

ARTÍCULOS DEL CONO SUR - ARGENTINA⁽¹⁾

Ensayo clínico aleatorizado sobre la administración de una solución de mantenimiento intravenosa hipotónica comparada contra una isotónica en pacientes pediátricos críticos

Hypotonic versus isotonic maintenance fluids in critically ill pediatric patients: a randomized control trial

Dr. Facundo A. Jorro Barón^a, Dra. Claudia N. Meregalli^a, Dra. Valeria A. Rombolá^a,
Dra. Cecilia Bolasell^a, Farm. Vilma E. Pigliapoco^b, Farm. Silvia E. Bartoletti^b y
Dr. Gustavo E. Debaisi^a

Resumen

Introducción. Las soluciones hipotónicas se han vinculado a la producción de hiponatremia iatrogénica.

Objetivos. Evaluar las variaciones en el sodio sérico (NaS) tras la administración de una solución de mantenimiento intravenosa isotónica (NaCl al 0,9% en dextrosa al 5%) en comparación con una solución de mantenimiento hipotónica (NaCl al 0,45% en dextrosa al 5%).

Material y métodos. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado. Se enrolaron pacientes pediátricos con una estadía esperada en la unidad de cuidados intensivos mayor de 24 horas, NaS normal y líquidos intravenosos > 80% de los líquidos totales de mantenimiento.

La concentración sérica de Na se midió antes de colocar la solución de mantenimiento y al reducir la administración de ésta a < 80% del total del aporte.

Resultados. Se incorporaron 63 pacientes, que fueron asignados en forma aleatoria a recibir una solución de mantenimiento hipotónica (n= 32) o isotónica (n= 31). Las características basales fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias con respecto a la cantidad de solución administrada (grupo hipotónico 865 ± 853 ml; grupo isotónico 778 ± 649 ml, p= 0,654) o el tiempo de infusión (grupo hipotónico: 24 ± 10,8 horas; grupo isotónico: 27,6 ± 12,8 horas, p= 0,231). Se encontró una diferencia en el NaS luego de la administración de las soluciones de mantenimiento (grupo hipotónico: 137,8 ± 4,3 mmol/L; grupo isotónico: 140,0 ± 4,1 mmol/L, p=

Abstract

Introduction: Hypotonic fluids have been associated with the development of iatrogenic hyponatremia.

Objectives. To assess variations in serum sodium (sNa) following the intravenous administration of isotonic maintenance fluids (0.9% NaCl/5% dextrose) compared to hypotonic maintenance fluids (0.45% NaCl/5% dextrose).

Material and Methods. Randomized, controlled, double-blind clinical trial. Pediatric patients with an expected length of stay in the intensive care unit of more than 24 hours were enrolled, with normal serum Na, and IV fluids >80% of total maintenance fluids. Serum Na level was measured before administering maintenance fluids and when reducing the administration to <80% of total fluids.

Results. The study included 63 patients who were randomly assigned to receive hypotonic (n= 32) or isotonic (n= 31) maintenance fluids. Baseline characteristics were similar in both groups. There were no differences in terms of volume of fluid administered (hypotonic group: 865 ± 853 mL; isotonic group: 778 ± 649 mL; p=0.654) or infusion duration (hypotonic group: 24 ± 10.8 hours; isotonic group: 27.6 ± 12.8 hours; p= 0.231). A difference was found in the serum Na following the administration of maintenance fluids (hypotonic group: 137.8 ± 4.3 mmol/L; isotonic group: 140.0 ± 4.1 mmol/L, p= 0.04). None of these two maintenance fluids increased the risk

a. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

b. Unidad de Farmacia. Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde"

Correspondencia: Dr. Facundo Jorro Barón: jorrobax@yahoo.com.ar

(1) Artículo original de Argentina, publicado en Archivos Argentinos de Pediatría 2013; 111: 281-7 y que fue seleccionado para su reproducción en la XIX Reunión de Editores de Revistas Pediátricas del Cono Sur, Bolivia 2015.

0,04). Ninguna de las dos soluciones de mantenimiento aumentó el riesgo de hiponatremia ($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$) o de hipernatremia ($\text{Na} > 145 \text{ mmol/L}$).

Conclusiones. Ambas soluciones de mantenimiento, en 24 horas de infusión, no aumentaron el riesgo de producir hiponatremia iatrogénica.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2015; 54 (2) 81-8: soluciones intravenosas, hipotónica, isotónica, ensayo clínico.

Introducción

Las soluciones de mantenimiento (SM) son necesarias para garantizar el suministro de agua y electrolitos en los pacientes que no pueden tomar líquidos por vía oral. La composición óptima de esas soluciones en los pacientes pediátricos sigue siendo desconocida.

En 1956, Holliday y Segar¹ sugirieron que los electrolitos por vía intravenosa utilizados en las SM podrían ser similares a los contenidos en la leche materna ($\text{ClNa} 10\text{-}30 \text{ mmol/L}$). La utilización de SM hipotónicas en los niños sanos no debería asociarse a ningún riesgo, pero puede tener consecuencias perjudiciales en los niños enfermos que tienen una capacidad limitada para excretar agua libre.

Desde la década de 1980, numerosas publicaciones describieron la aparición de morbilidad neurológica grave y muerte secundaria a la producción de hiponatremia iatrogénica.²⁻⁴ A pesar de la calidad y cantidad de las infusiones dadas, la concentración de sodio sérico (NaS) por lo general se mantiene dentro de los límites normales ($135\text{-}145 \text{ mmol/L}$). La homeostasis del agua y el sodio es sostenida por el riñón a través de la excreción de agua libre. Se describieron numerosos estímulos para la secreción de la hormona antidiurética; muchos de ellos son frecuentes en los pacientes críticamente enfermos, como las infecciones de las vías respiratoria y digestiva, el dolor, las náuseas, el uso de opiáceos y el período posquirúrgico.⁵⁻⁷ Por lo tanto, las SM hipotónicas que contienen grandes cantidades de agua libre podrían inducir hiponatremia iatrogénica en estos pacientes. Debido a un aumento en el informe de

of hyponatremia ($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$) or hypernatremia ($\text{Na} > 145 \text{ mmol/L}$).

Conclusions. Neither hypotonic nor isotonic maintenance fluids increased the risk of developing iatrogenic hyponatremia with the 24 hour infusion.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2015; 55 (2) 81-8: IV fluids, hypotonic, isotonic, clinical trial.

casos de hiponatremia iