaron a desarrollarse en los años sucesivos y hasta la actualidad, ensayos clínicos controlados acerca de la tonicidad ideal de la

fluidoterapia iv de mantenimiento en población pediátrica, concluyendo con resultados similares a los descritos previamente (35,40-49). Posteriores metaanálisis y revisiones sistemáticas han sido llevadas a cabo, concluyendo la mayoría en que el suero isotónico es más seguro que el hipotónico en términos de prevención de hiponatremia iatrogénica adquirida hospitalaria (37,50,51).

La utilización de los sueros en los distintos trabajos no ha sido homogénea: como suero isotónico se han utilizado el suero salino 0,9% (154 mEq/L de Na) y la solución de Hartmann o solución de ringer lactato (130 mEq/L de Na); como suero hipotónico se utilizaron suero salino 0,18% (30 mEq/L de Na), suero salino 0,45% (77 mEq/L de Na) o soluciones preparadas con aporte de sodio comprendido entre 30-50 mEq/L.

Hasta el año 2011, año en que se planteó el trabajo que presentamos, eran pocos los ensayos clínicos desarrollados en población pediátrica sobre el uso de suero hipotónico frente a suero isotónico y las consecuencias derivadas de ello (41-43); de ahí la justificación de nuestro estudio.

II.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Y

OBJETIVOS

HIPOTESIS DE TRABAJO:

- ❖ El uso de suero hipotónico como líquido iv de mantenimiento en el postoperatorio de pacientes pediátricos conlleva riesgo de hiponatremia iatrogénica.

- ❖ El uso alternativo de suero isotónico protege frente al desarrollo de hiponatremia iatrogénica sin producir un incremento de efectos adversos.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Objetivo principal:

- La variable principal de estudio se ha centrado en la concentración plasmática de sodio (pNa), expresada en mEq/L, y los cambios que se producen a lo largo del tiempo respecto al valor inicial, en función de la fluidoterapia de mantenimiento iv administrada a cada grupo.

Se valora el riesgo de desarrollar hiponatremia en aquellos pacientes que reciben solución salina hipotónica frente a los que reciben solución salina isotónica, clasificando la hiponatremia en tres grupos según el valor plasmático de sodio: se define hiponatremia leve cuando la concentración plasmática de sodio está comprendida entre 130-134 mEq/L, hiponatremia

moderada si está entre 125-129 mEq/L e hiponatremia severa cuando es menor de 125 mEq/L.

Objetivos secundarios:

- Valorar la aparición de hipernatremia (definida como un valor plasmático de sodio por encima de 145 mEq/L) en aquellos pacientes que reciben solución salina isotónica frente a los que reciben solución salina hipotónica.

Definimos hipernatremia leve cuando la concentración plasmática de sodio está comprendida entre 145 y 150 mEq/L, moderada cuando está entre 150 y 160 mEq/L y severa cuando es superior a 160 mEq/L.

- Valorar los cambios en la concentración plasmática de potasio (pK) y de calcio (pCa) tras el inicio de sueroterapia iv de mantenimiento ya que, como se explica en el apartado de Método, se han utilizado sueros comercializados que aportan cloruro sódico y glucosa como únicos componentes de la fluidoterapia. Se pretende analizar la incidencia de hipopotasemia y de hipocalcemia en el periodo de estudio para valorar la necesidad de añadir suplementos iónicos a la fluidoterapia de mantenimiento.
- Valorar las diferencias en la concentración plasmática de cloro (pCl) entre ambos grupos, analizando si existe un aumento de incidencia de

hipercloremia entre los pacientes que reciben suero isotónico con mayor aporte de cloruro sódico.

- Comparar los valores plasmáticos de glucemia y las variaciones que se producen respecto al valor basal en cada grupo al iniciar la administración del suero de estudio.
 - Valorar si el uso de soluciones iv con aporte de glucosa inferior al 5% son suficientes para mantener una glucemia dentro de los límites de normalidad.
 - Valorar si el uso de soluciones con aporte de glucosa al 5% tiene más riesgo de producir hiperglucemia.

- Valorar el desarrollo de efectos adversos derivados de la administración de un tipo u otro de suero. Se incluyen como potenciales efectos adversos: hipernatremia, acidosis hiperclorémica, convulsiones y muerte.

III.

PACIENTES Y METODO

1.-TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico controlado en fase IV, unicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto o no ciego (EudraCT: 2010-023280-17), llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla, desde Junio de 2011 hasta Mayo de 2013.

El ensayo fue registrado en la European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT) con número de registro 2010-023280-17 y fecha del 02/27/2011.

2.- PACIENTES

2.1- Criterios de inclusión:

Se eligieron pacientes pediátricos que cumplieran los siguientes requisitos:

- Edad comprendida entre los 6 meses y los 14 años.
- Peso corporal igual o superior a 6 kg.
- Ingreso en la UCIP procedente de quirófano tras realización de un procedimiento quirúrgico electivo o urgente, siendo necesario mantener al paciente a dieta absoluta por vía oral y/o enteral durante al menos 6 horas, precisando sueroterapia intravenosa de mantenimiento.
- Niveles plasmático de sodio (pNa) antes de ingresar en la UCIP en rango comprendido entre 130-150 mEq/L.

-
- Firma de consentimiento informado escrito por parte de los progenitores o tutores legales.

2.2- Criterios de exclusión:

- Ausencia de consentimiento de los progenitores o tutores legales para participar en el estudio.
- Pacientes que presentan enfermedad de base previa al estudio consistente en anomalía en la secreción de hormona antidiurética, incluyendo diabetes insípida nefrogénica, enfermedad hipotalámica o hipofisaria, enfermedad renal y enfermedad pulmonar aguda o crónica.
- Pacientes con postoperatorio de cirugía cardiovascular o cualquier postoperatorio en cuya evolución se desarrollen complicaciones que conlleven anomalías en la secreción de hormona antidiurética y/o síndrome pierde sal.
- Pacientes que hayan presentado hipotensión arterial severa (definida como una tensión arterial sistólica por debajo del percentil 3 para la edad) durante la cirugía y/o durante su estancia en la UCIP.
- Cualquier anomalía clínica o analítica que, a juicio del investigador, pueda limitar la participación en el estudio.

2.3- Criterios de retirada durante el estudio:

Durante el desarrollo del estudio un paciente debe interrumpir la administración del tratamiento asignado cuando se dé alguna de las siguientes circunstancias:

- Hiponatremia moderada ($pNa < 130$ mEq/L) o hipernatremia moderada ($pNa \geq 150$ mEq/L) en alguna de las muestras sanguíneas durante el periodo de estudio que, a juicio del investigador, pudiera suponer un riesgo para la salud del paciente.
- Cualquier motivo que obligue a un cambio en la pauta de tratamiento o a una corrección inmediata de la salinidad del suero de estudio utilizado.
- Revocación del consentimiento por parte del progenitor o tutor legal.

3.-RANDOMIZACION - ASIGNACION ALEATORIA:

La aleatorización de los pacientes se ha realizado a través de una distribución aleatoria generada por el programa Epidat 3, con una relación 1:1, asignando a los individuos la misma probabilidad de pertenecer a cada uno de los dos grupos de estudio (grupo isotónico y grupo hipotónico)

Se ha seguido estrictamente el listado generado para los pacientes de estudio:

- Grupo HT: Suero Salino Hipotónico.

003	012	016	017	019	020	021	022	024	032	033	034	035	036
037	039	043	047	048	049	050	051	052	053	054	055	056	057
061	062	063	065	066	067	068	069	070	071	072	074	077	078
079	080	082	084	085	086	092	093	096	098	099	101	103	105
108	109	111	115	121	130	131	133	134	135	138	140	142	143
144	145	146	148	149									

- Grupo IT: Suero Salino Isotónico.

001	002	004	005	006	007	008	009	010	011	013	014	015	018
023	025	026	027	028	029	030	031	038	040	041	042	044	045
046	058	059	060	064	073	075	076	081	083	087	088	089	090
091	094	095	097	100	102	104	106	107	110	112	113	114	116
117	118	119	120	122	123	124	125	126	127	128	129	132	136
137	139	141	147	150	151								

4.- DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO DE ESTUDIO

Cada individuo se asigna a uno de los dos grupos de tratamiento:

Grupo Isotónico (IT): recibe sueroterapia de mantenimiento iv con suero glucosalino 0,9/5% (solución salina isotónica), que contiene por cada 1000 ml de suero 9 gramos de sodio y 50 gramos de glucosa (154 mEq/L de sodio y de cloro).

Grupo Hipotónico (HT): recibe sueroterapia de mantenimiento iv con suero glucosalino 1/3 (solución salina hipotónica), que contiene por cada 1000 ml de suero 3,5 gramos de sodio y 35 gramos de glucosa (60 mEq/L de sodio y de cloro).

4.1.- Descripción de los sueros utilizados:

Suero experimental (suero IT):

Nombre comercial: Glucosalino Braun 5%.

Composición: 5/0,9% (solución isotónica) que contiene por 1.000 ml: 9 gramos de sodio y 50 gramos de glucosa (154 mEq/L de Na y Cl).

Código ATC: B05BB

Forma farmacéutica: Solución para perfusión. Solución acuosa clara e incolora.

Suero control (suero HT):

Nombre comercial: Glucosalina Mein

Composición: 1/3 (solución hipotónica) que contiene por 1.000 ml: 3,5 gramos de sodio y 35 gramos de glucosa (60 mEq/L de Na y Cl).

Código ATC: B05BB02

Forma farmacéutica: Solución para perfusión. Solución límpida, transparente e incolora.

En los anexos 1 y 2 se puede consultar la ficha técnica de ambos sueros.

4.2.- Pauta de administración del suero de estudio:

La pauta de fluidoterapia de mantenimiento iv se calcula en función del peso corporal, siguiendo la regla de Holliday (1):

- De 0 a 10 Kg de peso: 100 ml/Kg a administrar en 24 horas.
- De 10 a 20 Kg de peso: 1000 ml + 50 ml/Kg para los segundos 10 Kg de peso, a administrar en 24 horas.
- A partir de 20 Kg de peso: 1500 ml + 20 ml/Kg a partir de los 20 Kg de peso, a administrar en 24 horas (máximo 2,5 litros al día).

La fluidoterapia de mantenimiento se realiza con soluciones estandarizadas comercializadas (suero glucosalino 1/3 y suero glucosalino 0,9/5%) a las que no se añade ningún otro componente iónico.

Los sueros se administran por vía intravenosa.

4.3.- Medidas de cumplimiento terapéutico:

El tratamiento del estudio se ha administrado por personal de enfermería y/o personal colaborador del equipo investigador perteneciente a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

El monitor ha comprobado que el tratamiento administrado ha sido el correcto, dispensado por el servicio de Farmacia hospitalaria y finalmente administrado en UCI pediátrica, con la disponibilidad de los registros de control de los medicamentos.

5.- MONITORIZACION Y DESARROLLO DEL ESTUDIO:

La duración total del periodo de estudio se extiende desde el ingreso del paciente en la UCIP, donde se mantiene a dieta absoluta con sueroterapia iv de mantenimiento, hasta el inicio de la tolerancia oral/enteral y/o retirada de la fluidoterapia iv. En este intervalo temporal se realiza un seguimiento de cada individuo durante un máximo de 48 horas, monitorizando como puntos de corte los siguientes momentos: al ingreso en UCIP, a las 8, 24 y 48 horas de ingreso.

- En el momento de **selección** del paciente se llevan a cabo las siguientes actuaciones:
 - Comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión.
 - Explicar la justificación y desarrollo del estudio a los progenitores y al paciente, si procede según edad y nivel de entendimiento.

Entregar Hoja Informativa del contenido del estudio y Consentimiento Informado por escrito (Anexo 3).

Apertura del Cuaderno individual de recogida de datos del paciente (Anexo 4).

- Aleatorización del paciente y anotación del grupo de tratamiento asignado en el cuaderno de recogida de datos.
 - Recogida de datos del paciente: fecha de nacimiento, edad, género, peso corporal, patología motivo de la intervención quirúrgica y antecedentes personales de interés (enfermedades previas, alergias medicamentosas, medicación concomitante).
 - Recogida de los siguientes parámetros analíticos previos al procedimiento quirúrgico: concentración plasmática de sodio, potasio, calcio total e iónico, cloro, lactato, bicarbonato, urea, creatinina y glucosa.
- En los distintos **puntos de corte del estudio** se realizan las siguientes evaluaciones:
 - ◆ Monitorización al **ingreso en UCIP**:
 - Administración del suero de estudio (isotónico/ hipotónico).
 - Analítica sanguínea con la recogida del valor plasmático de sodio, potasio, calcio total y calcio iónico, cloro, glucosa, lactato, bicarbonato, osmolaridad, urea y creatinina.
 - Analítica elemental de orina con la recogida del valor urinario de sodio, potasio, excreción fraccional de sodio, osmolaridad, urea y creatinina.

-
- Recogida de datos quirúrgicos y perioperatorios: duración de la cirugía y tonicidad de los sueros utilizados durante la intervención.
 - Exploración física y recogida de constantes vitales: tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación transcutánea de oxígeno.
 - La administración de la medicación concomitante prescrita para cada paciente se realiza diluida en el mismo suero de estudio asignado a cada individuo.

- ◆ Monitorización a las **8, 24 y 48 horas** tras ingreso:

- Analítica sanguínea y urinaria con la recogida de los mismos parámetros que en el momento de ingreso.
- Administración del suero utilizado en las diluciones de la medicación concomitante prescrita para cada paciente. Se recoge la cantidad total de suero administrado y la cantidad total de sodio administrada con las diluciones de las medicaciones en cada individuo.
- Aparición de efectos adversos secundarios, si existen.
- Al finalizar la monitorización de cada individuo se recoge la cantidad total de suero de estudio administrada, así como la cantidad total de sodio administrada con la fluidoterapia de estudio.

-
- Pese a que en los criterios de inclusión se recogen inicialmente pacientes con rango de natremia de 130-150 mEq/L, el análisis de los datos se realiza en aquellos pacientes con valores de normonatremia al ingreso, es decir, con valores plasmáticos de sodio comprendidos entre 135 y 145 mEq/L. Esto nos permite realizar un análisis más exacto de la incidencia posterior de hiponatremia, partiendo de valores de sodio normales.

6.- DEFINICION DE TRASTORNOS ELECTROLITICOS, GLUCEMICOS Y EFECTOS ADVERSOS:

- Para analizar los valores plasmáticos de potasio, calcio y cloro se toman como referencia los valores normales de estos iones en sangre (26,52):

- ✓ Rango normal de potasemia:

- 3,5-4,5 mEq/L.
- Se define la hipopotasemia cuando el pK es $< 3,5$ mEq/L y la hiperpotasemia cuando pK es $> 4,5$ mEq/L.
- Cuando un paciente presenta un pK < 3 mEq/L en algún punto de medición del estudio, se añade suplemento de K al suero de mantenimiento iv.

- ✓ Rango normal de calcemia:

- Calcio total: 8,5 -10,5 mg/dl.
- Calcio iónico: 1,1 – 1,3 mmol/L

-
- Se define la hipocalcemia cuando el pCa total es $< 8,5$ mg/dl y/o pCa iónico es $< 1,1$ mmol/L.
 - Se define la hipercalcemia cuando el pCa total es $> 10,5$ mg/dl y/o el pCa iónico es $> 1,3$ mmol/L.
 - Cuando un paciente presenta un pCa total < 8 mg/dl y/o pCa iónico $< 1,1$ mmol/L en algún punto de medición del estudio, se añade suplemento de Ca al suero de mantenimiento iv.

✓ Rango normal de cloremia:

- 95 – 106 mmol/L
 - Se define hipercloruremia cuando el pCl es > 106 mmol/L.
-
- Para analizar los valores glucemia, la ADA define la hiperglucemia con nivel sanguíneo ≥ 126 mg/dl (16). Sin embargo, teniendo en cuenta la situación de estrés que supone el postoperatorio, que condiciona la posibilidad de una hiperglucemia de estrés, y basándonos en trabajos de adultos y de niños que analizan los valores de hiperglucemia con la morbi-mortalidad en pacientes críticos (19,20,23), tomamos como punto de corte de hiperglucemia el valor de 150 mg/dl.

-
- Los efectos adversos potenciales incluidos son:
 - Hipernatremia: definida como $pNa > 145$ mEq/L.
 - Hipercloremia: definida como $pCl > 106$ mmol/L.
 - Edema cerebral agudo: manifestado por la aparición clínica de crisis convulsivas o alteración del nivel de conciencia (irritabilidad, letargia, coma).
 - Acidosis metabólica hiperclorémica: La acidosis metabólica es un trastorno del equilibrio ácido-básico del organismo caracterizado por una disminución del pH sanguíneo ($pH < 7,35$) provocado por un acúmulo de iones H^+ (hidrogeniones) procedentes de los ácidos no volátiles como consecuencia de la producción excesiva de ácidos endógenos, pérdidas anormales de bicarbonato o disminución de la excreción renal de ácidos no volátiles.

Se define acidosis metabólica hiperclorémica cuando el pH sanguíneo es $< 7,35$, el bicarbonato plasmático < 21 mmol/L, la cloremia > 106 mmol/L y el anión GAP normal. El anión GAP es la diferencia entre los aniones plasmáticos que habitualmente no se miden (proteínas, sulfatos, fosfatos y ácidos orgánicos como lactato y piruvato) y los cationes plasmáticos que habitualmente no se miden (potasio, calcio, magnesio), y se calcula mediante la siguiente fórmula: $GAP = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$; su valor normal varía según el método de medición de los iones: los aparatos analizadores

modernos utilizan la técnica de electrodos selectivos de iones, en vez de la colorimetría/fotometría, con los que la medición del cloro tiende a ser más alta y, en estos casos, el valor normal del anión GAP es de 10 ± 2 mEq/L (8-12 mEq/L) (53).

- Fallecimiento.

7.- ADECUACION DE LAS MEDICIONES

Las mediciones de los parámetros analíticos han sido evaluadas en el laboratorio de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla. La determinación de electrolitos plasmáticos y urinarios se lleva a cabo mediante técnicas de electrodos selectivos de iones con el analizador Cobas ISE (Roche). La determinación de iones plasmáticos y de valores gasométricos (pH, gases sanguíneos, bicarbonato, ácido láctico) se ha realizado con el analizador de gases en sangre ABL 800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Dinamarca) de la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla.

Los datos de eficacia y seguridad han sido controlados por los investigadores durante el seguimiento de los pacientes, donde se han tenido en cuenta las analíticas de los pacientes.

8.- ASPECTOS ETICO-LEGALES:

El ensayo clínico se ha llevado a cabo de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y según la normativa legal vigente (Real Decreto 223/2004).

El protocolo inicial y sus posteriores enmiendas fueron evaluados y aprobados por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía (CEIC de Referencia) y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, cuyo informe se puede consultar en el Anexo 5. Asimismo, fue autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Este estudio no comercial obtuvo financiación por concurrencia pública a la convocatoria de investigación no comercial del Ministerio de Sanidad y Política Social en el año 2010, con expediente EC10/184 recibiendo un total de 60.000€.

El progenitor o tutor legal de cada paciente otorgó su consentimiento para participar en el estudio después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o subinvestigador, los objetivos del estudio, los riesgos e inconvenientes y las condiciones en las que se lleva a cabo, y tras haber sido debidamente informado del derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello ocasionase al paciente perjuicio alguno en el tratamiento y cuidados recibidos. El consentimiento se documentó mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento (Anexo 3).

Se ha garantizado la confidencialidad de los datos personales de todos los individuos participantes en el estudio, en virtud de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

9.- CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:

El cálculo del tamaño muestral se ha basado en el objetivo principal del estudio:

Se consideró una diferencia clínicamente relevante en el valor plasmático de sodio de 5 mEq/l de media entre los dos grupos (siendo la media del grupo de referencia –grupo isotónico- de 139 mEq/L), mediante una prueba t-Student bilateral para dos muestras independientes. Considerando una potencia del 80% y un nivel de significación del 5% para detectar tal diferencia, se estimó un tamaño inicial de 151 individuos experimentales con un abandono estimado del 15% para obtener una muestra mínima de 128 pacientes.

Esto significa que para tener 128 pacientes evaluables por protocolo se necesitaría reclutar 151 individuos, con lo que quedarían aproximadamente 67 pacientes del grupo control (grupo hipotónico) y 66 del grupo experimental (grupo isotónico), atendiendo a los bloques de aleatorización del protocolo inicial.

10.- ANALISIS ESTADISTICO:

El análisis estadístico se ha realizado con el programa estadístico IBM SPSS 20.0 para Windows.

Las variables cuantitativas se resumen con medias y desviaciones típicas, o medianas y percentiles 25 y 75 (P_{25} y P_{75}) en caso de distribuciones asimétricas; las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias y porcentajes. Estas medidas se calculan globalmente y para grupos de casos. La descripción de la muestra se completa

con representaciones gráficas según el tipo de información (numérica/ no numérica). Se obtienen estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% para los diferentes estadísticos.

Para analizar la relación entre dos variables de tipo cualitativo se realizan tablas de contingencias y se aplica el test de Chi-cuadrado, Chi-cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas) según criterios de aplicación. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementan con intervalos de confianza al 95% para diferencias de proporciones.

Para contrastar si el cambio que se produce en ciertos parámetros en los distintos puntos del estudio difiere entre ambos grupos de tratamiento, se realiza el test de t de Student una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. En el caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianza (test de Levene) se aplica la prueba t de Student con la corrección de Welch. Si no cumplen el requisito de normalidad (prueba de Shapiro-Wilis) se realiza la prueba U-Mann Withney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinan intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantifican dichas diferencias.

Las diferencias de medias significativas se cuantifican con intervalos de confianza al 95%; en caso de no normalidad. Las diferencias entre medianas se cuantifican con intervalos de confianza de Hodges-Lehman al 95%. El nivel de significación estadística se establece en $p < 0,05$.

IV.

RESULTADOS

1.- FLUJO DE PACIENTES

De los 156 individuos elegidos inicialmente se excluyeron 5 por declinar sus progenitores la participación en el estudio. Se aleatorizaron los 151 restantes en los dos grupos de trabajo: 76 individuos formaron el grupo IT y 75 el grupo HT.

Posteriormente, fueron excluidos para el análisis 6 pacientes del grupo IT (3 tenían hiponatremia y otros 3 hipernatremia al ingreso en la UCI) y 15 pacientes del grupo HT (4 por pérdida de seguimiento, 5 por hiponatremia, 3 por hipernatremia, 2 por requerir la administración de nutrición parenteral total en las primeras horas de ingreso en UCI y 1 por error de aleatorización).

Se analizaron finalmente 130 pacientes: 70 en el grupo IT y 60 en el grupo HT (figura 9).

2.- DESCRIPCION DE LA POBLACION

Los individuos se distribuyeron en dos grupos de estudio: 60 recibieron suero hipotónico (grupo HT), y 70 recibieron suero isotónico (grupo IT).

Se realizó un análisis de comparabilidad inicial entre ambos grupos en el momento de selección y de ingreso. Las características y resultados de dicho análisis se muestran en la tabla VIII. No hubo diferencias significativas en cuanto a género, edad,

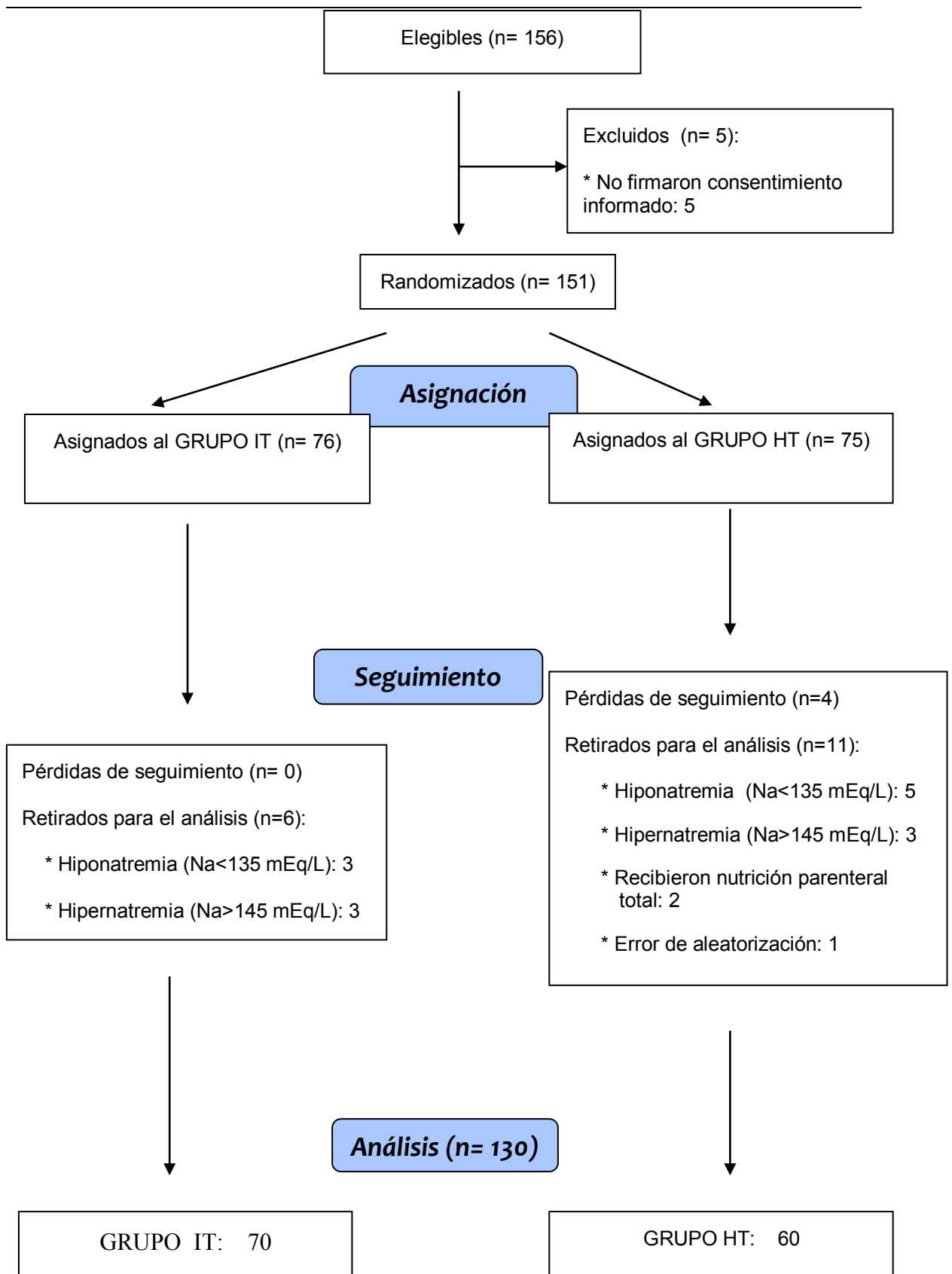


Figura 9: Flujo de pacientes

motivo y duración de la intervención quirúrgica que motivó el ingreso y los parámetros analíticos basales. Sí se halló diferencia en el peso medio entre ambos grupos (18,2±11 Kg en el grupo HT frente a 23,7±15 Kg en el grupo IT; p=0,034).

Tabla VIII: Características basales de los pacientes de ambos grupos de estudio al ingreso, expresadas en valor medio.

	Grupo HT (n=60)	Grupo IT (n=70)	p
Edad (meses)	56±48,3	71,2±50	0,082
Género			0,72
Masculino, n (%)	29 (48,3)	37 (52,9)	
Femenino, n (%)	31 (51,7)	33 (47,1)	
Peso (Kg)	18,2±11	23,7±15	0,034
Duración IQ (min.)	255±145	283±136	0,27
Tipo de Cirugía, n (%)			
Neurocirugía	17 (28%)	16 (22,8%)	
Trumatología	14 (23%)	19 (27%)	
Resección tumoral	9 (15%)	14 (20%)	
Maxilofacial/ORL	9 (15%)	12 (17%)	
Vía Respiratoria	7 (11,6%)	5 (7%)	
Ap.Digestivo	3 (5%)	3 (4%)	
Otro	1 (1,6%)	1 (1,4%)	
Na (mEq/L)	138,9±3,15	139,37±4,5	0,5
K (mEq/L)	4,2±0,59	4,25±0,6	0,63
Ca T (mg/dl)	9,07±0,8	8,94±0,74	0,32
Ca i (mmol/L)	1,32±0,07	1,30±0,09	0,5
Cloro (mmol/L)	111,07±4,9	111,47±4,03	0,67
Creatinina (mg/dl)	0,35±0,12	0,4±0,13	0,067
Glucosa (mg/dl)	125±50,2	140,6±89,3	0,67
Urea (mg/dl)	25,6±9	25±7	0,82

n=número de pacientes; p= valor de significación estadística; (min.)= minutos;
Na: sodio; Ca T: calcio total; Ca i: calcio iónico; K: potasio.

El 50,8% de los pacientes eran varones, el 49,2% mujeres. La edad media fue de 64 meses (5 años y 4 meses), con una edad mínima de 8 meses y máxima de 174 meses (14,5 años). El peso medio fue de $21 \pm 13,84$ Kg.

Tabla IX: Distribución de pacientes por grupos de edad en cada grupo de estudio

	GRUPO HT	GRUPO IT	TOTAL	<i>p</i>
GRUPO ETARIO				0,15
Lactante	22	15	37	
Niño	25	38	63	
Adolescente	13	17	30	
TOTAL	60	70	130	

Tabla X: Distribución de pacientes según peso en cada grupo de estudio

	GRUPO HT	GRUPO IT	TOTAL	<i>p</i>
DISTRIBUCIÓN PESO				0,47
≤10 kg	16	14	30	
>10 kg	44	56	100	
Total	60	70	130	

El tipo de cirugía reglada llevada a cabo en cada grupo se muestra en la tabla XI. Las causas más frecuentes fueron la cirugía neuroquirúrgica y la traumatológica en ambos grupos (28% y 23% en el grupo HT, y 22,8% y 27% en el grupo IT, respectivamente), seguidas de la patología tumoral (15% grupo HT y 20% grupo IT) y maxilofacial/ORL (15% grupo HT y 17% grupo IT).

TABLA XI: Tipos de cirugía llevada a cabo en cada grupo, expresado en número de pacientes (n) y porcentaje del total de cada grupo (%).

Tipo de Cirugía	Grupo HT (n=60) n (%)	Grupo IT (n=70) n (%)	TOTAL (n=130) n (%)
NEUROCIRUGÍA	17 (28%)	16 (22,8%)	33 (25%,3%)
-Craneosinostosis (remodelación craneal)	8	8	16
-Desanclaje Medular	5	5	10
-Ventriculostomía	2	0	2
-Exéresis mielomeningocele	1	2	3
-Subluxación atoloaxoidea: artrodesis	1	1	2
TRAUMATOLOGIA	14 (23%)	19 (27%)	33 (25,3%)
-Cía. Escoliosis	12	13	25
-Artrodesis vertebral	1	4	5
-Osteotomía MMII	1	2	3
PATOLOGÍA TUMORAL	9 (15%)	14 (20%)	23 (17,6%)
-Cerebral/craneal/medular	2	5	7
-Neuroblastoma	3	4	7
-Metástasis pulmonares	2	2	4
-Hepático	2	2	4
-T.Wilms	0	1	1
MAXILOFACIAL/ORL	9 (15%)	12 (17%)	21 (16%)
-Estafilorrafia	9	10	19
-Amigdalectomía	0	1	1
-Osteoplastia maxilar	0	1	1
Cía. VÍA RESPIRATORIA	7 (11,6%)	5 (7%)	12 (9%)
-Laringotraqueoplastia	3	2	5
-FTE	1	2	3
-Lobectomía	3	1	4
Cía. AP. DIGESTIVO	3 (5%)	3 (4%)	6 (4,6%)
-Esofagoplastia	0	1	1
-Anoplastia	2	0	2
-Apendicectomía	0	1	1
-Cierre ostomía	1	1	2
Cía. AP. GENITOURINARIO	0	1 (1,4%)	1 (0,7%)
-cistectomía		1	1
Valvuloplastia percutánea	1 (1,6%)	0	1 (0,7%)

Ap.: aparato; Cía: cirugía; FTE: fistula traqueoesofágica; ORL: otorrinolaringología; T.Wilms: tumor de Wilms.

No hubo diferencias en cuanto al tipo y cantidad de fluidos iv recibidos en quirófano entre ambos grupos. La mayoría de los pacientes de ambos grupos recibió líquidos isotónicos: el 79,2% del grupo HT (n=42) y el 88,4% del grupo IT (n=61) (p=0,4). La cantidad media de líquidos iv recibida durante la cirugía fue de 1.146,58 ml en el grupo HT frente a 1.297,04 ml en el grupo IT (p=0,56).

3.- VALORES DE NATREMIA

Con respecto al **objetivo principal**, vamos a analizar los valores de la **concentración plasmática de sodio** durante el periodo de estudio, cuyos resultados se muestran en la tabla XII y en las figuras 10 y 11.

Tabla XII: Valores medios de pNa (expresados en mEq/L) en los puntos de corte del estudio de ambos grupos.

	Grupo HT (n=60)	Grupo IT (n=70)	<i>p</i>
Ingreso	138,9±3,15 (60)	139,37±4,57 (70)	0,502
8 horas	135,41±3,03 (58)	139,49±3,17 (68)	0,000
24 horas	135,27±3,50 (26)	140,47±4,20 (30)	0,000
48 horas	138,14±3,89 (7)	141,90±3,38 (10)	0,07

n= número de pacientes; p= valor de significación estadística

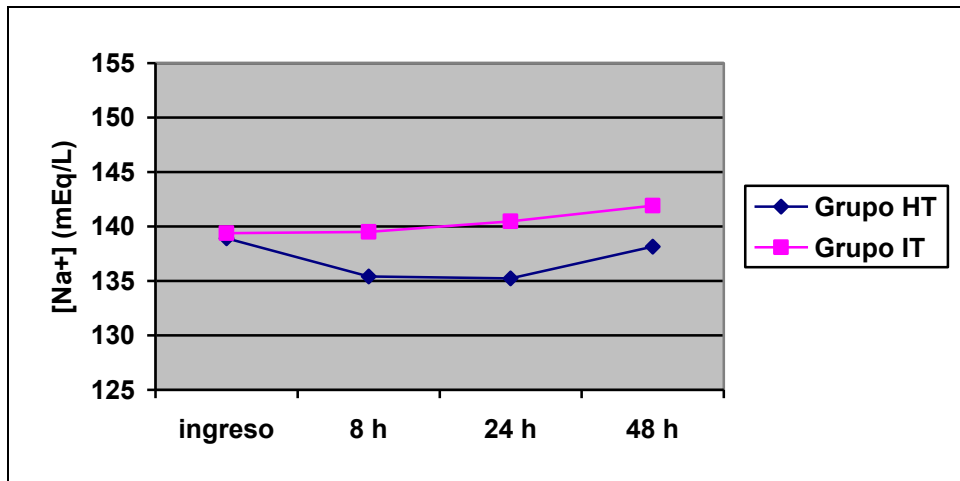


Figura 10: Valor medio de pNa (expresado en mEq/L) de ambos grupos a lo largo del estudio.

Se desarrollan los resultados a continuación:

- Al ingreso en UCI-P, la pNa media en el grupo HT fue de $138,9 \pm 3,15$ mEq/L y en el grupo IT de $139,37 \pm 4,57$ ($p=0,502$).

De los pacientes randomizados, 8 de ellos presentaban hiponatremia a su llegada a la UCI: 5 casos en el grupo HT y 3 en el grupo IT ($p=1$). Todos los casos fueron hiponatremias leves.

- A las 8 horas de ingreso, la pNa media en el grupo HT fue de $135,41 \pm 3,03$, mientras que en el grupo IT se mantuvo en $139,49 \pm 3,17$ mEq/L ($p=0,000$), (IC 95% (-5,17, -2,97)).
- A las 24 horas de ingreso, el valor medio de sodio en plasma en el grupo HT era de $135,27 \pm 3,50$, y en el grupo IT fue de $140,47 \pm 4,20$ ($p=0,000$)(IC 95% (-7,27, -3,10)).

- A las 48 horas de ingreso, la concentración media de sodio del grupo HT fue de $138,14 \pm 3,89$ y la del grupo IT de $141,90 \pm 3,38$ mEq/L ($p=0,07$).

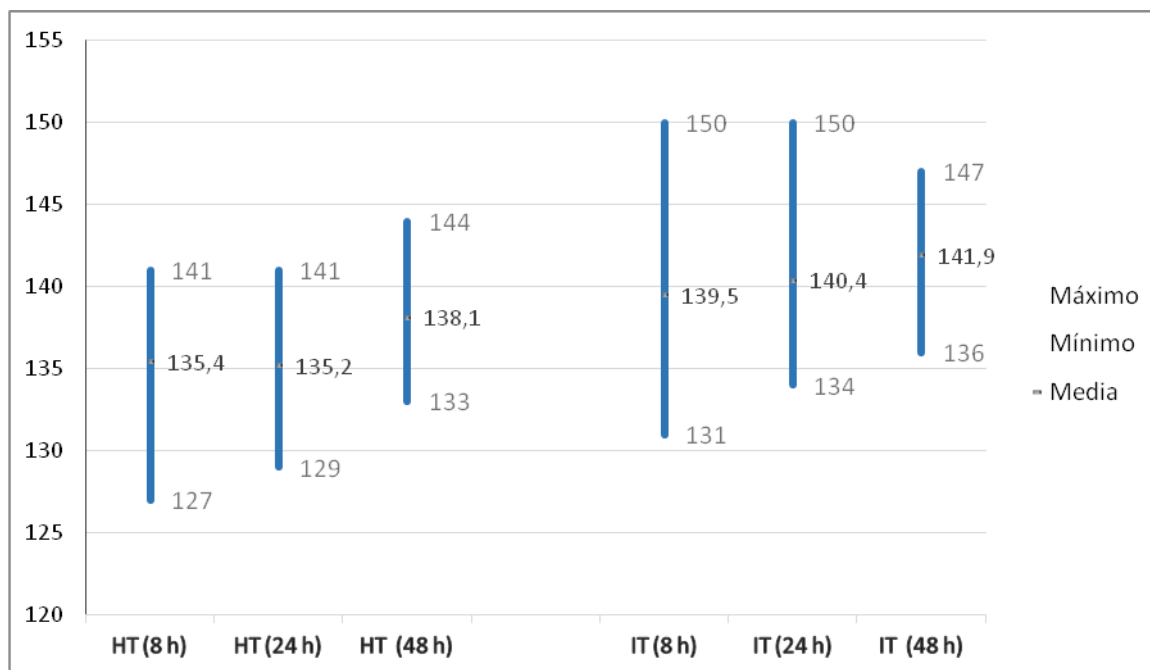


Figura 11: Análisis inferencial por grupos de tratamiento de los valores de sodio (expresados en mEq/L) a las 8, 24 y 48 horas de ingreso en UCIP. Se muestra el valor absoluto máximo y mínimo y el valor medio en cada punto de estudio.

4.- INCIDENCIA DE HIPONATREMIA

- La incidencia global de hiponatremia durante el periodo de estudio fue del 21,2%, lo que se corresponde con 39 casos: 33 de los mismos se dieron en el grupo HT, mientras que sólo se detectaron 6 casos de hiponatremia en el grupo IT ($p<0,0001$).

De los pacientes que presentaron hiponatremia, 35 de ellos tuvieron hiponatremia leve (29 casos correspondientes al grupo HT y 6 al grupo IT), y 4 desarrollaron hiponatremia moderada, todos ellos pertenecientes al grupo HT. Ningún paciente desarrolló hiponatremia grave.

Todos los casos de hiponatremia fueron asintomáticos.

Tabla XIII: Incidencia de hiponatremia en cada grupo, expresada en número absoluto de casos.

	Grupo HT	Grupo IT	OR (IC 95%)	<i>p</i>
HIPONATREMIA	33	6	13,03 (4,89-34,71)	<0,0001
Leve (130-134 mEq/L)	29	6		
Moderada (125-129 mEq/L)	4	0		
Severa (<125 mEq/L)	0	0		

- Desglosando la incidencia de hiponatremia a lo largo del periodo de estudio, vemos que la mayor incidencia se dio a las 8 y a las 24 horas del inicio de la sueroterapia iv:
 - A las 8 horas, el 20,2% de los pacientes (n=24) presentaba hiponatremia: 21 de ellos pertenecían al grupo HT y 3 al grupo IT (p=0,000). El 18,5% de los casos (n=22) desarrolló hiponatremia leve (20 pacientes del grupo HT frente a 2 del grupo IT) y sólo 2 tuvieron hiponatremia moderada, ambos casos del grupo HT.

En este punto, los pacientes del grupo HT presentaron 13 veces más probabilidad de desarrollar hiponatremia que aquéllos que recibieron el suero IT (OR 13,15; IC 95% (3,65-47,36)).

- A las 24 horas hubo 13 casos de hiponatremia (26%): 10 en el grupo HT y 3 en el grupo IT ($p=0,021$). La hiponatremia fue leve en el 22% de los casos ($n=11$) (7 pacientes del grupo HT frente a 4 pacientes del grupo IT), mientras que 2 casos (4%), ambos pertenecientes al grupo HT, desarrollaron hiponatremia moderada.

En este momento del estudio, los pacientes tratados con el suero HT presentaron 6 veces más riesgo de hiponatremia que los tratados con el suero IT (OR 6,15; IC 95% (1,43-26,39)).

- No fue significativa la diferencia de hiponatremia a las 48 horas: sólo 2 pacientes (ambos del grupo HT) presentaron hiponatremia leve ($p=0,2$).

5.- OSMOLARIDAD PLASMÁTICA

El valor medio de la **osmolaridad sanguínea** al ingreso fue similar en ambos grupos: 289,6 mOsm/L en el grupo HT frente a 291,6 mOsm/L en el IT ($p=0,19$). A las 8 y 24 horas de ingreso existía una diferencia estadísticamente significativa en la osmolaridad plasmática entre ambos grupos:

A las 8 horas, la osmolaridad media del grupo HT era de 282 mOsm/L frente a 289,8 mOsm/L del grupo IT ($p=0,000$).

A las 24 horas, el grupo HT presentaba una osmolaridad media de 276,1 mOsm/L, siendo la del grupo IT de 290,1 mOsm/L ($p=0,002$).

No hubo diferencias en el valor medio de osmolaridad sanguínea a las 48 horas entre ambos grupos: 286,8 mOsm/L en el grupo HT frente a 297,7 mOsm/L en el grupo IT ($p= 0,11$).

6.- EXCRECION FRACCIONAL DE SODIO, SODIO EN ORINA, OSMOLARIDAD URINARIA

La diferencia en la **excreción fraccional de sodio (EFNa)**, la **concentración urinaria de sodio** y la **osmolaridad urinaria** se mantuvo significativa en casi todos los puntos de corte del estudio entre ambos grupos, como queda reflejado en los resultados que se muestran en la tabla XIV.

No hubo diferencias en ninguno de los tres valores en el momento de ingreso entre ambos grupos.

La **EFNa** media (expresada en porcentaje - %-) fue mayor en el grupo IT durante todo el periodo de estudio, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en las primeras 24 horas. A las 8 horas, la EFNa media del grupo IT fue de $1,39\pm 1,02$ frente a $1,3\pm 2,86$ del grupo HT ($p= 0,023$); a las 24 horas: $1,29\pm 1,22$ en el grupo IT y $0,69\pm 0,7$ en el grupo HT ($p= 0,015$); a las 48 horas: $3,37\pm 2,32$ en el grupo IT frente a $0,7\pm 0,74$ del grupo HT ($p=0,053$).

El valor medio de **sodio en orina** (expresado en mEq/L) fue más elevado en el grupo IT respecto al grupo HT, con significación estadística en todos los puntos de corte: $169,45 \pm 78,1$ en el grupo IT frente a $112,77 \pm 67,3$ en el grupo HT a las 8 horas ($p=0,000$); $154,08 \pm 76,8$ del grupo IT frente a $75,05 \pm 70,1$ del grupo HT a las 24 horas ($p=0,001$); y $167,4 \pm 94,6$ del grupo IT frente a $36,8 \pm 22,3$ del grupo HT a las 48 horas ($p=0,014$).

La **osmolaridad urinaria** media (expresada en mOsm/L) se mantuvo igualmente con valores más altos en el grupo IT durante todo el estudio: a las 8 horas el valor medio en el grupo IT fue de $772,8 \pm 217,5$ frente a $700 \pm 317,9$ en el grupo HT ($p=0,26$); a las 24 horas fue de $595,2 \pm 215$ en el grupo IT frente a $458,5 \pm 257,8$ en el grupo HT ($p=0,08$); a las 48 horas era $615 \pm 211,9$ en el grupo IT y $239 \pm 85,7$ en el grupo HT ($p=0,01$).

7.- INCIDENCIA DE HIPERNATREMIA

La incidencia global acumulada de **hipernatremia** fue del 3,8%, detectándose 7 casos a lo largo del tiempo de estudio. Todos los casos correspondían a pacientes del grupo IT (7% de pacientes que recibieron suero IT), no hallando diferencia significativa en la incidencia de hipernatremia entre ambos grupos en ningún punto del estudio (tabla XV).

Tabla XIV: Valores medios en orina de sodio (mEq/L), EFNa (%) y osmolaridad (mOsm/L) durante el periodo de estudio en los dos grupos de tratamiento.

	Grupo HT (n)	Grupo IT (n)	p
EFNa (%):			
- ingreso	1,7±2,44 (40)	1,51±1,96 (54)	0,85
- 8 horas	1,3±2,86 (46)	1,39±1,02 (55)	0,023
- 24 horas	0,69±0,7 (17)	1,29±1,22 (21)	0,015
- 48 horas	0,7±0,74 (5)	3,37±2,32 (3)	0,053
Na (mEq/L):			
- ingreso	118,12±61,2 (51)	128,74±61,8 (61)	0,36
- 8 horas	112,77±67,3 (57)	169,45±78,1 (60)	0,000
- 24 horas	75,05±70,1 (22)	154,08±76,8 (26)	0,001
- 48 horas	36,8±22,3 (5)	167,4±94,6 (7)	0,014
Osm (mOsm/L):			
- ingreso	601,8±180,5 (37)	662,4±193,3 (44)	0,15
- 8 horas	700±317,9 (33)	772,8±217,5 (37)	0,26
- 24 horas	458,5±257,8 (14)	595,2±215 (23)	0,08
- 48 horas	239±85,7 (4)	615±211,9 (6)	0,01

EFNa= excreción fraccional de sodio; Na orina= concentración de sodio en orina; Osm orina= osmolaridad urinaria; (n)= número de pacientes válidos; p=valor de significación estadística.

Sólo un paciente que desarrolló hipernatremia durante el periodo estudiado (con valor de pNa de 148 mEq/L a las 8 horas de ingreso) tuvo que ser retirado del estudio por este motivo, ya que, manteniéndose con sueroterapia isotónica, el valor de la natremia a las 24 horas aumentó hasta 151 mEq/L, manteniéndose asintomático. El resto de pacientes en los que se detectó un valor en la concentración plasmática de sodio por encima de 145 mEq/L mantuvo en todo momento una natremia < 150 mEq/L pese a recibir suero IT, con un valor máximo alcanzado de sodio plasmático de 148 mEq/L, y siendo el valor de sodio al alta ≤ 146 mEq/L en todos ellos.

Tabla XV: Incidencia de hipernatremia (pNa >145 mEq/L) a lo largo del estudio en ambos grupos de tratamiento.

	Grupo HT, n	Grupo IT, n	<i>p</i>	OR para grupo IT (IC 95%)
8 h	0 (54)	3 (65)	0,25	1,87 (1,58-2,21)
24 h	0 (23)	3 (27)	0,24	1,95 (1,48-2,59)
48 h	0 (7)	1 (8)	1	2 (1,18-3,37)

n= número de pacientes; p= valor de significación estadística

8.- VALORES DE POTASIO PLASMATICO

Los **valores medios de potasio en sangre** se mantuvieron dentro del rango de normalidad (3,5 - 4,5 mEq/L) en todos los puntos del estudio en ambos grupos, sin que existieran diferencias significativas entre ellos, como reflejan los resultados expresados en la tabla XVI y en la figura 12.

Tabla XVI: Valores medios de la concentración plasmática de potasio en los puntos de estudio (expresados en mEq/L) de ambos grupos de tratamiento y del global de la muestra de estudio.

	Muestra Total (n)	Grupo HT (n)	Grupo IT (n)	p
Ingreso	4,22±0,54 (130)	4,20±0,58 (60)	4,25±0,6 (70)	0,631
8 horas	4,09±0,38 (126)	4,09±0,41 (58)	4,06±0,36 (68)	0,685
24 horas	3,84±0,52 (112)	3,93±0,74 (26)	3,78±0,5 (30)	0,374
48 horas	4,06±0,49 (17)	3,81±0,56 (7)	4,05±1,04 (10)	0,768

(n)= número de pacientes válidos; p=valor de significación estadística

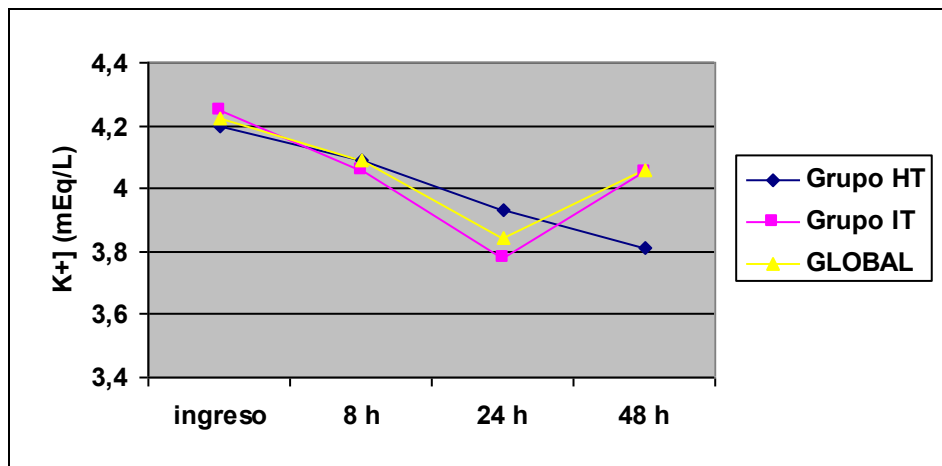


Figura 12: Valores medios de potasio plasmático (expresados en mEq/L) a lo largo del estudio de ambos grupos y de la muestra global.

No se hallaron diferencias significativas en la **incidencia de hipopotasemia** ($pK < 3,5$ mEq/L) entre ambos grupos de tratamiento a lo largo del estudio, como se detalla a continuación:

- Al ingreso el 5,7% de los pacientes ($n=7$) tenían hipopotasemia, de los cuales 6 presentaban valores por encima de 3 mEq/L, como puede verse en la tabla de evolución de valores (tabla XVII) : 5 correspondían al grupo HT (valor absoluto mínimo registrado de 3,1 mEq/L) y 2 al grupo IT (valor absoluto mínimo de 2,6 mEq/L) ($p=0,244$).
- A las 8 horas de ingreso, 6 pacientes tenían niveles de potasio en sangre $< 3,5$ mEq/L (3 en el grupo HT y 3 en el grupo IT; $p=1$), todos con valores ≥ 3 mEq/L (tres de ellos presentaban potasemia de 3,4 mEq/L).

-
- A las 24 horas se detectaron 8 casos de hipopotasemia (5 en el grupo HT y 3 en el grupo IT; $p=0,44$), siendo 3 de los valores inferiores a 3 mEq/L.
 - A las 48 horas de ingreso, 3 pacientes tuvieron hipopotasemia (1 en el grupo HT y 2 en el grupo IT con cifras < 3 mEq/L; $p=1$).

Los pacientes que presentaban hipopotasemia al ingreso mantuvieron cifras posteriores normales sin precisar aportes suplementarios de potasio iv, salvo en un caso cuya potasemia al ingreso fue de 2,6 mEq/L, por lo que se añadió suplemento de K al suero de mantenimiento. Los pacientes que a las 8 y 24 horas tenían valores de $pK < 3,5$ mEq/L siendo al ingreso normal ($n=8$), no presentaban cifras por debajo de 3 mEq/L, con la excepción de 3 casos con valores < 3 mEq/L que sí precisaron aportes de K iv en suero.

9.- VALORES DE CALCIO PLASMATICO

Los **valores medios de calcio total en sangre** se mantuvieron prácticamente dentro del rango de normalidad en todos los puntos del estudio en ambos grupos (valor medio mínimo detectado: 8,41 mg/dl, considerándose cuasi normal), sin diferencias significativas entre ellos, como reflejan los datos de la tabla XVII y la figura 13.

Tabla XVII: Valores medios de calcio total plasmático en los puntos de estudio (expresados en mg/dl) de ambos grupo y del global de la muestra de estudio.

	Muestra total (n)	Grupo HT (n)	Grupo IT (n)	<i>p</i>
Ingreso	9,37±0,51 (123)	9,07±0,8(56)	8,94±0,74 (67)	0,327
8 horas	8,83±0,63 (121)	8,78±0,67 (56)	8,47±1,12(65)	0,072
24 horas	8,78±0,48 (81)	8,76±0,61 (40)	8,51±0,57 (41)	0,135
48 horas	8,71±0,75 (17)	8,82±0,65 (7)	8,41±0,8 (10)	0,283

(n)= número de pacientes válidos; p=valor de significación estadística

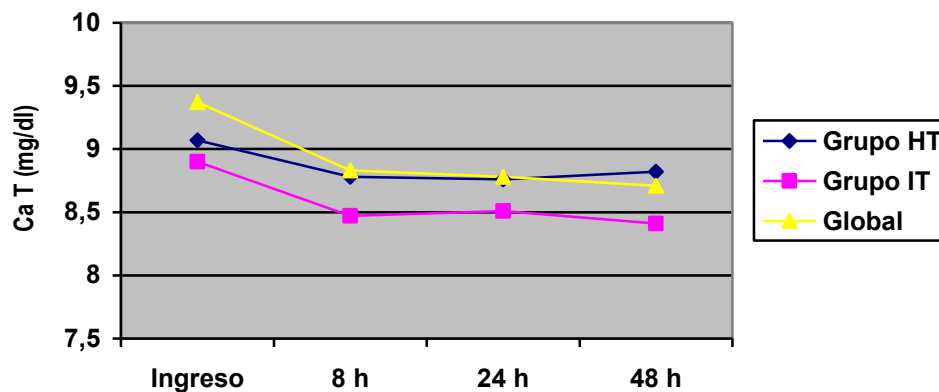


Figura 13: Valores medios de calcio plasmático total (expresados en mg/dl) a lo largo del estudio de ambos grupos y de la muestra global.

Los **valores medios de calcio iónico** se mantuvieron dentro del rango de normalidad a lo largo de todos los puntos de corte estudiados, como se muestra en la tabla XVIII.

Tabla XVIII: Valores medios de calcio iónico plasmático en los puntos de estudio (expresados en mmol/L) de ambos grupo y del global de la muestra de estudio.

	Muestra total (n)	Grupo HT (n)	Grupo IT (n)	p
Ingreso	1,33±0,08 (94)	1,32±0,07(49)	1,30±0,09 (45)	0,5
8 horas	1,27±0,09 (67)	1,24±0,08 (35)	1,30±0,09(32)	0,2
24 horas	1,24±0,09 (70)	1,20±0,09 (35)	1,27±0,07 (35)	0,15
48 horas	1,27±0,09 (11)	1,26±0,01 (5)	1,27±0,08 (6)	0,3

(n)= número de pacientes válidos; p=valor de significación estadística

A lo largo de todo el estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la **incidencia de hipocalcemia** entre ambos grupos (tabla XIX).

En las 48 horas posteriores al inicio de la sueroterapia de mantenimiento se halló una diferencia importante en la incidencia global de hipocalcemia de calcio total (n= 51) al compararla con la baja incidencia de hipocalcemia de calcio iónico (n=8), como se aprecia en los datos mostrados en la tabla XIX.

Tabla XIX: Incidencia de hipocalcemia total e hipocalcemia iónica a lo largo del estudio en ambos grupos de tratamiento y del global de la muestra, expresada en número de pacientes (n) y porcentaje dentro del grupo (%).

	CaT < 8,5 mg/dl				Cai < 1,1 mmol/L			
	Ingreso	8 h	24 h	48 h	Ingreso	8 h	24 h	48 h
Muestra total, n (%)	30 (24)	22 (18)	16 (19,7)	3 (17,6)	2 (2,1)	3 (4,4)	3 (4,2)	2 (18)
Grupo HT, n (%)	13 (23,2)	10 (17,8)	7 (17,5)	1 (14,3)	0 (0)	3 (8,5)	2 (5,7)	2 (40)
Grupo IT, n (%)	17 (25,3)	12 (18,4)	9 (22)	2 (20)	2 (5,7)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)
P	0,835	0,448	0,337	1	0,496	0,082	0,586	0,455

(n)= número de pacientes; p= valor de significación estadística; CaT= valor plasmático de calcio total; Cai= valor plasmático de calcio iónico.

La mayoría de los pacientes que presentaron hipocalcemia a lo largo del periodo de estudio (8, 24 y 48 horas de ingreso) tenían valores ≥ 8 mg/dl (n=34; 53,1%).

10.- VALORES DE CLORO PLASMÁTICO

La diferencia en el valor medio de cloremia entre ambos grupos tuvo significación estadística en todos los puntos de estudio (tabla XX).

Tabla XX: Valores medio de cloro (expresados en mmol/L) a lo largo del estudio de ambos grupos y del global de la muestra.

	Muestra total (n)	Grupo HT (n)	Grupo IT (n)	p
Ingreso	111,3±4,4(120)	111,07±4,9 (55)	111,4±4,07(65)	0,67
8 horas	108,6±4,7(106)	107,2±5,05 (49)	109,8±4,05(57)	0,04
24 horas	106,1±5,7 (99)	104,08±6,1(44)	108,5±5,05(55)	0,00
48 horas	106,8±5,4 (14)	103,5±3,1 (6)	109,3±5,6 (8)	0,03

(n)= número de pacientes válidos; p=valor de significación estadística entre ambos grupos de estudio.

La incidencia de **hipercloremia** ($pCl > 106$ mmol/L) fue mayor en el grupo IT en todos los puntos de corte tras el inicio de la sueroterapia de mantenimiento, con significación estadística en las primeras 24 horas (tabla XXI).

No hubo diferencias en el número de pacientes con valores de cloro ≥ 115 mmol/L entre ambos grupos: a las 8 horas el 7,8 % (n=4) de los pacientes del grupo HT y el 10,5% (n=6) de los pacientes del grupo IT tenían una cloremia ≥ 115 mmol/L (p=0,7). A las 24 horas el 9,1% (n=5) de los pacientes del grupo IT presentaban valores

≥115 mmol/L frente a ningún caso en el grupo HT (p= 0,06). A las 48 horas sólo un paciente perteneciente al grupo IT tenía cifras ≥ 115 mmol/L (p=1).

Tabla XXI: Incidencia de hipercloremia (pCl > 106 mmol/L) expresada en número absoluto de casos (n) y porcentaje dentro de cada grupo (%) a lo largo del estudio.

	Grupo HT, n (%)	Grupo IT, n (%)	p
Ingreso	48 (87,3)	62 (95,4)	0,18
8 horas	28 (57,1)	46 (80,7)	0,01
24 horas	7 (35)	17 (68)	0,038
48 horas	1 (16,7)	6 (75)	0,103

(n)= número de pacientes válidos; p=valor de significación estadística

11.- VALORES DE GLUCEMIA

Los valores medios de **glucemia** se mantuvieron más elevados en el grupo que recibió suero IT durante todo el tiempo de estudio, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos, como se muestra en los datos de la tabla XX y de la figura 14.

El valor absoluto más alto de glucemia alcanzado en el grupo IT fue de 273 mg/dl a las 8 horas de inicio de la fluidoterapia iv; en el grupo HT, el valor máximo se alcanzó a las 24 horas, siendo de 368 mg/dl.

El valor absoluto más bajo de glucemia se dio en un paciente del grupo HT, con un valor de 61 mg/dl a las 8 horas de ingreso. En ese mismo punto se alcanzó el valor mínimo de glucemia del grupo IT, con un valor absoluto de 67 mg/dl.

Tabla XX: Valores medios de glucemia en los puntos de estudio (expresados en mg/dl) de ambos grupos.

	Grupo HT (n)	Grupo IT (n)	<i>p</i>
Ingreso	125,1±50,2 (60)	140,67±89,3 (70)	0,67
8 horas	131,76±50,8 (58)	141,17±43,2 (66)	0,45
24 horas	132,52±85,7 (27)	123,03±37,9 (29)	0,37
48 horas	119,71±78,2 (7)	146,22±50,8 (9)	0,08

(n)= número de pacientes válidos; p= valor de significación estadística.

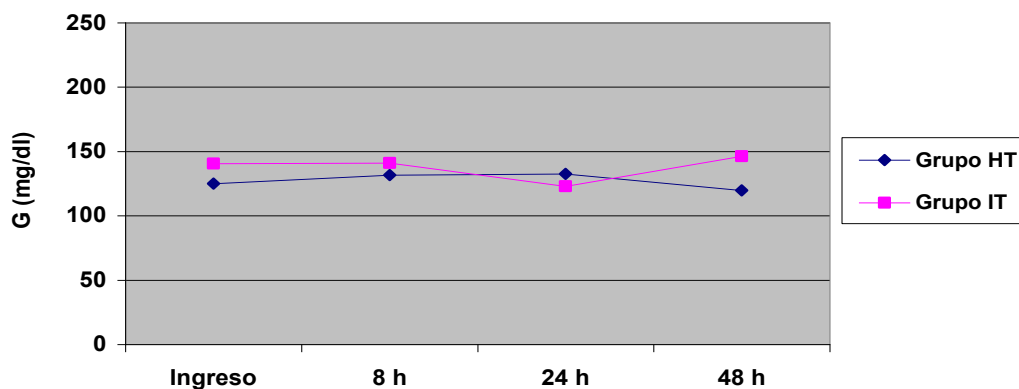


Figura 14: Valores medios de glucemia (expresados en mg/dl) de ambos grupos a su ingreso en UCI, a las 8, 24 y 48 horas.

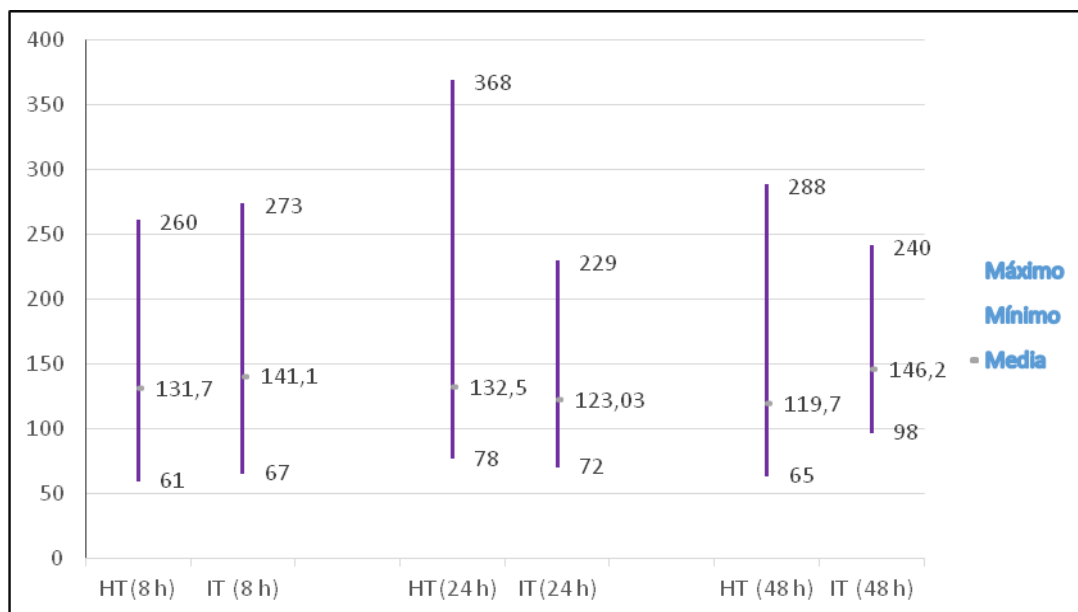


Figura 15: Análisis inferencial por grupos de tratamiento de los valores plasmáticos de glucosa (expresados en mg/dl) a las 8, 24 y 48h de ingreso en UCIP. Se muestra el valor absoluto máximo y mínimo y el valor medio en cada punto de estudio.

11.1.- HIPERGLUCEMIA

Tomando como punto de corte el valor de 150 mg/dl de glucemia, no se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de hiperglucemia en el grupo IT frente al grupo HT en ningún momento del estudio.

A las 8 horas, el 26% de los pacientes del grupo HT presentaban valores de glucosa en sangre ≥ 150 mg/dl, frente al 21,3% del grupo IT ($p= 0,63$).

A las 24 horas, el 20% de los sujetos del grupo HT y el 22,7% de los del grupo IT tenían hiperglucemia ($p= 0,8$).

A las 48 horas, el valor de glucemia era ≥ 150 mg/dl en el 19% de los pacientes del grupo HT frente al 23,1% del grupo IT ($p= 0,78$).

12.- EFECTOS ADVERSOS

Ningún paciente presentó **efectos adversos** derivados de la administración del suero de estudio.

➤ No se hallaron diferencias en la incidencia de acidosis hiperclorémica entre los dos grupos. A las 8 horas, el 42,1% de la muestra presentaba dicho trastorno: 43% de los pacientes del grupo HT y 40,8% de los pacientes del grupo IT ($p= 0,8$). A las 24 horas: el 8,8% de los pacientes del grupo HT frente al 6,9% de los del grupo IT ($p=1$). No se detectaron casos a las 48 horas.

➤ Ningún paciente desarrolló crisis convulsivas ni trastornos del nivel de conciencia.

➤ No hubo ningún exitus.

13.- LIQUIDOS TOTALES Y VOLUMEN ADMINISTRADO

❖ La cantidad media de **líquido administrada con la medicación** necesaria durante el ingreso en UCI fue de 471,76 ml en el grupo HT y de 507,26 ml en el grupo IT ($p=0,69$). Respecto al sodio que se aportó con el suero de dilución de la medicación, el valor medio en el grupo HT fue de 35,15 mEq en el grupo HT frente a 66,28 mEq en el grupo IT ($p=0,02$).

- ❖ No hubo diferencias en el **volumen total consumido** del suero objeto de estudio entre ambos grupos: el valor medio en el grupo HT fue de 1.587,25 ml y en el grupo IT de 1.951,93 ml ($p=0,1$).
- ❖ El valor medio del **aporte total de líquidos** administrados durante el ingreso en UCI en ambos grupos, sumando el suero de estudio y el suero administrado junto con la medicación, fue similar en ambos grupos: 2.091,76 ml en el grupo HT y 1.910,53 ml en el grupo IT ($p=0,4$).
- ❖ La cantidad media de **líquidos iv** recibida **durante la cirugía** fue de 1.146,58 ml en el grupo HT frente a 1.297,04 ml en el grupo IT ($p=0,56$).

Tabla XXII: Cantidad media de fluidos intravenosos y de sodio (Na) administrada en cada grupo de estudio.

	GRUPO HT	GRUPO IT	<i>p</i>
Líquidos en quirófano (ml)	1146,58	1297,04	0,56
Líquidos totales iv en UCI (ml)	2091,76	1910,53	0,4
Volumen iv suero de estudio (ml) -Na administrado con suero de estudio (mEq/L)	1587,25	1951,93	0,1
Líquidos totales con medicación (ml)	471,76	507,26	0,69
-Na administrado con volumen de medicación (mEq/L)	35,15	66,28	0,02
Diuresis (ml/Kg/h)	2,8	3,1	0,28

V.

DISCUSSION

Los resultados de este trabajo demuestran que los pacientes pediátricos que reciben sueroterapia intravenosa de mantenimiento con solución salina hipotónica durante el postoperatorio de cirugía general presentan valores de sodio sanguíneo más bajos durante su ingreso y una mayor incidencia de hiponatremia que los que reciben suero salino isotónico. Estos resultados coinciden con los observados en otros ensayos clínicos controlados similares desarrollados en población pediátrica desde el año 2009 hasta la actualidad (40-49), y se corresponden con dos recientes meta-análisis llevados a cabo por Foster et al. (50) y Wang et al. (51) en el año 2014.

- ❖ Nuestra muestra representa una población específica de niños en el postoperatorio inmediato de cirugía general ingresados en una UCI. Los estudios que han valorado el uso de fluidos hipotónicos frente a fluidos isotónicos empezaron a ser llevados a cabo en un escenario postquirúrgico en UCI, en niños que habían sido sometidos a cirugía. Dos revisiones sistemáticas de 2006 y 2007 (38,39) identificaron estudios bien diseñados que se centraban en pacientes pediátricos postquirúrgicos y niños con deshidratación secundaria a procesos diarreicos, y reportaron que aquellos pacientes a los que se administró suero hipotónico presentaban un nivel plasmático de sodio más bajo que aquéllos a los que se había administrado suero isotónico. A partir de estas revisiones, fueron varios los estudios publicados sobre la tonicidad de la fluidoterapia y el desarrollo de hiponatremia llevados a cabo en niños ingresados en UCI y/o en niños postquirúrgicos (40,41,44-46). Dos meta-análisis publicados en 2014 (50,51) revisaron los ensayos clínicos controlados que comparaban la fluidoterapia de mantenimiento con líquidos isotónicos e hipotónicos en niños

hospitalizados. Wang et al. (51) incluyeron 10 ensayos clínicos que implicaban un total de 855 pacientes; todos excepto uno (42) se llevaban a cabo en pacientes postquirúrgicos o ingresados en UCI, y demostraban un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con la administración de sueros hipotónicos. En el meta-análisis de Foster et al. (50), dos tercios de los pacientes incluidos eran postquirúrgicos, y la mitad de los ensayos clínicos se llevaban a cabo en UCI; las conclusiones de dicho meta-análisis coincidían con las de la revisión previa. Yung et al. (41), en su ensayo clínico incluido en ambos meta-análisis, hallaron que los pacientes quirúrgicos tenían un descenso mayor en la concentración plasmática de sodio que los pacientes no sometidos a cirugía, aunque no detallaban las condiciones médicas de los pacientes no quirúrgicos. Sabemos asimismo que la hiponatremia puede darse en pacientes con enfermedades infecciosas, enfermedades del aparato respiratorio o enfermedades del sistema nervioso central (27). En el año 2015, Friedman et al. (49) publicaron un ensayo clínico comparando la tonicidad de la fluidoterapia llevado a cabo exclusivamente en pacientes no quirúrgicos ingresados en la planta de hospitalización (fuera del escenario de UCI); los diagnósticos más frecuentes de los 110 pacientes incluidos fueron neumonía, drepanocitosis, asma, infecciones diversas y vómitos, siendo el subgrupo de enfermedades respiratorias el más amplio en ambos grupos de estudio. Los autores no hallaron diferencias significativas en el nivel medio de sodio en plasma a las 24 y 48 horas de ingreso entre los pacientes a los que se administró suero isotónico y los que recibieron suero hipotónico, aunque concluyeron que el uso de suero isotónico es seguro y produce un menor descenso en la natremia media que el suero hipotónico.

No obstante, como la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se centran en pacientes críticos en UCI o pacientes sometidos a cirugía (50,51), al igual que nuestro ensayo, los resultados publicados serían más aplicables a este grupo de pacientes.

- ❖ La hiponatremia puede ser causada por un déficit de aporte de sodio o por un aporte excesivo de agua libre (38,51). En nuestro estudio ambos grupos recibieron el aporte diario requerido de sodio según las recomendaciones actuales (54), por lo que pensamos que el riesgo de hiponatremia es atribuible a un mayor aporte de agua libre en forma de suero hipotónico de mantenimiento. Esta conclusión puede ser apoyada por los resultados obtenidos en los valores urinarios de agua y electrolitos ya que, al no incluir pacientes con patología renal, los valores encontrados en la excreción fraccional de sodio, osmolaridad urinaria y sodio urinario son los esperables para mantener la homeostasis del sodio plasmático en cada grupo de tratamiento, asegurando de este modo una adecuada función renal en la muestra de estudio. Pese a que los valores de sodio en orina están por encima de 20 mEq/L en ambos grupos durante todo el tiempo (como corresponde a una situación de normovolemia y de adecuado funcionamiento renal (2,3)), la distribución y evolución de este parámetro a lo largo de los puntos de estudio es diferente en cada grupo: en el grupo IT se mantiene más estable con valores medios que oscilan desde 128 mEq/L al ingreso hasta 167 mEq/l a las 48 horas; en el grupo HT, a medida que avanzamos en el seguimiento y los pacientes reciben más horas de fluidoterapia iv, el contenido de sodio en orina va disminuyendo desde 118 mEq/L en el momento

del ingreso hasta presentar una media de 36 mEq/L a las 48 horas. Una evolución paralela observamos en los valores de osmolaridad urinaria, la cual se mantiene estable en el grupo IT, mientras que en el grupo HT presenta un descenso progresivo desde 601 mOsm/L al ingreso hasta un valor final de 239 mOsm/L a las 48 horas. Lo mismo ocurre con la excreción fraccional de sodio, cuyos valores medios son mayores en el grupo IT (1,51% al ingreso; 3,3% a las 48 horas) que en el grupo HT (1,7% al ingreso; 0,7% a las 48 horas), con resultados significativos a las 8 y 24 horas de ingreso. Podemos concluir afirmando que a medida que aumenta la cantidad de líquidos hipotónicos administrados, disminuyen tanto la eliminación renal de sodio como la osmolaridad urinaria, tendiendo a producir orina más diluida con mayor cantidad de agua libre. Por otra parte, observamos que la administración de suero IT se traduce en una mayor excreción renal de sodio, desde 1,5% en la EFNa al ingreso hasta 3,37% a las 48 horas, y una concentración urinaria de sodio que asciende de manera progresiva desde 128 mEq/L en el momento de ingreso hasta 167 mEq/L a las 48 horas. Todo ello refleja un mecanismo regulador a nivel renal asegurando su adecuada funcionalidad para mantener un valor de natremia dentro de los límites normales, lo que podría explicar la baja incidencia de hipernatremia entre los pacientes que reciben suero IT (7%).

A pesar de este mecanismo compensador, la incidencia global de hiponatremia fue del 21,2%, con un porcentaje mucho mayor en el grupo HT (33 de los 39 casos detectados correspondían a pacientes del grupo HT). Esto podría estar explicado por la asociación del uso de suero HT en pacientes en los que está aumentada la producción de ADH, hormona que altera la capacidad renal de excretar agua libre. Los pacientes en el postoperatorio de un acto quirúrgico están sometidos a diversos

estímulos que incrementan la producción de ADH, lo que supone un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia (13,30). El uso de sueros hipotónicos, con una mayor cantidad de agua libre que los sueros isotónicos, añade mayor probabilidad de producir un balance positivo de agua libre en este grupo de pacientes (51), como se demostró en el trabajo de Choong et al. (35), quienes observaron niveles elevados de ADH en los pacientes que desarrollaron hiponatremia adquirida en el postoperatorio inmediato, independientemente del tipo de fluidoterapia administrada; sin embargo, el riesgo era menor si se suministraba suero isotónico comparado con el suero hipotónico. Esto concuerda con los datos de nuestro trabajo, demostrando una baja incidencia de hiponatremia en el grupo IT del 6%. En ensayos clínicos previos, la incidencia de hiponatremia tras la administración de fluidos isotónicos varía ampliamente desde 5% al 20%, dependiendo del diseño del estudio y la definición de hiponatremia (35,40,43).

- ❖ Algunos autores han sugerido que la administración de una cantidad restringida de volumen iv (la mitad o dos terceras partes de la tasa de mantenimiento) con fluidos hipotónicos podría ser igual de segura para prevenir el desarrollo de hiponatremia que el uso de sueros isotónicos con una tasa de reposición completa (41,42,48,49). Sin embargo, en una reciente revisión sistemática llevada a cabo por Padua et al. (37) en el año 2015, se concluye que los datos al respecto analizados hasta la fecha son insuficientes y heterogéneos, tomando con precaución el valor añadido del uso de la fluidoterapia restringida iv. Nuestro estudio no incluyó entre sus objetivos la

comparación de la tasa de reposición de volumen iv además del tipo de fluidos, utilizando la tasa de fluidoterapia de mantenimiento total en ambos grupos.

- ❖ Al igual que en otros estudios previos, incluimos pacientes con valores de sodio desde 130 mEq/l hasta 150 mEq/l, ya que una natremia comprendida entre 130 y 135 mEq/L generalmente no es clínicamente significativa y en la práctica clínica habitual se utiliza el mismo suero de mantenimiento que en los pacientes con normonatremia (41,45). Este criterio nos permitió ver la incidencia de hiponatremia a la llegada a UCI tras la intervención quirúrgica.

En el momento de admisión en la UCI, hallamos una incidencia de hiponatremia del 5,3% (8 pacientes de los 151 randomizados), cifra por debajo de la descrita en estudios anteriores por Montañana et al. (32.8%) y Rey et al. (23%) (40,45), con un valor medio de sodio plasmático de 139,15 mEq/L, mayor que el hallado por Montañana (137 mEq/L) y Rey (135,9 mEq/L), a pesar de que nuestra muestra incluía también pacientes postquirúrgicos. La calidad de los líquidos iv administrados en quirófano podría ser un factor que ayudara a explicar esta diferencia. La mayoría de nuestros pacientes (79,2%) recibió líquidos isotónicos en el quirófano. En la literatura publicada hasta la fecha no disponemos de datos de los pacientes postquirúrgicos que indiquen el tipo de líquidos recibidos intraquirófano, y por lo tanto no nos permite establecer una comparación con nuestra muestra, por lo que sería interesante evaluar este dato como factor determinante en la instauración de hiponatremia al ingreso en UCIP en próximos trabajos.

❖ Al contrario de los datos obtenidos por Saba et al. (44) y Shamim et al. (48), quienes no encontraron cambios significativos en la concentración plasmática de sodio en las primeras 12 horas de ingreso en ninguno de los dos grupos, nuestros resultados demuestran que la mayor incidencia de hiponatremia ocurre en las primeras 8 horas postquirúrgicas (20,2%: 24 casos), correspondiéndose con el 39% de los pacientes del grupo HT comparado con el 4,6% del grupo IT, lo que supone un riesgo 13 veces mayor en el primer grupo. El riesgo de hiponatremia persiste a las 24 horas, con un total de 13 casos: el 43% del grupo HT la desarrolló frente al 7,7% del grupo IT, representando un riesgo 6 veces mayor con el uso de suero HT. Estas diferencias entre ambos grupos se normalizan a las 48 horas, de manera similar a lo referido en estudios previos (44,48). Los hallazgos descritos nos llevan a recomendar una estrecha monitorización clínica y analítica de este tipo de pacientes en las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica.

Esta tendencia en los valores plasmáticos de sodio se corresponde con el aumento en la secreción de ADH en el postoperatorio inmediato, con un pico de secreción a las 24 horas tras la cirugía, como demostró el trabajo de Choong et al. (35). Aunque en dicho trabajo se describen nueve casos de hiponatremia severa ($pNa \leq 129$ mEq/L) con un riesgo relativo 7 veces mayor en el grupo HT, en nuestra muestra no se detectó ningún caso de estas características. Todos los casos de hiponatremia en nuestro estudio fueron de carácter leve o moderado.

-
- ❖ No encontramos mayor riesgo de hipernatremia atribuible al uso de suero isotónico de mantenimiento. Detectamos 7 casos de hipernatremia a lo largo del periodo de estudio (3,8% del total de valores analizados), correspondientes al grupo IT, lo que representa una incidencia de hipernatremia del 7% de los pacientes que recibieron suero IT. Todos fueron hipernatremia leve ($pNa < 150$ mEq/L). Aunque los casos correspondían a pacientes del grupo IT, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Estos resultados se asemejan a los datos aportados por las revisiones sistemáticas y meta-análisis más recientes, que establecen una incidencia de hipernatremia con el uso de suero IT que oscila entre 0 y 6% (37,50,51). Salvo el ensayo clínico de Kannan et al., quienes establecieron el nivel de hipernatremia por encima de 150 mEq/L (42), el resto de estudios incluidos coinciden con la definición realizada en nuestro trabajo ($pNa > 145$ mEq/L). La mayor incidencia de hipernatremia ha sido descrita en el ensayo clínico llevado a cabo por Shamin et al. en 2014 (48), no incluido en la revisión sistemática citada previamente, siendo del 10% en el grupo IT (3 casos de 30 pacientes incluidos en dicho grupo), definiendo la hipernatremia con valor de sodio plasmático superior a 150 mEq/L.

- ❖ Como el ion sodio es el principal responsable de la osmolaridad plasmática, un nivel bajo del mismo se asocia frecuentemente a hipoosmolaridad plasmática (definida como $Osm < 285$ mOsm/L). En nuestra muestra, la osmolaridad plasmática media fue normal al ingreso (285-295 mOsm/L) en ambos grupos. Sin embargo, a las 8 y 24 horas de ingreso, coincidiendo con los valores de natremia más bajos, se objetiva

una caída de la osmolaridad plasmática en el grupo HT. Este hallazgo tiene importancia debido a que la hipoosmolaridad sanguínea es la responsable de las posibles consecuencias derivadas de la hiponatremia a nivel central, pudiendo producir la entrada de agua dentro de las células, lo que se traduce en edema cerebral y aumento de la presión intracraneal (34). La hiponatremia asociada a normoosmolaridad e hiperosmolaridad tiene menor relevancia y significación clínica (27).

- ❖ En la práctica clínica habitual es frecuente utilizar aportes suplementarios de iones en la sueroterapia de mantenimiento iv, especialmente potasio y calcio. Sólo unos pocos trabajos publicados hacen referencia a la adición de iones a las soluciones iv usadas en los grupos de estudio; principalmente se menciona el uso de potasio, a una concentración de 20 mEq/L (42,45,48) o a decisión del médico responsable (35,41,47), pero no se detallan conclusiones respecto a este punto en ninguno de los trabajos.

Nosotros incluimos este apartado en los objetivos del estudio y utilizamos sueros comercializados estándar sin suplementos iónicos adicionales. Tanto los valores medios de potasio como de calcio fueron normales en ambos grupos en el momento de ingreso, y se mantuvieron dentro del rango de normalidad en todos los pacientes en el intervalo de estudio.

Cuando analizamos los datos de potasio de manera individual, sólo un paciente precisó aporte iv inicial (potasemia al ingreso de 2,6 mEq/L, con recuperación posterior) y en sólo tres casos que presentaban potasio normal al ingreso fue

necesario suplementar el suero con aporte iv a lo largo del periodo de estudio por presentar valores < 3 mEq/L.

Respecto a los valores de calcemia hay que señalar que, si bien la incidencia de hipocalcemia (analizando el calcio plasmático total) fue del 40,9%, 31,3% y 20% a las 8, 24 y 48 horas de ingreso respectivamente, la incidencia de hipocalcemia iónica fue mucho menor: 4,8% a las 8 horas, 10% a las 24 horas y 18% a las 48 horas. Teniendo en cuenta que el calcio iónico es la forma biológicamente activa, aunque haya disminución del calcio total, si no hay descenso del calcio iónico, no se producirán síntomas de hipocalcemia. En condiciones normales, el 50% del calcio corporal se encuentra en forma ionizada, el 40% unido a las proteínas (principalmente a la albúmina) y el 10% formando complejos aniónicos. La hipoalbuminemia disminuye el calcio total, pero no el iónico; la acidosis disminuye la fijación del calcio por la albúmina, aumentando el calcio iónico (55). En nuestro trabajo no quedó recogido el dato de proteínas plasmáticas totales, aunque se descarta la existencia de hipoalbuminemia previa por ausencia de enfermedad de base que pudiera justificar dicho estado (síndrome nefrótico, hepatopatía, enteropatía pierde-proteínas).

De esta forma, pensamos que en el postoperatorio del paciente pediátrico de corta estancia no es necesario el aporte extra de estos iones cuando los valores iniciales son normales, siendo seguro el uso de las soluciones estándar comercializadas, lo que facilita la preparación de los sueros y evita posibles errores derivados de su manipulación.

-
- ❖ Los valores medios de cloro plasmático se mantuvieron por encima del límite superior de la normalidad (106 mmol/L) en el grupo IT a lo largo del periodo de estudio. A pesar de que la incidencia de hipercloremia fue mayor en este grupo respecto al grupo HT, cuando la cloremia está por debajo de 115 mmol/L es muy raro que produzca síntomas clínicos, y por lo tanto no es necesario instaurar medidas terapéuticas ni suspender el aporte de cloro (52). La incidencia de hipercloremia ≥ 115 mmol/L fue baja en la muestra de estudio, sin diferencias entre ambos grupos, por lo que podemos inferir que la hipercloremia producida por el mayor aporte de cloruro sódico en forma de suero isotónico es segura y no conlleva aumento de morbilidad. Tampoco hallamos un incremento del riesgo de acidosis hiperclorémica con el uso del suero isotónico. Analizando la revisión sistemática llevada a cabo por Padua et al. en el año 2015 (37), ningún estudio previo hace referencia a la incidencia de acidosis hiperclorémica en los pacientes que reciben suero IT. Coulthard et al. (46) sí analizaron la cloremia media sin hallar diferencia entre ambos grupos (pCl del grupo HT 105 mmol/L; grupo IT 106 mmol/L).
 - ❖ Existen datos en la literatura pediátrica que documentan la asociación existente entre la hipoglucemia e hiperglucemia con la morbi-mortalidad en pacientes críticos, de la misma manera que ocurre en pacientes adultos. Se han propuesto varios mecanismos para explicar esta asociación, tales como un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias, dislipemia aguda, disfunción endotelial, hipercoagulación, o mayor toxicidad de la glucosa que conduce finalmente a la apoptosis celular (20,21).

Aunque no hay criterios específicos para definir la hiperglucemia de estrés en este grupo de pacientes, varios estudios en niños adoptan el umbral de 150 mg/dl, basándose en trabajos de adultos (23,24). La hiperglucemia por estrés depende de la enfermedad aguda (activación del eje hipotálamo hipofisario-adrenal, liberación de catecolaminas, citoquinas proinflamatorias y/o lipotoxicidad), de las características del paciente (reserva pancreática, autoanticuerpos antiinsulina o antiislotes de células B de Langerhans o resistencia periférica a la insulina) y/o de la terapéutica empleada (corticoides, L-asparaginasa, aporte exógeno de glucosa intravenosa, nutrición parenteral total, vasopresores,...) (19).

Srinivasan et al. en el año 2004 (20) revisaron un grupo de 1350 niños con soporte ventilatorio y vasoactivo ingresados en UCI; definieron un valor de normoglucemia cuando la concentración sanguínea de glucosa era < 110 mg/dl y de hiperglucemia cuando era > 126 mg/dl; demostrando que una hiperglucemia > 150 mg/dl en las primeras 48 horas de ingreso en UCI se asociaba con un incremento tres veces mayor en la mortalidad, y que la duración mantenida de la hiperglucemia > 126 mg/dl se relacionaba con un incremento del riesgo de mortalidad seis veces mayor.

Faustino y Apkon en 2005 (56) examinaron la prevalencia de hiperglucemia entre 942 niños no diabéticos ingresados en UCI, con tres valores distintos de corte de glucemia establecidos en 120 mg/dl, 150 mg/dl y 200 mg/dl, con una prevalencia de pacientes hiperglucémicos del 75% en el primer grupo, 50,1% en el segundo y 26,3% en el tercero, hallando un aumento de la morbilidad cuando la glucemia superaba los 150 mg/dl en las primeras horas de ingreso.

Wintergerst et al. en 2006 (21) realizaron una revisión de los valores de glucemia determinados en una población de niños ingresados en UCI durante un periodo de tiempo de 13 meses, analizando la relación existente entre la hipoglucemia (definida como valor < 65 mg/dl) , la hiperglucemia (estableciendo tres puntos de corte: 110 mg/dl, 150 mg/dl y 200 mg/dl) y la variabilidad de los niveles de glucosa en cada paciente en el transcurso del periodo de estudio. La prevalencia de hiperglucemia fue de 86,7% en el primer grupo, 61% en el segundo grupo y 35% en el tercer grupo. Establecieron una relación directa entre la hiperglucemia y la mortalidad y los días de estancia en UCI, con una tasa de mortalidad del 9,9% cuando la glucemia era >200 mg/dl, 7,4% cuando era >150 mg/dl, 5,7% cuando era >110 mg/dl y tan sólo de un 1% cuando se mantenían valores por debajo de 110 mg/dl. La incidencia de hipoglucemia hallada fue del 18,5%, asociándose con un aumento de la morbi-mortalidad.

Los resultados de nuestro trabajo demuestran que los valores medios de glucemia se encuentran por encima de la definición de hiperglucemia de la ADA (≥ 126 mg/dl) en todos los puntos del estudio, sin diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, cuando definimos como punto de corte el valor de 150 mg/dl, la frecuencia global de hiperglucemia es menor, siendo del 23,7% del total de pacientes a las 8 horas, 21,3% a las 24 horas y 21,1% a las 48 horas, sin que existieran tampoco diferencias significativas entre el grupo HT y el grupo IT en cada punto.

Merece la pena señalar el incremento que se produce en la glucemia entre el valor preoperatorio y el valor postoperatorio anotado en el momento de ingreso en la

UCI en ambos grupos. La glucemia media en el grupo HT asciende desde un valor preoperatorio de $92,6 \pm 26,8$ mg/dl a $125,1 \pm 50$ mg/dl postoperatorio; y en el grupo IT desde $90,5 \pm 23,2$ mg/dl a $140,6 \pm 89,3$ en el momento de ingreso. Esto podría ser una clara justificación del incremento de la glucemia producido por el estrés de la injuria quirúrgica, dado el consenso general de no utilizar soluciones glucosadas intravenosas durante el acto quirúrgico, salvo en aquellos pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia (13).

Analizar la asociación entre la hiperglucemia y la morbi-mortalidad no fue uno de los objetivos del estudio planteados inicialmente; sí lo era valorar si existían diferencias en los valores de glucemia entre ambos grupos recibiendo soluciones iv con distinto aporte de glucosa (5% con el suero IT y 3,3% con el suero HT). Los resultados obtenidos en nuestro trabajo reflejan una prevalencia de hiperglucemia similar en ambos grupos durante las primeras 48 horas postoperatorias, pese a la diferente concentración de glucosa aportada con los dos sueros de estudio. No obstante, como hemos visto anteriormente, los valores de glucemia postoperatoria pueden verse influidos por factores tales como el estrés postquirúrgico o el uso de corticoides (indicados como tratamiento preventivo del estridor postextubación, o en patología neuroquirúrgica con riesgo de hipertensión intracraneal), dato no recogido en nuestra casuística, y que podrían ser por tanto factores de confusión.

Por lo tanto, no disponemos de datos claros para justificar la falta de recomendación del uso de soluciones de mantenimiento iv con un aporte de glucosa del 5%, según las últimas tendencias de debate abiertas. Sí podemos afirmar que con la administración de soluciones glucosadas al 3,3% se alcanzan niveles de glucemia

similares a los detectados en aquellos pacientes que recibían suero glucofisiológico 0,9/5%, por lo que este aporte de glucosa podría ser igual de eficaz que el aporte al 5% para mantener glucemias dentro de los rangos permisibles, teniendo en cuenta además el incremento añadido por los factores adicionales que condicionan una hiperglucemia de estrés.

VI.

CONCLUSIONES

1.- Los pacientes pediátricos que reciben sueroterapia de mantenimiento con solución salina hipotónica durante el postoperatorio de cirugía general presentan niveles de sodio sanguíneo más bajos durante su ingreso y mayor incidencia de hiponatremia que los pacientes que reciben suero salino isotónico, siendo este riesgo mayor durante las primeras 24 horas postquirúrgicas.

2.- Es fundamental la monitorización clínica y analítica en las primeras 24 horas postquirúrgicas para detectar hiponatremia y evitar las consecuencias derivadas de la morbi-mortalidad asociada a ella.

3.- El uso de soluciones isotónicas de mantenimiento en este grupo de pacientes es seguro y supone un riesgo muy bajo de hipernatremia, sin asociarse a un incremento de hipercloremia y acidosis hiperclorémica.

4.- El uso prácticamente generalizado de soluciones isotónicas durante la anestesia ha disminuido de forma considerable la incidencia de hiponatremia iatrogénica tras la cirugía.

5.- Es seguro el uso de soluciones comercializadas estándar sin suplementos de potasio y calcio en el postoperatorio de corta estancia, al menos en las primeras 24 horas, ya que, si los niveles sanguíneos son normales al ingreso, no se produce depleción de estos iones, lo que hace más rápida y segura su preparación, evitando la manipulación y potenciales errores de elaboración.

6.- La hipercloremia asociada al uso de soluciones isotónicas de mantenimiento no es clínicamente significativa y no se asocia a un incremento de morbilidad.

7.- El uso de soluciones intravenosas de mantenimiento con aporte de glucosa del 5% no supone un aumento de frecuencia de hiperglucemia (≥ 150 mg/dl).

Las soluciones intravenosas con un aporte de glucosa del 3,3% mantienen los niveles de glucemia postquirúrgica en rangos similares a los alcanzados con soluciones con glucosa al 5%, con una frecuencia de hiperglucemia similar.

VII.

RESUMEN

La fluidoterapia intravenosa de mantenimiento tiene como finalidad mantener la homeostasis hidroelectrolítica del medio interno cuando un paciente no puede ingerir los requerimientos diarios de líquidos, electrolitos y energía.

Los primeros datos acerca de la fluidoterapia específica en niños se describieron a principios del siglo XX. En 1957 Holliday y Segar presentaron el primer método para la prescripción de líquidos intravenosos de mantenimiento en la práctica clínica, definiendo también los requerimientos diarios de electrolitos. Estas necesidades teóricas se conseguían con el uso de sueros hipotónicos. Tras esta publicación se generalizó el uso de este método para el cálculo de las necesidades hídricas basales en pacientes pediátricos, y se extendió el uso rutinario de sueros hipotónicos como fluidoterapia de mantenimiento en niños hospitalizados. En la actualidad sabemos, sin embargo, que esta práctica no es adecuada para todos los pacientes por el riesgo asociado de desarrollar hiponatremia.

La hiponatremia, definida como un nivel plasmático de sodio < 135 mEq/L, no está exenta de complicaciones. Predispone a la salida de líquido del espacio intravascular al espacio extravascular favoreciendo el desarrollo de edema intracelular, que se manifiesta sobre todo a nivel del sistema nervioso central con la aparición de edema cerebral y sus potenciales complicaciones neurológicas (irritabilidad, letargia, convulsiones, coma y hasta la muerte).

De las causas de hiponatremia en pacientes postquirúrgicos, entre las que incluimos el uso de sueros hipotónicos, juega un papel importante el aumento de la

secreción de la hormona antidiurética (ADH), que promueve la retención de agua libre, contribuyendo al desarrollo de hiponatremia. La producción de ADH está asociada a diversos estímulos clínicos (estímulos hemodinámicos: hipovolemia, hipervolemia por tercer espacio o hipotensión arterial; y estímulos no hemodinámicos, entre los que se hallan trastornos pulmonares y del sistema nervioso central, algunos fármacos como los mórficos, y otros factores tales como dolor, vómitos, estrés o la injuria postquirúrgica). Por este motivo, el niño hospitalizado es un paciente en riesgo de exceso de secreción de ADH y, por lo tanto, de desarrollar hiponatremia iatrogénica, sobre todo si se asocia al uso de sueros hipotónicos.

Desde los años 80 se han ido describiendo casos de hiponatremia aguda iatrogénica en pacientes postquirúrgicos (adultos y niños) con implicaciones en la evolución postoperatoria. Esto motivó el debate acerca de la tonicidad más adecuada para la sueroterapia de mantenimiento en los pacientes pediátricos, con la utilización de sueros hipotónicos frente a sueros isotónicos. La justificación de la no utilización rutinaria de sueros isotónicos se basaba en el potencial riesgo de desarrollar hipernatremia iatrogénica y otras complicaciones tales como acidosis hiperclorémica o hipertensión arterial.

Sí existe una evidencia creciente del riesgo de hiponatremia y sus consecuencias con el uso de sueros hipotónicos. Todo ello ha llevado a una concienciación cada vez mayor de la importancia a la hora de prescribir los requerimientos hídricos de mantenimiento en niños hospitalizados.

Nosotros planteamos un ensayo clínico aleatorizado y controlado con el objetivo principal de comparar el suero salino hipotónico con el suero salino isotónico valorando

el riesgo de hiponatremia y abogando por la seguridad del suero isotónico frente al desarrollo de la misma. Para ello escogimos una población de 130 pacientes, con edades comprendidas entre los 6 meses y 14 años, con peso corporal igual o superior a 6 Kg, sin trastornos en la secreción de la hormona antidiurética ni en el manejo corporal de agua libre, que se encontraban ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en el postoperatorio inmediato de una cirugía electiva. Los individuos se aleatorizaron en dos grupos para recibir los sueros de estudio: un grupo hipotónico (HT) de 60 pacientes a los que se administró solución salina hipotónica (suero glucosalino 0,3%, que contiene 60 mEq de sodio y cloro y 35 gramos de glucosa por cada 1.000 ml) y un grupo isotónico (IT) de 70 pacientes que recibieron solución salina isotónica (suero glucosalino 0,9/5%, que contiene 154 mEq de sodio y cloro y 50 gramos de glucosa por cada 1.000 ml). El cálculo de la fluidoterapia intravenosa se realizó en función del peso corporal siguiendo la regla de Holliday, utilizando una tasa de mantenimiento cubriendo el 100% de las necesidades hídricas diarias.

Se analizaron los datos de los pacientes que tenían un valor de normonatremia, con sodio plasmático comprendido entre 135 y 145 mEq/L al ingreso en la UCI, durante un periodo de tiempo máximo de 48 horas, con puntos de corte a las 8, 24 y 48 horas del inicio de la fluidoterapia intravenosa.

Los sueros utilizados eran soluciones estándar comercializadas, a las que no se añadieron componentes adicionales; entre los objetivos secundarios incluimos la valoración de los niveles plasmáticos de potasio, calcio, cloro y glucosa a lo largo del periodo de estudio, así como la aparición de complicaciones derivadas del desarrollo de hiponatremia (fundamentalmente sintomatología neurológica secundaria a edema

cerebral) y del riesgo de acidosis hiperclorémica y de hipernatremia en los pacientes que recibieron solución isotónica.

Describimos una incidencia global de hiponatremia del 21,2 % (39 casos de la muestra estudiada), correspondiendo la mayoría (n=33) al grupo HT. El mayor riesgo de desarrollo de hiponatremia se encontró en las primeras 24 horas de ingreso, con una incidencia del 20% (87,5% de los casos eran del grupo HT) y 26% (77% del grupo HT) a las 8 y 24 horas postoperatorias respectivamente. Esto supone que los pacientes que recibieron fluidoterapia hipotónica de mantenimiento presentaron un riesgo relativo 13 veces mayor de desarrollar hiponatremia a las 8 horas de ingreso, y 6 veces mayor a las 24 horas.

El 89,7% de los casos de hiponatremia fueron leves, con valores plasmáticos de sodio comprendidos entre 130 y 135 mEq/L, y sólo el 10% (n=4) se trataba de hiponatremias moderadas (sodio plasmático comprendido entre 125 y 130 mEq/L), correspondiendo los 4 casos a pacientes del grupo HT. Ninguno de los pacientes que desarrolló hiponatremia presentó sintomatología clínica relacionada con la misma.

Se describió un bajo riesgo de hipernatremia (sodio plasmático > 145 mEq/L) entre los pacientes que recibieron suero isotónico (7%), sin demostrar complicaciones secundarias derivadas de la misma. No se halló un incremento de efectos adversos en el grupo de pacientes que recibió soluciones isotónicas (clínica neurológica ni mayor incidencia de acidosis hiperclorémica).

Los pacientes que al ingreso en la unidad tenían niveles plasmáticos normales de calcio y de potasio mantuvieron concentraciones medias dentro de los rangos de normalidad a lo largo del periodo de estudio, sin precisar suplementos iónicos

adicionales. La incidencia de hipercloremia fue mayor en el grupo de pacientes que recibió solución isotónica.

No se demostró una mayor incidencia de hiperglucemia en el grupo IT, que recibió un aporte de glucosa del 5%, frente al 3,3% aportado con el suero HT, manteniendo niveles de glucemia similares en ambos grupos de estudio.

Como conclusión, proponemos un cambio en el protocolo de fluidoterapia de mantenimiento en el paciente pediátrico durante el postoperatorio inmediato de cirugía general defendiendo el uso de suero isotónico como sueroterapia estándar al ser una alternativa más segura frente al desarrollo de hiponatremia iatrogénica. El uso prácticamente generalizado de soluciones isotónicas durante la anestesia ha disminuido considerablemente la incidencia de hiponatremia, y por tanto apoyamos su uso durante el acto quirúrgico. Avalamos el uso de soluciones comercializadas estándar sin suplementos iónicos en el postoperatorio de corta estancia, al menos las primeras 24 horas, ya que si los niveles plasmático de calcio y potasio son normales al ingreso, no se produce depleción de estos iones, lo que hace más rápida su preparación evitando errores de manipulación.

VIII.

BIBLIOGRAFIA

-
- 1.- Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19(5):823-832
 - 2.- Marín Sierra J, Hernández Marco R. Fluidoterapia intravenosa en niños hospitalizados: Aspectos generales y situaciones especiales [monografía en internet]. *Sociedad Española de Pediatría hospitalaria*;2012 [actualizado 2015; Jul 2016]. Disponible en: <http://www.sepho.es/mediapool/120/1207910/date/actualizaciones>
 - 3.- Alvarez E, González E. Bases fisiopatológicas de los trastornos del sodio en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2014;85(3):269-280
 - 4.- Dvorkin A, Cardinali D. Sistema Renal. Best&Taylor: Bases fisiológicas de la práctica médica. Mario A Dvorkin; Daniel Pedro Cardinali; Roberto H Iermoli. 14ª ed. en español. Buenos Aires: editorial Médica Panamericana; 2003. p.445-555
 - 5.- Somers MJ. Maintenance fluid therapy in children [uptodate] Massachusetts: Kim MS; [updated Jan 26, 2016, access Jul 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
 - 6.- Holliday MA, Ray PE, Friedman AL. Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. *Arch Dis Child* 2007;92:546-550
 - 7.- Blackfan KD, Maxcy KF. Intraperitoneal injection of saline. *Am J Dis Child* 1918;15:19-28

-
- 8.- Karelitz S, Schick B. Treatment of toxicosis with aid of a continuous intravenous drip of dextrosa solution. *Am J Dis Child* 1931;42:781-802
- 9.- Gamble JL, Ross GS, Tisdall FF. The metabolism of fixed base in fasting. *J Biol Chem* 1923;57:633-695
- 10.- Holliday MA, Gamble and Darrow: pathfinders in body fluid physiology and fluid therapy for children, 1914-1964. *Pediatr Nephrol* 2000;15:317-324
- 11.- Friedman J. Risk of acute hiponatremia in hospitalized children and youth receiving maintenance intravenous fluids. *Paediatr Child Health* 2013;18(2):102-104
- 12.- Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia: why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:374-382
- 13.- Bailey AG, McNaull PP, Tuchman JB. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth Analg*.2010; 110(2):375-390
- 14.- Intravenous fluids therapy in children. NICE guidelines [NG 29] Published date: December 2015
- 15.- Baldellou A, Ruiz-Echarri MP. Hipoglucemias de causa metabólica. *An Pediatr Contin*.2004;2(5):284-290

-
- 16.- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1):S81-S90
- 17.- Sunehag A, Haymond MW. Approach to hypoglycemia in infants and children. [Uptodate]. Hoppin AG (MA);[updated Mar 04,2016; access Jul 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- 18.- Thornton PS, Stanley ChA, De Leon DV, Harris D, Haymond MW, Hussain K et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in Neonates, Infants and Children. *J Pediatr* 2015;167(2):238-245
- 19.- Bilkis M. Hyperglycemia in the pediatric emergency. Not everything is diabetes. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):63-68
- 20.- Srinivasan V, Spinella PC, Dron HR, Roth CL, Hellaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*.2004;5:329-336
- 21.- Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2006;118:173-179
- 22.- Agus MS. Tight glycemic control in children-Is the target in sight?. *N Engl J Med* 2014;370(2):168-169

-
- 23.- Capes SE, Hunt D, Malmberg K: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432
- 24.- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management: protocolo in the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.*2004;79:992-1000
- 25.- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F: Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367
- 26.-González JM, Milano G. Trastornos hidroelectrolíticos. Equilibrio ácido base en pediatría. *An Pediatr Contin.* 2014;12:300-311
- 27.- Albalade M, Alcazán R. Alteraciones del sodio y del agua. *Nefrología al día* [monografía en internet]. Vol 7.2012.Madrid [actualizado 9 abril 2016; acceso jul 2016]. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/es-libros-monografias-actualizables-nefrologia-dia>
- 28.- Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: A case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-230
- 29.- Gerigk M et al. (1996) Arginine vasopresine and rennin in acutely ill children: implication for fluid therapy. *Acta Paediatr* 85:550-555

-
- 30.- Burrows F, Shutack J, Crone R. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a postsurgical pediatric population. *Crit Care Med* 1983;314:1529-1535
- 31.- Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986;314:1529-1535
- 32.- Arieff AI, Ayus J, Fraser C. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-1222
- 33.- Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Lesson of the week: Acute hyponatremia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001;322:780-782
- 34.- Moritz ML, Ayus JC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1687–1700
- 35.- Choong K, Arora S, Cheng J, Farrokhyar F, Reddy D. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;125(5):857-866
- 36.- Easley D, Tillman E. Hospital-Acquired hyponatremia in pediatric patients: A review of the literature. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18(2):105-111

-
- 37.- Padua PA, Macaraya JRG, Dans LF, Anacleto Jr FE. Isotonic versus hypotonic saline solution for maintenance intravenous fluid therapy in children: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2015;30(7):1163-1172
- 38.- Choong K, Kho EM, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2006;91:828–835
- 39.- Beck CE. Hypotonic versus isotonic maintenance intravenous fluid therapy in hospitalized children: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)*.2007;46(9):764-770
- 40.- Montañana PA, Modesto I Alapont V, Ocon AP, 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* 2009;9:589-597
- 41.- Yung M, Keeley S. Randomized controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Paediatr Child Health* 2009;45:9-14
- 42.- 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(11):2303-2309

-
- 43.- Neville KA, Sanderman DJ, Rubinstein A, Henry GM, Mcglynn M, Walker JL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr* 2010;156:313-319
- 44.- 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
- 45.- Rey C, Los-Arcos M, Hernández A, Sánchez A, Diaz JJ, López-Herce J. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids in critically ill children: a multicenter prospective randomized study. *Acta Paediatr.*2011;100(8):1138-1143
- 46.- Coulthard MG, Long DA, Ullman AJ, Ware RS. A randomized controlled trial of Hartmann's solution versus half normal saline in post-operative paediatric spinal instrumentation and craniotomy patients. *Arch Dis Child* 2012;97:491-496
- 47.- Baron FA, Meregalli CN, Rombola VA, Bolasell C, Pigliapoco VE, Bartoletti SE, Debaisi GE. Hypotonic versus isotonic intravenous smaintenance fluids in critically ill pediatric patients: a randomized clinical trial. *Arch Argent Pediatr* 2013;111:281–287
- 48.- Shamim A, Afzal K, Ali SM. Safety and efficacy of isotonic (0.9%) vs. hypotonic (0.18%) saline as maintenance intravenous fluids in children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2014 Dec;51(12):969-974.

-
- 49.- 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):445-451
- 50.- Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2014;165:163–169
- 51.- Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(1):105-113
- 52.- Caballero López A. Trastornos del equilibrio electrolítico. En: Cheping Sánchez N, García Hernández ML, editores. *Terapia Intensiva T.1.2ª ed.* La Habana:editorial Ciencias Médicas;2006.p.263-305
- 53.- Caballero López A. Trastornos del equilibrio ácido-básico. En: Cheping Sánchez N, García Hernández ML, editores. *Terapia Intensiva T.1.2ª ed.* La Habana:editorial Ciencias Médicas;2006.p.307-359
- 54.- Roberts KB. Fluid and electrolytes: parenteral fluid therapy. *Pediatr Rev.* 2001;22(11):380-387
- 55.- Guerrero Fernández J, Ruiz Domínguez JA, Menéndez Suso JJ, Barrios Tascón A. Trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría.5ª ed.*Madrid: editorial Publimed;2009.p.132-135

56.- Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. J
Pediatr.2005;146:30-34

IX.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glucosalino Braun 5% solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición

Principio Activo	Por 1 ml	Por 100 ml	Por 1000 ml
Cloruro Sódico	9 mg	900 mg	9 g
Glucosa (como glucosa monohidrato 55 mg/ml)	50 mg	5 g	50 g

Electrolitos	mmol/l	mEq/l
Sodio	154	154
Cloruros	154	154

Valor calórico: 835 kJ/l
= 200 kcal/l

Osmolaridad Teórica 586 mOsm/l

Acidez (hasta pH 7,4) < 0,5 mmol/l

pH 3,5 – 5,5

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para
perfusión.
Solución acuosa
clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Sustitución de fluidos y electrolitos en Alcalosis Hipocloréica
- Pérdida de cloruro.
- Deshidratación hipotónica e isotónica.
- Cobertura parcial de las necesidades energéticas
- Solución vehículo de medicamentos y soluciones electrolíticas compatibles

4.2 Posología y forma de administración

La dosis debe ajustarse según los requerimientos individuales de agua y electrolitos:

Dosis diaria:

40 ml por kg de peso corporal, correspondientes a 2 g de glucosa por kg de peso corporal por día.

Velocidad de perfusión:

Hasta 5 ml por kg de peso corporal por hora, que corresponden a 0,25 g glucosa por kg de peso corporal por hora o no más de 1,7 gotas por kg de peso corporal por minuto.

La cobertura parcial de los requerimientos energéticos, por ejemplo sustitución de los requerimientos obligatorios diarios de glucosa, solamente es posible con la dosis máxima indicada anteriormente.

Guías generales en la toma de carbohidratos:

El consumo total de carbohidratos en condiciones metabólicas normales debería ser restringido a 350 - 400 g por día. En condiciones en las que el metabolismo de la glucosa está alterado, ej. en estrés postoperatorio/post-traumático, en estados de hipoxia, o insuficiencia orgánica, la dosis diaria debería ser reducida a 200-300 g; la adaptación individual a la dosis requiere una monitorización adecuada.

En la administración de glucosa en adultos deberían considerarse las siguientes limitaciones de dosis:

0,25 g de glucosa por kg de peso corporal por hora y hasta 6 g por kg de peso corporal por día

Guías generales en la toma de electrolitos y fluidos:

Unos 30 ml de solución por kg de peso corporal por día, solo cubren los requerimientos fisiológicos básicos de fluidos. Los pacientes en postoperatorio o cuidados intensivos presentan unos requerimientos de toma de fluidos aumentados de acuerdo a la limitada capacidad de concentrar de los riñones y de la aumentada excreción de metabolitos, por ese motivo es necesario incrementar la toma de fluidos a aproximadamente 40 ml por kg de peso corporal por día. Pérdidas adicionales (ej. Fiebre, diarrea, fistulas, vómitos...) deben ser compensada por una toma de fluidos mayor y adaptada individualmente a cada paciente. Los requerimientos actuales e individuales son determinados por una estrecha monitorización en cada caso (ej. excreción de orina, osmolaridad del suero y orina, determinación de sustancias excretadas).

Para la sustitución básica de los principales cationes sodio y potasio, se requieren aproximadamente 1,5– 3 mmol por kg de peso corporal por día y 8,0 – 1,0 mmol por kg de peso corporal por día respectivamente. El requerimiento durante la terapia de perfusión depende de las determinaciones del equilibrio electrolítico y de una monitorización de las concentraciones plasmáticas.

Forma de administración

Perfusión intravenosa

4.3 Contraindicaciones

Glucosalino Braun 5% no debe ser administrado a pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Estados de hiperhidratación
- Edema general o cirrosis ascítica.
- Estados de hiperglucemia.

hipokalemia

Hiponatremia

Hipocloremia

Coma hiperosmolar

Hiperlactacidemia

En casos graves de insuficiencia cardíaca, hepática o renal

La perfusión de soluciones de glucosa está contraindicada en las primeras 24 horas después de traumatismo craneal y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitorizada cuidadosamente durante episodios de hipertensión intracraneal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La perfusión de grandes volúmenes se debe hacer bajo monitorización específica en pacientes con fallo cardíaco, pulmonar o renal.

Las sales de sodio deben administrarse con precaución a pacientes con hipertensión, fallo cardíaco, edema periférico o pulmonar, disfunción renal, preeclampsia u otras condiciones asociadas con la retención de sodio (ver también 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Debido a una función renal inmadura, prematuros y lactantes a término pueden retener un exceso de sodio. Por lo tanto, en prematuros y lactantes a término, las perfusiones repetidas de cloruro sódico sólo se deben dar después de la determinación de los niveles de sodio séricos.

La administración de soluciones de glucosa puede producir hiperglucemia. En este caso, se recomienda no utilizar esta solución después de ataques isquémicos agudos ya que la hiperglucemia se ha relacionado con un incremento en el daño isquémico cerebral y dificultad en la recuperación.

Cuando se corrige la hipovolemia, debe tenerse precaución para no exceder la capacidad de oxidación de glucosa del paciente con objeto de evitar hiperglucemia. Por lo tanto, no debe excederse la velocidad máxima de administración indicada en la sección de posología (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Si se administra a diabéticos o pacientes con insuficiencia renal, es necesario un control cuidadoso de los niveles de glucosa y los requerimientos de insulina y/o potasio pueden verse modificados.

En tratamientos prolongados, se debe proporcionar al paciente un tratamiento nutritivo adecuado.

En caso de administración prolongada, se debe evitar la hipokaliemia controlando los niveles de potasio plasmáticos y administrando un suplemento de potasio.

La solución glucosalina deberá ser administrada con precaución en pacientes con alteraciones cardíacas, hepáticas y/o renales, especialmente si se usa en pacientes de edad avanzada.

Debe evitarse la administración continuada de solución glucosalina en el mismo lugar de inyección debido al riesgo de sufrir tromboflebitis.

Deben controlarse diariamente los posibles signos de inflamación o infección, en el lugar de perfusión.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración intravenosa de soluciones que contienen glucosa en pacientes tratados con insulina o antidiabéticos orales (biguanidas, sulfonilureas), puede dar lugar a una reducción de la eficacia terapéutica de estos últimos (acción antagonista).

Asimismo, la administración intravenosa de solución glucosalina en pacientes tratados con corticosteroides sistémicos con actividad glucocorticoide (tipo cortisol), puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, debido a la acción hiperglucemiante de estos últimos. En cuanto a los corticosteroides con acción mineralocorticoide, éstos deben ser administrados con precaución debido a su capacidad de retener agua y sodio.

Cuando la administración intravenosa de una solución que contiene glucosa coincide con una terapia con glucósidos digitálicos (digoxina), se puede producir un aumento de la actividad digitálica, existiendo el riesgo de desarrollar intoxicaciones por estos medicamentos. Ello es debido a la hipopotasemia que puede provocar la administración de glucosa, si no se añade potasio a la solución.

El cloruro sódico presenta interacción con el carbonato de litio cuya excreción renal es directamente proporcional a los niveles de sodio en el organismo. De esta manera, la administración de soluciones que contengan cloruro sódico puede acelerar la excreción renal del litio, dando lugar a una disminución de la acción terapéutica de éste.

Las soluciones con glucosa no deben administrarse a través del mismo equipo de perfusión que la sangre entera, por el riesgo de que se produzca hemólisis y aglutinación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El glucosalino Braun 5% puede ser administrado como solución vehículo de otros medicamentos en embarazo y lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No procede

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado como muy frecuentes ($\geq 10\%$) durante la administración de esta solución:

- Hiperhidratación (asociada o no con poliuria) y fallo cardíaco en pacientes con desorden cardíaco o edema pulmonar
- Alteraciones electrolíticas asintomáticas.

Se pueden producir reacciones adversas asociadas con la técnica de administración, incluyendo fiebre, infección en el lugar de la inyección, reacción o dolor local, irritación venosa, trombosis venosa o flebitis extendiéndose desde el lugar de inyección, extravasación e hipervolemia.

Las reacciones adversas pueden estar asociadas a los medicamentos añadidos a la solución; la naturaleza de los medicamentos añadidos determinará la posibilidad de cualquier otro efecto indeseable.

En caso de reacciones adversas, debe interrumpirse la perfusión. Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de

Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Como consecuencia de sobredosis puede aparecer hiperhidratación, desequilibrios electrolíticos y ácido-base, hiperglicemia y hiperosmolaridad sérica

Tratamiento de emergencia y antídotos

Debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y administrar diuréticos, junto con una continua monitorización de los electrolitos séricos y corrección los desequilibrios de electrolitos y ácido-base, administración de insulina si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Soluciones que afectan el balance electrolítico

Código ATC: B05BB

La solución contiene proporciones equimolares de sodio y cloruro correspondientes a la concentración fisiológica en el plasma. Además, la solución contiene un 5% de carbohidratos en forma de glucosa.

El sodio es el catión principal del espacio extracelular y, junto otros iones, lo regula. El sodio y el potasio son los mayores indicadores de los procesos bioeléctricos dentro del organismo.

El contenido de sodio y el metabolismo de los líquidos del organismo están estrechamente relacionados. Cada desviación de la concentración plasmática de sodio respecto al valor fisiológico afecta al estado de los fluidos del organismo.

Un incremento del contenido de sodio significa un incremento del agua libre del organismo independientemente de la osmolaridad sérica.

La glucosa, al ser un sustrato natural de las células en el organismo se metaboliza en cualquier parte del mismo. En condiciones fisiológicas la glucosa, como carbohidrato, es la principal fuente de energía del organismo con un valor calórico de 17 kJ/g o 4 kcal/g. En adultos, la concentración normal de glucosa en sangre es de 60-100 mg/100 ml, o 3.3 – 5.6 mmol/l.

Por una parte, la glucosa sirve para la síntesis de glucógeno como fuente de almacenaje de carbohidratos, y por otra parte mediante la glucólisis se convierte en piruvato y lactato para la producción de energía en las células. La glucosa sirve también, para el mantenimiento del nivel de azúcar en sangre y para la síntesis de importantes componentes del organismo.

Estos son principalmente insulina, glucagón, glucocorticoides y catecolaminas que están involucrados en la regulación de la concentración de azúcar en sangre.

Para el uso óptimo de la glucosa administrada, es imprescindible un estado normal de los electrolitos y del balance ácido-base. De manera que una acidosis, en particular, puede indicar una alteración en el metabolismo oxidativo de la glucosa.

Hay una estrecha relación entre los electrolitos y el metabolismo de carbohidratos; el potasio, en particular está afectado. El gasto de glucosa está asociado con el incremento en los requerimientos de potasio. No tener en cuenta esta relación podría derivar en unas considerables alteraciones del metabolismo del potasio, el cual puede, entre otras cosas, derivar en una arritmia cardíaca masiva.

Las alteraciones en la utilización de glucosa (intolerancia a la glucosa) pueden darse bajo condiciones de metabolismo patológico. Esto incluye principalmente diabetes mellitus y estados de estrés metabólico (intra y postoperatorio, enfermedades graves, heridas), tolerancia a la glucosa disminuida inducida por hormonas, que puede derivar en hiperglicemia si no hay aporte exógeno de sustrato. La Hiperglicemia, dependiendo de la gravedad, puede producir una pérdida renal de fluidos con la consecuente deshidratación hipertónica, trastornos hiperosmóticos y coma hiperosmótico.

La administración excesiva de glucosa, particularmente en la condición de síndrome postagresión, puede dejar un apreciable agravamiento de la alteración en la utilización de glucosa y como resultado de la limitación en la utilización oxidativa de la glucosa, a un incremento en la conversión de glucosa a lípidos. A su vez esto puede estar asociado, entre otras cosas, con un incremento en la carga de dióxido de carbono del organismo (problemas asociados a la discontinuación de la respiración asistida) y un incremento de la grasas de los tejidos, en particular el hígado. Pacientes con lesiones en el cráneo y cerebro y edema cerebral están particularmente en peligro de sufrir alteraciones en la homeostasis de la glucosa. Aquí, hasta un ligero cambio de la concentración de glucosa en sangre y el incremento en la osmolaridad plasmática asociado puede causar un incremento considerable en el grado de daño cerebral.

Para cubrir los requerimientos de carbohidratos de 2 g de glucosa por kg de peso corporal por día se pueden usar la dosis de 40 ml por kg de peso corporal por día (terapia de perfusión hipocalórica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El contenido total de cloruro sódico es aproximadamente de 80 mmol/kg de los cuales el 97 % es extracelular y un 3% intracelular. La renovación diaria es de 100 – 180 mmol (que corresponden a 1,5 – 2,5 mmol/kg de peso corporal)

El riñón es el mayor regulador de sodio y del balance de agua. En cooperación con los mecanismos de control hormonal (sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética) y la hipotética hormona natriurética, son los responsables principales de mantener constante el volumen del espacio extracelular y regular su composición de fluidos.

El cloruro es intercambiado por carbonato de hidrógeno en el sistema de túbulos y está, por tanto, involucrado en la regulación del equilibrio ácido-base.

Tras la infusión de Glucosa, es primero distribuida en el espacio intravascular y después introducida al espacio intracelular.

Durante la glucólisis, la glucosa se metaboliza a Piruvato o Lactato. El lactato puede ser reintroducido parcialmente en el metabolismo de la glucosa (ciclo de CORI). Bajo condiciones aeróbicas el Piruvato es completamente oxidado a dióxido de carbono y agua. Los productos finales de la oxidación completa de la glucosa se eliminan por vía pulmonar (dióxido de carbono) y renal (agua)

En personas sanas prácticamente no existe excreción renal de glucosa. En pacientes con condiciones metabólicas patológicas (ej, diabetes mellitus, metabolismo postagresión) asociadas a hiperglucemia (concentraciones de glucosa en sangre de más de 120 mg/100 ml o 6.7 mmol/l), cuando se sobrepasa la máxima capacidad de reabsorción tubular la glucosa se excreta también por vía renal (glucosuria).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos con este medicamento.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Debido a que la solución glucosalino Braun 5% tiene un pH ácido, puede darse precipitación cuando se mezcla con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

El período de validez es de 5 años.

Una vez abierto el envase, la solución debe utilizarse inmediatamente (ver sección 6.6)

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Botella de polietileno de baja densidad (Ecoflac Plus[®]) de 250, 500, 1000 ml

Formato: 1 frasco de 250 ml
20 frascos de 250 ml
1 frasco de 500 ml
10 frascos de 500 ml
1 frasco de 100 ml
10 frascos de 1000 ml

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Envases para un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente no utilizado tras finalizar la perfusión.

Sólo debe usarse la solución si el cierre del envase no está dañado y la solución es clara. Usar el set de administración estéril para la administración.

Antes de mezclar la solución con otros medicamentos deben considerarse las posibles incompatibilidades.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, S.A. Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí. Barcelona.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39.002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

16 de Marzo de 1963

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2015

ANEXO 2

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glucosalina Mein solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 ml de solución contienen:

a) Principios activos

Glucosa anhidra (como monohidrato)	3,5 g
Cloruro de sodio	0,35 g

La osmolaridad teórica de la solución es de 313 mOsm/l y el pH de 3,2-6,5. El aporte teórico de calorías es de 140 kcal/l. El contenido teórico en sodio y en cloruro es de 60 mmol/l.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución límpida, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Estados de deshidratación con pérdidas moderadas de electrolitos.
- Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.
- Vehículo para la administración de medicamentos y electrolitos.

4.2 Posología y forma de administración

Glucosalina Mein se administrará por vía intravenosa.

Se debe controlar el equilibrio de fluidos y las concentraciones plasmáticas de glucosa y electrolitos (especialmente sodio) durante la administración.

La dosificación y velocidad de administración dependen ajustarse en función de la edad, peso, estado clínico y biológico (equilibrio ácido-base) del paciente (particularmente del estado de hidratación del paciente) así como de la terapia concomitante.

Dosificación recomendada:

Para adultos, ancianos y adolescentes: 500 ml a 3000 ml cada 24 horas. Para bebés y niños:

- De 0 a 10 kg de peso corporal: 100 ml/kg/24 h
- De 10 a 20 kg de peso corporal: 1000 ml + 50 ml/kg/24 h para el peso superior a 10 kg
- > 20 kg de peso corporal: 1500 ml + 20 ml/kg/24 h para el peso superior a 20 kg

Velocidad de administración:

La velocidad de perfusión es normalmente de 40 ml/kg/24 h en adultos, ancianos y adolescentes.

En pacientes pediátricos la velocidad de perfusión es de 5 ml/kg/h de media, pero este valor varía con la edad: 6-8 ml/kg/h para niños menores de 12 meses, 4-6 ml/kg/h para niños de 12-23 meses y 2-4 ml/kg/h para niños en edad escolar (2-11 años).

La velocidad de perfusión no deberá exceder la capacidad de oxidación de glucosa del paciente con objeto de evitar hiperglucemia. Por lo tanto, la dosis máxima oscila desde 5 mg/kg/min para adultos a 10-18 mg/kg/min para bebés y niños dependiendo de la edad y la masa total corporal.

4.3 Contraindicaciones

Glucosalina Mein se encuentra contraindicada en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Estados de hiperhidratación
- Edema general o cirrosis ascítica.
- Estados de hiperglucemia.
- Hiponatremia
- Hipocloremia
- Coma hiperosmolar
- Hiperlactacidemia
- En casos graves de insuficiencia cardíaca, hepática o renal
- La perfusión de soluciones de glucosa está contraindicada en las primeras 24 horas después de traumatismo craneal y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitorizada cuidadosamente durante episodios de hipertensión intracraneal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Es recomendable que la glucemia, los electrolitos séricos, el balance de agua y el equilibrio ácido-base se monitoricen de forma regular, ya que la administración frecuente y masiva de soluciones glucosalinicas puede ocasionar sobrecarga de fluido (hiperhidratación),

alteraciones del equilibrio ácido-base y depleciones iónicas importantes, incluyendo hipomagnesemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. En estos casos, será necesaria la administración de suplementos electrolíticos.

- Las sales de sodio deben administrarse con precaución a pacientes con hipertensión, fallo cardíaco, edema periférico o pulmonar, disfunción renal, preeclampsia u otras condiciones asociadas con la retención de sodio
- Debido a una función renal inmadura, prematuros y lactantes a término pueden retener un exceso de sodio. Por lo tanto en prematuros y lactantes a término, las perfusiones repetidas de cloruro de sodio solo se deben dar después de la determinación de los niveles de sodio séricos.
- La perfusión de soluciones de glucosa está contraindicada en las primeras 24 horas después de traumatismo craneal y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitorizada cuidadosamente durante episodios de hipertensión intracraneal.
- La administración de soluciones de glucosa puede producir hiperglucemia. En este caso se recomienda no utilizar esta solución después de ataques isquémicos agudos ya que la hiperglucemia se ha relacionado con un incremento en el daño isquémico cerebral y dificultad en la recuperación.
- Cuando se corrige la hipovolemia, debe tenerse precaución para no exceder la capacidad de oxidación de la glucosa del paciente con objeto de evitar la hiperglucemia. Por lo tanto no debe excederse la velocidad máxima de administración indicacada en la sección 4.2
- Para evitar la hipopotasemia producida durante perfusiones prolongadas con soluciones glucosalinas, se recomienda adicionar potasio a la solución, como medida de seguridad.
- La administración de soluciones que contienen glucosa puede ocasionar deficiencia de vitamina B1, especialmente en pacientes malnutridos.
- Las soluciones que contienen glucosa deben ser usadas con precaución en pacientes con diabetes mellitus. En este caso, las soluciones de glucosa pueden ser utilizadas siempre que haya sido instaurado el tratamiento adecuado (insulina). Asimismo, debe utilizarse con precaución en pacientes con la enfermedad de Addison o que presenten intolerancia a los carbohidratos.
- Debe evitarse la administración continuada de solución glucosalina en el mismo lugar de inyección debido al riesgo de sufrir tromboflebitis.
- La solución glucosalina deberá ser administrada con precaución en pacientes con alteraciones cardíacas, hepáticas y/o renales, especialmente si se usa en pacientes de edad avanzada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración intravenosa de soluciones que contienen glucosa en pacientes tratados con insulina o antidiabéticos orales (biguanidas, sulfonilureas), puede dar lugar a una reducción de la eficacia terapéutica de estos últimos (acción antagónica).

Asimismo, la administración intravenosa de solución glucosalina en pacientes tratados con corticosteroides sistémicos con actividad glucocorticoide (tipo cortisol), puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, debido a la acción hiperglucemiante

de estos últimos. En cuanto a los corticosteroides con acción mineralocorticoide, éstos deben ser administrados con precaución debido a su capacidad de retener agua y sodio.

Cuando la administración intravenosa de una solución que contiene glucosa coincide con una terapia con glucósidos digitálicos (digoxina), se puede producir un aumento de la actividad digitálica, existiendo el riesgo de desarrollar intoxicaciones por estos medicamentos. Ello es debido a la hipopotasemia que puede provocar la administración de glucosa, si no se añade potasio a la solución.

El cloruro sódico presenta interacción con el carbonato de litio cuya excreción renal es directamente proporcional a los niveles de sodio en el organismo. De esta manera, la administración de soluciones que contengan cloruro sódico puede acelerar la excreción renal del litio, dando lugar a una disminución de la acción terapéutica de éste.

Las soluciones con glucosa no deben administrarse a través del mismo equipo de perfusión que la sangre entera por el riesgo de que se produzca hemodiálisis y aglutinación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Siempre que la administración de solución glucosalina sea correcta y controlada, no cabe esperar reacciones adversas de la glucosa o del cloruro sódico en el embarazo o en la salud del feto o del recién nacido. Sin embargo, algunos estudios indican que la perfusión materna de grandes cantidades de soluciones que contienen glucosa en el momento del parto, especialmente en partos con complicaciones, puede conllevar hiperglucemia, hiperinsulinemia y acidosis fetal y, por consiguiente, puede ser perjudicial para el recién nacido. Hasta el momento, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes, por lo que se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Por otra parte, no existen evidencias que hagan pensar que Glucosalina Mein pueda provocar reacciones adversas durante el período de lactancia en el neonato. No obstante, se recomienda utilizar también con precaución durante este período.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe ningún indicio de que Glucosalina Mein, pueda afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Se pueden producir reacciones adversas asociadas con la técnica de administración, incluyendo fiebre, infección en el lugar de la inyección, reacción o dolor local, irritación venosa, trombosis venosa o flebitis extendiéndose desde el lugar de inyección, extravasación e hipervolemia.

Las reacciones adversas pueden estar asociadas a los medicamentos añadidos a la solución; la naturaleza de los medicamentos añadidos determinará la posibilidad de cualquier otro efecto indeseable.

En caso de reacciones adversas debe interrumpirse la perfusión.

4.9 Sobredosis

Si la administración de la solución glucosalina no se realiza de forma correcta y controlada, puede presentarse algún signo de sobredosificación (hiperhidratación, alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base).

La retención del exceso de sodio cuando hay una excreción defectuosa del sodio renal puede provocar un edema pulmonar y periférico. Raramente se produce hipernatremia después de dosis terapéuticas de cloruro sódico. El efecto más serio de la hipernatremia es la deshidratación del cerebro lo que causa somnolencia y confusión que progresa a convulsiones, coma, insuficiencia respiratoria y muerte. Otros síntomas incluyen sed, salivación y lagrimeo reducidos, fiebre, taquicardia, hipertensión, dolor de cabeza, vértigo, cansancio, irritabilidad y debilidad.

La administración excesiva de sales de cloruros puede producir una pérdida de bicarbonato con efecto acidificante.

En caso de sobredosificación accidental, se debe interrumpir el tratamiento y observar los síntomas y signos del paciente relacionados con la solución y/o el medicamento añadido administrado.

En caso de no cumplirse estos requisitos y de presentarse, por tanto, algún síntoma de intoxicación, se suspenderá la administración y se recurrirá al tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Este producto pertenece al grupo terapéutico: Soluciones intravenosas que afectan el balance electrolítico

- electrolitos con hidratos de carbono (Código ATC: B05B B02).

Glucosalina Mein es una solución acuosa de glucosa y cloruro sódico, estéril y exenta de endotoxinas bacterianas, que se administra por vía intravenosa.

La glucosa es un monosacárido fácilmente metabolizable que aporta al organismo 4,1 kilocalorías por gramo. Se trata del carbohidrato más utilizado por vía parenteral ya que es el más fisiológico y vital para el metabolismo neuronal.

Su administración por vía intravenosa en numerosos procesos patológicos disminuye las pérdidas corporales de nitrógeno y proteínas, promueve el depósito de glucógeno y disminuye o previene la cetosis.

El cloruro sódico es la principal sal implicada en la tonicidad del líquido extracelular. El sodio, esencial e insustituible, es el principal catión del líquido extracelular y el principal componente osmótico en el control de la volemia. El ión cloruro constituye el 60% de los aniones extracelulares. No obstante, dicho anión puede ser reemplazado por el ión bicarbonato, siempre disponible para el metabolismo celular en forma de dióxido de carbono.

Además de glucosa y electrolitos, la solución glucosalina aporta agua al organismo, tanto de manera directa como indirecta (cada gramo de glucosa oxidado genera 0,6 ml de agua). Este

aporte de agua disminuye la presión osmótica del plasma, lo que hace que ésta penetre en las células y, por consiguiente, se hidraten.

En el organismo, la administración de la solución glucosalina isotónica no producirá la deformación de las células sanguíneas, constituyendo un vehículo idóneo para la administración de numerosos medicamentos y electrolitos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Dada la administración intravenosa, no se producirá proceso de absorción.

La glucosa administrada sufrirá un primer proceso de transformación a través de la vía glucolítica o mecanismo de Embden-Meyerhof. En función de la presencia de oxígeno, podrá producirse una glucólisis aerobia, que dará lugar a la formación de piruvato o una glucólisis anaerobia, que conducirá a la obtención de lactato. Cuando se reanuda la oxigenación, la reacción química de formación de lactato se invierte y se vuelve a obtener piruvato, que puede volver a transformarse en glucosa (ciclo de Cori) o bien, ingresar en el ciclo de Krebs para liberar energía.

El piruvato resultante sufrirá una reacción de descarboxilación oxidativa transformándose en acetilcoenzima A y éste se oxidará completamente hasta dióxido de carbono y agua, con la consiguiente obtención de energía (ATP). Esta transformación tendrá lugar a través del ciclo de Krebs y de la cadena de transporte electrónico (fosforilación oxidativa).

La glucosa también puede oxidarse por el ciclo del fosfogluconato. Esta vía es un proceso cíclico en el que la glucosa es transformada también en dióxido de carbono e hidrógeno. Este último puede entrar a la vía de la fosforilación oxidativa para formar ATP o bien, con mayor frecuencia, combinarse con NADP⁺ como NADPH y utilizarse para la síntesis de grasas.

Cuando el aporte de glucosa es superior al que se puede utilizar, el exceso se almacena como glucógeno mediante el proceso de glucogénesis, principalmente en el hígado y en el músculo, o bien, se convierte en grasa, que será almacenada como una importante fuente calórica de reserva del organismo.

Dentro de los límites fisiológicos normales de glucemia, la glucosa no aparecerá en cantidades significativas en la orina ya que se producirá un proceso de reabsorción en los túbulos renales desde el filtrado glomerular mediante un mecanismo de transporte activo. En caso de valores de glucemia superiores a 170 mg/dl, se sobrepasará la capacidad de reabsorción tubular de la glucosa filtrada por el glomérulo y parte de ésta será excretada a través del riñón.

Los electrolitos sodio y cloruro se distribuyen principalmente en el líquido extracelular. En el líquido intracelular, en cambio, las concentraciones de sodio son bajas y las de cloruro, prácticamente inexistentes. El sodio se halla principalmente en el tejido óseo, constituyendo la principal reserva del mismo.

El agua aportada por las soluciones glucosales isotónicas se repartirá en los tres compartimientos líquidos del organismo: intracelular, intersticial e intravascular.

El dióxido de carbono resultante de la oxidación de la glucosa se eliminará en su mayor parte (90%) a través de los pulmones, mientras que el resto se eliminará por el riñón en forma de bicarbonato, que determinará el pH urinario y contribuirá de modo fundamental al mantenimiento del equilibrio ácido-base.

El ión sodio se eliminará principalmente a través del riñón (95%) y el resto, por la piel (sudoración) y el aparato digestivo. La excreción del ión cloruro discurre de forma paralela a la del sodio.

El agua, por su parte, será eliminada a través del riñón, la piel, los pulmones y el aparato digestivo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios preclínicos de seguridad con Glucosalina Mein. Sin embargo, la amplia experiencia clínica que se posee con relación al uso de este tipo de soluciones como aporte de calorías, electrolitos y fluido en el campo de la fluidoterapia a nivel mundial, indican que su uso es seguro, por tanto no se esperan efectos tóxicos bajo las condiciones de uso clínico.

La seguridad de los medicamentos añadidos debe ser considerada de forma aparte.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH) Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Se ha descrito que la solución glucosalina con un contenido en glucosa del 3,5% y cloruro sódico del 0,35% es incompatible con la mitomicina, debido al bajo pH de esta solución.

Asimismo, se han observado muestras de incompatibilidad para diferentes soluciones glucosalinicas isotónicas con: amoxicilina sódica, heparina sódica, imipenem-cilastatina sódica y meropenem. No obstante, estos medicamentos pueden ser compatibles con este tipo de soluciones dependiendo de distintos factores como la concentración del medicamento (heparina sódica) o bien, el tiempo que transcurre entre la disolución y la administración (amoxicilina sódica, imipenem-cilastatina sódica y meropenem).

Por otro lado, se han descrito muestras de incompatibilidad cuando algunos medicamentos son diluidos en soluciones que contienen glucosa, entre ellos: ampicilina sódica, lactato de amrinona, amoxicilina sódica/ácido clavulánico, interferón alfa-2b y clorhidrato de procainamida. Sin embargo, el lactato de amrinona o la amoxicilina sódica/ácido clavulánico, pueden inyectarse directamente en el punto de inyección mientras estas soluciones para perfusión se están administrando.

También se han descrito muestras de incompatibilidad cuando algunos medicamentos son diluidos en soluciones que contienen cloruro. Entre ellos, la amsacrina y el glucuronato de trimetrexato.

Consultar tablas de compatibilidades antes de adicionar medicamentos.

6.3 Periodo de validez

El período de validez es de 5 años.

Una vez abierto el envase, la solución debe utilizarse inmediatamente (ver sección 6.6)

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Glucosalina Mein se presenta en frascos de vidrio de las siguientes capacidades:

Frasco de 250 ml
Frasco de 500 ml
Frasco de 1000 ml

Se dispone también de envase clínico de las siguientes presentaciones:

12 frascos de 250 ml
12 frascos de 500 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Glucosalina Mein se administrará por perfusión.

El contenido de cada envase de Glucosalina Mein es para una sola perfusión. Debe desecharse la fracción no utilizada.

Debe inspeccionarse visualmente la solución para perfusión antes de su uso. La solución debe ser transparente, no contener precipitados y el envase debe estar intacto. No administrar en caso contrario.

Utilizar un procedimiento aséptico para administrar la solución y la adición de medicamentos si fuera necesario.

Antes de adicionar medicamentos a la solución o de administrar simultáneamente con otros medicamentos, se debe comprobar que no existen incompatibilidades.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España, S.A. Marina 16-18
08005-Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

43.845

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de Enero de 1967
Fecha de la última revalidación: 31 de Octubre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2008

ANEXO 3

Hoja de información al paciente y consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INCLUSIÓN EN PROTOCOLO DE ESTUDIO SOBRE: **“ENSAYO CLÍNICO PARA DEMOSTRAR LA EFICACIA DE SUERO ISOTÓNICO FRENTE A SUERO HIPOTÓNICO Y RELACIÓN CON LOS NIVELES DE SODIO PLASMÁTICO DURANTE EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA GENERAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS”**.

UNIDAD DE GESTIÓN DE CUIDADOS CRÍTICOS Y URGENCIAS

Nombre del médico que le informa: _____ Fecha:
__/__/__

Nombre del paciente: _____

¿QUÉ VAMOS A HACER?

Se le ha planteado que su hijo participe en un ensayo clínico que pretende saber qué tipo de suero es el más adecuado para evitar hiponatremia o descenso de la cantidad de sodio en sangre.

Los niños hospitalizados con un suero intravenoso presentan en ocasiones hiponatremia y aún no queda claro en los estudios publicados qué tipo de suero es el más adecuado para poder prevenir esta enfermedad.

Por tanto, en este estudio nos planteamos administrar dos tipos de suero diferentes a niños con edad, circunstancias y enfermedad similares con la intención de demostrar cuál es el que reporta más beneficios. Comprobando la evolución de cada paciente y estudiando una serie de parámetros pretendemos responder a la cuestión planteada: ¿Qué tipo de suero es el más adecuado para prevenir la hiponatremia en niños hospitalizados?

Si usted decide que su hijo tome parte en este estudio de investigación, se le asignará al azar (como tirar una moneda al aire) a uno de dos tipos de suero. Su hijo tendrá la misma posibilidad de ser asignado a cualquiera de los dos.

MEDICACIÓN DEL ESTUDIO

Su hijo tendrá las mismas probabilidades de recibir uno de los sueros que se utilizan

normalmente en el Servicio de urgencias de Pediatría:

- Suero glucosalino 1/3 (solución hipotónica) que contiene por 1.000 cc. 3,5 gr. de sodio y 35 gr. de glucosa (60 mEq/l de Na y Cl)
- Suero Glucosalino 5/0,9% (solución isotónica) que contiene por 1.000 cc. 9 gr. de sodio y 50 gr. de glucosa (154 mEq/l de Na y Cl).

¿QUÉ RIESGO TIENE?

Es importante saber que administrar un suero u otro no supone ningún riesgo para la salud del niño y que el resto del tratamiento que necesite se seguirá administrando con total normalidad.

Como a todos los niños a los que se les prescribe sueroterapia se hará un análisis en sangre y orina al ingreso y otro a las 12 horas para saber si hay que hacer algún cambio en la composición del suero que se está administrando, además de que pueda ser útil por otras razones.

Como a todos los niños a los que se les prescribe un suero se hará un análisis en sangre Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, pregúntenos. Le responderemos de un modo claro.

CONFIDENCIALIDAD

Se mantendrá la confidencialidad de todos los datos recogidos concernientes al estudio. Se cumplirá lo establecido en la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

La información recogida sobre usted se mantendrá por y bajo la supervisión del Promotor durante el tiempo que sea necesario. Todos sus datos se identificarán mediante un código y no aparecerán su nombre y datos personales en ninguno de los documentos relacionados con el estudio. En los resultados del estudio y en las publicaciones derivadas del mismo, no aparecerán nunca sus datos personales.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la

legislación vigente.

GARANTÍA FINANCIERA

En conformidad con la legislación vigente (Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 y Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004), los investigadores del estudio proveerán de un seguro/garantía financiera.

ACUERDO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Este formulario de consentimiento contiene información importante, de tal manera que usted pueda decidir si desea que su hijo participe en este estudio. Si lo desea puede consultar con su pediatra habitual o familiares antes de firmar el consentimiento. Si tiene alguna pregunta que permanezca sin contestar, por favor pregunte a su pediatra del estudio o a cualquier miembro del personal de este estudio antes de firmar este formulario.

Usted ha leído este consentimiento informado, este estudio se le ha explicado a su entera satisfacción y todas sus preguntas relativas a los sueros del estudio, los procedimientos, los posibles riesgos y molestias y efectos secundarios se le han contestado.

Si tiene alguna duda o pregunta con relación al estudio o a la enfermedad, puede ponerse en contacto con el Dr. _____ en el teléfono _____. Estando el personal sanitario dispuesto a contestarle todas sus dudas y preguntas antes, durante, y después del estudio.

Con esta información, usted de manera voluntaria está de acuerdo en que su hijo participe en este estudio.

Recibirá una copia de este formulario de consentimiento informado firmado.

DECLARO:

Que he sido informado por el médico de las ventajas e inconvenientes del “**ensayo clínico para demostrar la eficacia de suero isotónico frente a suero hipotónico y relación con los niveles de sodio plasmático durante el postoperatorio de cirugía general en pacientes pediátricos**” y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

He comprendido la información recibida y he podido formular las preguntas que he creído oportunas.

EN CONSECUENCIA, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE INCLUYA EN EL PRESENTE ESTUDIO

Fdo. Padre/Madre o responsable legal.

Firma

Fecha (dd/mm/aa)

Nombre del sujeto

Fdo. Médico pediatra

Firma

Fecha (dd/mm/aa)

Nombre

Fdo. Niño si \geq 12 años

Firma

Fecha (dd/mm/aa)

Nombre

ANEXO 4

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**CÓDIGO DEL PROTOCOLO: SU-
POST**

**“ENSAYO CLÍNICO PARA DEMOSTRAR
LA
EFICACIA DE SUERO ISOTÓNICO FRENTE
A SUERO HIPOTÓNICO Y RELACIÓN CON
LOS NIVELES DE SODIO PLASMÁTICO
DURANTE EL POSTOPERATORIO DE
CIRUGÍA GENERAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS”**

**UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE
PEDIATRÍA HOSPITAL INFANTIL
HH. UU. VIRGEN DEL
ROCÍO SEVILLA**

CÓDIGO DEL PACIENTE:

INSTRUCCIONES GENERALES PARA EL INVESTIGADOR

Cuando complete este CRD, por favor:

- ! Use bolígrafos de **tinta negra**.
- ! Asegúrese de que todo lo que escriba está **claro** y **legible**, preferiblemente en MAYÚSCULAS.
- ! Para corregir cualquier error, **tache** con una línea el ítem erróneo de forma que quede legible, y escriba al lado el dato correcto.
- ! Ponga sus **iniciales** o **firma** y **fecha** en todos los cambios que realice.
- ! **No** utilice **fluidos correctores**.
- ! Al escribir horas utilice siempre el **formato** de 24 horas (19:00 en lugar de 7 pm).
- ! Use el **formato** de la fecha indicado:

Fecha de nacimiento

1	2
D	D

F	E	B
M	M	M

2	0	1	1
A	A	A	A

Si un dato histórico o parte de éste es imposible de obtener, por favor, tache la casilla correspondiente.

Fecha de diagnóstico

/	
D	D

/	/	
M	M	M

1	9	9	7
A	A	A	A

Si es imposible obtener alguna información, por favor, indique la razón por la cual dicha información no está disponible.

- ! Señale con una palomita o **cruc** las casillas cerradas.

√

×

- ! Escriba en los campos abiertos.
- ! Cumplimentar los datos en los CRD **INMEDIATAMENTE**, tal y como se vayan generando.
- ! Incluir datos en la HISTORIA CLÍNICA, archivar en ella TODAS las analíticas y otros documentos fuente.

CALENDARIO DE VISITAS Y PROCEDIMIENTOS

PROCEDIMIENTOS	VISITAS					
	Visita selección V0	Visita 1 (ingreso en UCIP)	Visita 2 (8 horas del ingreso en UCIP)	Visita 3* (24 horas del ingreso en UCIP)	Visita 4* (48 horas del ingreso en UCIP)	Visita final (alta UCIP)
Criterios de inclusión/exclusión	X					
Consentimiento informado	X					
Randomización	X					
Datos demográficos y medidas antropométricas	X					
Historia clínica	X					
Analítica sanguínea		X	X	X	X	X [†]
Analítica urinaria		X	X	X	X	X [†]
Medicación del estudio		X	X	X	X	
Datos quirúrgicos y perioperatorios		X				
Exploración Física		X	X	X	X	X
Constantes vitales		X	X	X	X	
Hoja de finalización						X
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X
Acontecimientos Adversos	X	X	X	X	X	X

* Las visitas 3 y 4 se realizarán siempre y cuando el paciente continúe en la Unidad.

† Estas pruebas analíticas (sanguínea y urinaria) de la visita final se realizarán siempre que hayan transcurrido 6 horas o más desde la última determinación.

BRAZO A: Suero Isotónico

Número de los sujetos seleccionados (107) por orden de llegada:

001	002	004	005	006	007	008	009	010	011	013	014	015	018
023	025	026	027	028	029	030	031	038	040	041	042	044	045
046	058	059	060	064	073	075	076	081	083	087	088	089	090
091	094	095	097	100	102	104	106	107	110	112	113	114	116
117	118	119	120	122	123	124	125	126	127	128	129	132	136
137	139	141	147	150	151	153	158	159	161	163	165	168	172
175	176	179	181	184	185	187	188	189	190	192	193	194	196
198	201	203	205	207	208	209	213	214					

BRAZO B: Suero Hipotónico

Número de los sujetos seleccionados (107) por orden de llegada:

003	012	016	017	019	020	021	022	024	032	033	034	035	036
037	039	043	047	048	049	050	051	052	053	054	055	056	057
061	062	063	065	066	067	068	069	070	071	072	074	077	078
079	080	082	084	085	086	092	093	096	098	099	101	103	105
108	109	111	115	121	130	131	133	134	135	138	140	142	143
144	145	146	148	149	152	154	155	156	157	160	162	164	166
167	169	170	171	173	174	177	178	180	182	183	186	191	195
197	199	200	202	204	206	210	211	212					

VISITA DE SELECCIÓN (V0)

FECHA DE LA VISITA

D D M M M A A A A

ANÁLISIS DE SANGRE PRESELECCIÓN

Nº de petición:

Fecha analítica - -

Calcio , mg/dl

Creatinina , mg/dl

Glucosa mg/dl

Potasio , mEq/l

Sodio mEq/l

Urea mg/dl

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Marque SÍ o NO. (Si marca NO en cualquier respuesta, el paciente no podrá participar en este estudio)

	SÍ	NO
Pacientes pediátricos de ambos sexos con edad comprendida entre los 6 meses y los 14 años.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Masa corporal superior a 6 kg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Encontrarse en el postoperatorio inmediato de cirugía general a los que se les haya pautado dieta absoluta durante al menos 6 horas tras intervención quirúrgica.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nivel de sodio plasmático entre 130 y 150 mEq/l antes de empezar el estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes cuyos progenitores o tutor legal presten su conformidad a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. Si el paciente es mayor de 12 años, además, debe firmar el asentimiento de su participación en el ensayo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Marque SÍ o NO. (Si marca SÍ en cualquier respuesta, el paciente no podrá participar en este estudio)

	SÍ	NO
Ausencia de consentimiento para participar en el estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que hayan presentado hipotensión importante durante la cirugía y/o ingreso en UCI-P.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anomalías de secreción de hormona antidiurética (ADH): incluyendo diabetes insípida nefrogénica, enfermedad hipotálamica o hipofisaria, enfermedad renal y enfermedad pulmonar aguda o crónica que produzcan alteración de secreción de ADH.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Postoperatorio de cirugía cardiovascular o postoperatorio que conlleven anomalías de secreción de ADH y/o Síndrome pierde sal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cualquier anomalía clínica o de laboratorio que a juicio del investigador limite la participación en el proyecto.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE RETIRADA

Si, durante la participación del paciente en el estudio, se cumpliera alguno de los siguientes, el paciente debe ser retirado del estudio:

	SÍ	NO
Hiponatremia/hipernatremia severa en alguna muestra sanguínea durante el estudio que a juicio del equipo investigador ponga en peligro la salud del paciente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cualquier circunstancia que obligue a cambio de pauta de tratamiento o corrección inmediata de la salinidad del suero utilizado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El paciente/tutor legal retire su consentimiento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Decisión del investigador en beneficio del paciente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ENSAYO SU-POST	CÓDIGO DE PACIENTE			Página 4

INCLUSIÓN DEL PACIENTE

Asegúrese de lo siguiente:

1. El paciente ha cumplido todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.
2. Los progenitores/tutor legal del sujeto de la investigación han sido informados oralmente y por escrito sobre los objetivos, métodos y riesgos potenciales de la investigación clínica y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

Señale el brazo o grupo de tratamiento al que ha sido asignado el paciente atendiendo a los bloques que aparecen en la página 1 de este cuaderno:

BRAZO A: Suero glucosalino 5/0,9% (solución isotónica) que contiene por 1.000 cc. 9 gr. de sodio y 50 gr. de glucosa (154 mEq/l de Na y Cl).

BRAZO B: Suero glucosalino 1/3 (solución hipotónica) que contiene por 1.000 cc. 3,5 gr. de sodio y 35 gr. de glucosa (60 mEq/l de Na y Cl)

DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de nacimiento

D	D

M	M	M

A	A	A	A

Grupo de edad: Lactante o párvulo (6-23 meses)

Niño/a (2-8 años)

Adolescente (9-14 años)

Género Masculino Femenino

Peso , Kg.

HISTORIA MÉDICA

Tipo de patología motivo de la intervención quirúrgica:

<input type="checkbox"/>	_____	—
<input type="checkbox"/>	_____	—

Otras patologías o síntomas destacables:

_____	—
_____	—

ENSAYO SU-POST	CÓDIGO DE PACIENTE		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			Página 5

VISITA 1 (al ingreso en UCIP)

FECHA DE LA VISITA **HORA** :
D D M M M A A A A H H M M

MEDICACIÓN DEL ESTUDIO

La pauta de fluidoterapia será calculada en función del peso corporal siguiendo la regla de Holliday:

- De 0 a 10 kg de peso corporal: 100 ml/kg/24 h
- De 10 a 20 kg de peso corporal: 1000 ml + 50 ml/kg/24 h para el peso superior a 10 kg
- > 20 kg de peso corporal: 1500 ml + 20 ml/kg/24 h para el peso superior a 20 kg.

Ejemplo: Niño de 25 kg. de peso : Primeros 10 kg. = 1.000 cc.
Segundos 10 kg. = 500 cc.
Resto (5kg) = 100 cc.
Total 1.600 cc. en 24 horas. La velocidad de perfusión será hasta 5 ml por kilogramo de peso corporal por hora.

¿Se ha comenzado a administrar correctamente el tratamiento del estudio atendiendo al brazo al que estaba asignado el paciente?

Si

No

En caso positivo, **anotar pauta actual de fluidoterapia**

--	--	--	--	--	--	--	--

 cc./día

En caso negativo, indicar el motivo de la interrupción o no administración y completar la hoja de finalización en la página 19.

Motivo: _____

ANÁLISIS DE SANGRE

Nº de petición:									
Calcio									
	,								
									mg/dl
Creatinina									
	,								
									mg/dl
Glucosa									
									mg/dl
Potasio									
	,								
									mEq/l
Sodio									
									mEq/l
Urea									
									mg/dl
Cloro									
									mEq/l
Osmolaridad									
	,								
									mOsm/kg
Ácido láctico									
	,								
									mmol/l
Bicarbonato									
	,								
									mmol/l
Calcio iónico									
	,								
									mmol/l

ANÁLISIS DE ORINA

Nº de petición: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Creatinina mg/dl Osmolaridad mOsm/kg
 Sodio mEq/l Urea (si disponible) , | | mg/dl
 Potasio mEq/l

DATOS QUIRÚRGICOS Y PERIOPERATORIOS

Intervención quirúrgica realizada: _____

Duración de la intervención: minutos

Tipo de líquidos infundidos en quirófano

Isotónico
 Hipotónico
 Otro Especificar: _____

Volumen total de líquidos: | | | | | | c. c.

SIGNOS VITALES

Presión Arterial Sistólica mmHg
 Presión Arterial Diastólica mmHg
 Frecuencia cardiaca SPM
 Frecuencia respiratoria RPM
 Saturación transcutánea de oxígeno (SaTcO₂) %

EXPLORACIÓN FÍSICA

Estado general

- Bueno
- Aceptable
- Afectación del estado general

Coloración cutáneo-mucosas

- Bien coloreada
- Pálida
- Otra, especificar: _____

Hidratación

- Buena
- Deshidratación Ligera (<5%)
- Deshidratación Moderada (5-10%)
- Deshidratación Severa (>10%)

MEDICACIÓN CONCOMITANTE Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Anotar la medicación habitual o de interés que tome el paciente en el apartado de **MEDICACIÓN CONCOMITANTE** en la página 16.

¿Ha sufrido el paciente algún episodio indeseable o acontecimiento adverso distinto al que motiva la intervención quirúrgica?

Sí No

En caso afirmativo, anotar el episodio en el apartado de **ACONTECIMIENTOS ADVERSO** en la página 18.

¿Se ha producido una reacción adversa grave?

Sí No

¿Es una reacción adversa inesperada (no consta en la ficha técnica)?

Sí No

Si cumple las dos condiciones, completar anexo 4 del protocolo y comunicar en 24 horas desde su conocimiento al CAIBER (313414/955013414)

VISITA 2

(a las 8 horas del ingreso en UCIP)

FECHA DE LA VISITA HORA :
D D M M M A A A A H H M M

MEDICACIÓN DEL ESTUDIO

Cantidad total de suero utilizado desde el comienzo del tratamiento: C.C.

¿Se ha interrumpido el tratamiento del estudio?
Sí No

En caso positivo, indicar el motivo de la interrupción y completar la hoja de finalización en la página 19.

Motivo: _____

ANÁLISIS DE SANGRE

Nº de petición:

Calcio , mg/dl Cloro mEq/l

Creatinina , mg/dl Osmolaridad , mOsm/kg

Glucosa mg/dl Ácido láctico , mmol/l

Potasio , mEq/l Bicarbonato , mmol/l

Sodio mEq/l Calcio iónico , mmol/l

Urea mg/dl

ANÁLISIS DE ORINA

Nº de petición:

Creatinina mg/dl Osmolaridad mOsm/kg

Sodio mEq/l Urea (si disponible) , mg/dl

Potasio mEq/l

SIGNOS VITALES

Presión Arterial Sistólica mmHg
Presión Arterial Diastólica mmHg
Frecuencia cardiaca SPM
Frecuencia respiratoria RPM
Diuresis ml/kg/h
Saturación transcutánea de oxígeno (SaTcO₂) %

EXPLORACIÓN FÍSICA

Estado general Bueno
 Aceptable
 Afectación del estado general

Coloración cutáneo-mucosas Bien coloreada
 Pálida
 Otra, especificar: _____

Hidratación Buena
 Deshidratación Ligera (<5%)
 Deshidratación Moderada (5-10%)
 Deshidratación Severa (>10%)

MEDICACIÓN CONCOMITANTE Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Anotar los cambios producidos en la medicación administrada al paciente en el apartado de **MEDICACIÓN CONCOMITANTE** en la página 16.

¿Ha sufrido el paciente algún episodio indeseable o acontecimiento adverso?

Sí No

En caso afirmativo, anotar el episodio en el apartado de **ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

¿Se ha producido una reacción adversa grave?

Sí No

¿Es una reacción adversa inesperada

(no consta en la ficha técnica)? Si cumple las dos condiciones, completar anexo 4 Sí No

VISITA 3

(a las **24 horas** del ingreso en UCIP, si el paciente sigue en la Unidad)

FECHA DE LA VISITA HORA :

D D M M M A A A A H H M M

MEDICACIÓN DEL ESTUDIO

¿Ha iniciado el paciente tolerancia oral?

Sí No

Cantidad total de suero utilizado desde el comienzo del tratamiento: cc.

¿Se ha interrumpido el tratamiento del estudio?

Sí No

En caso positivo, indicar el motivo de la interrupción y completar la hoja de finalización en la página 19.

Motivo: _____

ANÁLISIS DE SANGRE

Nº de petición:

Calcio , mg/dl Cloro mEq/l

Creatinina , mg/dl Osmolaridad , mOsm/kg

Glucosa mg/dl Ácido láctico , mmol/l

Potasio , mEq/l Bicarbonato , mmol/l

Sodio mEq/l Calcio iónico , mmol/l

Urea mg/dl

ANÁLISIS DE ORINA

Nº de petición: _____

Creatinina mg/dl Osmolaridad mOsm/kg

Sodio mEq/l Urea (si disponible) mg/dl

Potasio mEq/l

SIGNOS VITALES

Presión Arterial Sistólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mmHg
Presión Arterial Diastólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mmHg
Frecuencia cardiaca	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	SPM
Frecuencia respiratoria	<input type="text"/>	<input type="text"/>		RPM
Diuresis	<input type="text"/>	<input type="text"/>		ml/kg/h
Saturación transcutánea de oxígeno (SaTcO₂)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%

EXPLORACIÓN FÍSICA

Estado general	<input type="checkbox"/> Bueno
	<input type="checkbox"/> Aceptable
	<input type="checkbox"/> Afectación del estado general
Coloración cutáneo-mucosas	<input type="checkbox"/> Bien coloreada
	<input type="checkbox"/> Pálida
	<input type="checkbox"/> Otra, especificar: _____
Hidratación	<input type="checkbox"/> Buena _____
	<input type="checkbox"/> Deshidratación Ligera (<5%)
	<input type="checkbox"/> Deshidratación Moderada (5-10%)
	<input type="checkbox"/> Deshidratación Severa (>10%)

MEDICACIÓN CONCOMITANTE Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Anotar los cambios producidos en la medicación administrada al paciente en el apartado de **MEDICACIÓN CONCOMITANTE** en la página 16.

¿Ha sufrido el paciente algún episodio indeseable o acontecimiento adverso? Sí No

En caso afirmativo, anotar el episodio en el apartado de **ACONTECIMIENTOS ADVERSOS** en la página 18.

¿Se ha producido una reacción adversa grave? Sí No

¿Es una reacción adversa inesperada? Sí No
(no consta en la ficha técnica)

VISITA 4

(a las **48 horas** del ingreso en UCIP, si el paciente sigue en la Unidad)

FECHA DE LA VISITA HORA :

D D M M M A A A A H H M M

MEDICACIÓN DEL ESTUDIO

¿Ha iniciado el paciente tolera Sí No

Cantidad total de suero utilizado desde el comienzo del tratamiento: cc.

¿Se ha interrumpido el tratamiento del estudio? Sí No

En caso positivo, indicar el motivo de la interrupción y completar la hoja de finalización en la página 19.

Motivo: _____

ANÁLISIS DE SANGRE

Nº de petición:

Calcio , mg/dl Cloro mEq/l

Creatinina , mg/dl Osmolaridad , mOsm/kg

Glucosa mg/dl Ácido láctico , mmol/l

Potasio , mEq/l Bicarbonato , mmol/l

Sodio mEq/l Calcio iónico , mmol/l

Urea mg/dl

ANÁLISIS DE ORINA

Nº de petición:

Creatinina mg/dl Osmolaridad mOsm/kg

Sodio mEq/l Urea (si disponible) , mg/dl

Potasio mEq/l

SIGNOS VITALES

Presión Arterial Sistólica mmHg
Presión Arterial Diastólica mmHg
Frecuencia cardiaca SPM
Frecuencia respiratoria RPM
Diuresis ml/kg/h
Saturación transcutánea de oxígeno (SaTcO₂) %

EXPLORACIÓN FÍSICA

Estado general Bueno
 Aceptable
 Afectación del estado general

Coloración cutáneo-mucosas Bien coloreada
 Pálida
 Otra, especificar: _____

Hidratación Buena
 Deshidratación Ligera (<5%)
 Deshidratación Moderada (5-10%)
 Deshidratación Severa (>10%)

MEDICACIÓN CONCOMITANTE Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Anotar los cambios producidos en la medicación administrada al paciente en el apartado de **MEDICACIÓN CONCOMITANTE** en la página 16.

¿Ha sufrido el paciente algún episodio indeseable o acontecimiento adverso? Sí No

En caso afirmativo, anotar el episodio en el apartado de **ACONTECIMIENTOS ADVERSOS** en la página 18.

¿Se ha producido una reacción adversa grave? Sí No

¿Es una reacción adversa inesperada (no consta en la ficha técnica)? Sí No

VISITA FINAL (al alta de UCIP)

FECHA DE LA VISITA **HORA** :
D D M M M A A A A H H M M

MEDICACIÓN DEL ESTUDIO

Cantidad total de suero utilizado desde el comienzo del tratamiento: CC

¿Se ha interrumpido el tratamiento? Sí No

En caso positivo, indicar el motivo de la interrupción y completar la hoja de finalización en la página 19.

Motivo: _____

ANÁLISIS DE SANGRE*

Nº de petición:

Calcio , mg/dl

Cloro mEq/l

Creatinina , mg/dl

Osmolaridad , mOsm/kg

Glucosa mg/dl

Ácido láctico , mmol/l

Potasio , mEq/l

Bicarbonato , mmol/l

Sodio mEq/l

Calcio iónico , mmol/l

Urea mg/dl

ANÁLISIS DE ORINA*

Nº de petición:

Creatinina mg/dl

Osmolaridad mOsm/kg

Sodio mEq/l

Urea (si disponible) , mg/dl

Potasio mEq/l

** Estas pruebas analíticas (sanguínea y urinaria) de la visita final se realizarán siempre que hayan transcurrido 6 horas o más desde la última determinación.*

SIGNOS VITALES

Presión Arterial Sistólica mmHg
Presión Arterial Diastólica mmHg
Frecuencia cardiaca SPM
Frecuencia respiratoria RPM
Diuresis ml/kg/h
Saturación transcutánea de oxígeno (SaTcO₂) %

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso del paciente , Kg.

Estado general Bueno
 Aceptable
 Afectación del estado general

Coloración cutáneo-mucosas Bien coloreada
 Pálida
 Otra, especificar: _____

Hidratación Buena
 Deshidratación Ligera (<5%)
 Deshidratación Moderada (5-10%)
 Deshidratación Severa (>10%)

MEDICACIÓN CONCOMITANTE Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Finalizar el apartado de **MEDICACIÓN CONCOMITANTE** en la página 16, incluyendo fecha de fin o las medicaciones que continúan cuando el paciente finaliza el estudio.

¿Ha sufrido el paciente algún episodio indeseable o acontecimiento adverso?

Sí No

En caso afirmativo, anotar el episodio en el apartado de **ACONTECIMIENTOS ADVERSOS** en la página 18.

¿Se ha producido una reacción adversa grave?

Sí No

Sí No

¿Es una reacción adversa inesperada
(no consta en la ficha técnica)?

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Medicación	Vía*	Dosis	Frecuencia†	Diluida en suero del	Cantidad de líquido aportado	Cantidad de sodio	Fecha de inicio	Fecha de fin	¿Continúa?	
							/ /20	/ /20		
				Sí No			/ /20	/ /20	Sí No	
							/ /20	/ /20		
				Sí No			/ /20	/ /20	Sí No	
							/ /20	/ /20		
				Sí No			/ /20	/ /20	Sí No	
							/ /20	/ /20		
				Sí No			/ /20	/ /20	Sí No	
							/ /20	/ /20		
				Sí No			/ /20	/ /20	Sí No	
							/ /20	/ /20		
				Sí No			/ /20	/ /20	Sí No	
							/ /20	/ /20		
				Sí No			/ /20	/ /20	Sí No	

*Vía de administración: 1=Oral, 2=Subcutánea, 3=Intramuscular, 4=Intravenosa, 5=Rectal, 6=Tópica, 7=Inhalada, 8=Transdérmica, 9=Nasal, 10=epidural

† Frecuencia: p= perfusión; du = dosis única, qd=1 vez al día, bid=2 veces al día, tid=3 veces al día, qid= 4 veces al día, q4h= más de 4 veces al día, q6h= más de 6 veces al día. tiwk= semanal. prn= a demanda. qod= todos los días. hs=al acostarse.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE II

Medicación	Vía*	Dosis	Frecuencia†	Diluida en suero del		Cantidad de líquido aportado	Cantidad de sodio	Fecha de inicio	Fecha de fin	¿Continúa?	
				Sí	No					Sí	No
								/ /20	/ /20		
				Sí	No			/ /20	/ /20	Sí	No
								/ /20	/ /20		
				Sí	No			/ /20	/ /20	Sí	No
								/ /20	/ /20		
				Sí	No			/ /20	/ /20	Sí	No
								/ /20	/ /20		
				Sí	No			/ /20	/ /20	Sí	No
								/ /20	/ /20		
				Sí	No			/ /20	/ /20	Sí	No
								/ /20	/ /20		
				Sí	No			/ /20	/ /20	Sí	No
								/ /20	/ /20		
				Sí	No			/ /20	/ /20	Sí	No

*Vía de administración: 1=Oral, 2=Subcutánea, 3=Intramuscular, 4=Intravenosa, 5=Rectal, 6=Tópica, 7=Inhalada, 8=Transdérmica, 9=Nasal, 10=epidural
† Frecuencia: p= perfusión; du= dosis única, qd=1 vez al día, bid=2 veces al día, tid=3 veces al día, qid= 4 veces al día, q4h= más de 4 veces al día, q6h= más de 6 veces al día. tiwk= semanal. prn= a demanda. qod= todos los días. hs=al acostarse.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Episodio	Fecha de inicio	Fecha de fin	¿Con		¿Es		Fecha en la que				I	F	R	T	D	M
o			ti		AA		se considera									
1.																
	D D M M M A A	D D M M M A A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A			
2.																
	D D M M M A A	D D M M M A A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A			
3.																
	D D M M M A A	D D M M M A A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A			
4.																
	D D M M M A A	D D M M M A A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A			
5.																
	D D M M M A A	D D M M M A A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A			
6.																
	D D M M M A A	D D M M M A A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A			
7.																
	D D M M M A A	D D M M M A A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A			
8.																
	D D M M M A A	D D M M M A A	Sí	No	Sí	No	D	D	M	M	M	A	A			

I: Valoración de la intensidad: 1. Leve, 2. Moderado, 3. Intenso

F: Frecuencia: 1. Una vez, 2. Varias veces, 3. Persistente

R: Causalidad con el tratamiento del estudio: 1. Definitiva, 2. Probable, 3. Posible, 4. Remota, 5. No relacionado.

T: Acción tomada con el tratamiento: 0. Ninguna, 1. Ajuste de dosis, 2. Retraso de la infusión, 3. Interrupción temporal, 4. Interrupción y reducción de dosis, 5. Suspensión permanente.

D: Desenlace: 1: Resuelto sin secuelas, 2. Resuelto con secuelas, 3. No resuelto, 4. Muerte

M: Requiere medicación concomitante: 0. No, 1. Sí

HOJA DE FINALIZACIÓN

FECHA DE LA VISITA HORA :

D D M M M A A A A H H M M

¿Ha completado el paciente el estudio? Sí No

En caso negativo elegir, entre los siguientes, el motivo de discontinuación:

- Pérdida de seguimiento
- Acontecimiento adverso
- Falta de eficacia
- Decisión de los progenitores de rehusar el consentimiento
- Incumplimiento del protocolo
- Otros, especificar: _____

CIERRE DE DATOS DEL ESTUDIO. DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Yo, _____

como investigador de este estudio,

DECLARO

que el tratamiento del paciente se ha realizado bajo mi supervisión según el protocolo. Las afirmaciones y datos de este cuaderno de recogida de datos son correctos, completos y se corresponden con los documentos fuente del sujeto en función de mi conocimiento.

Firma:

ANEXO 5



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

DICTAMEN DEL COMITÉ LOCAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

FRANCISCO JAVIER BAUTISTA PALOMA, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ LOCAL DE ENSAYOS CLINICOS DE H.U. VIRGEN DEL ROCÍO

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado a propuesta del promotor la **Dra. Dña. Mercedes Loscertales Abril** de la U.G.C. de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas del H.U. Virgen del Rocío, el Ensayo Clínico Código de protocolo del Promotor **SU-POST** titulado:

Ensayo clínico de la eficacia de suero hipotónico versus isotónico y relación con los niveles de sodio plasmático durante el postoperatorio de cirugía general en niños.
Protocolo y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1.1 de fecha 17 de diciembre de 2010.

Considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité Local de Ensayos Clínicos, acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el centro y por el investigador principal que se relaciona a continuación:

Centro de Desarrollo	Investigador Principal
H.U. Virgen del Rocío	Mercedes Loscertales Abril



Lo que firmo en **Sevilla**, a **veintiseis de enero de dos mil once**

Hospital Universitario VIRGEN DEL ROCIO
 AVDA. MANUEL SIJROT S/N - 41013 - SEVILLA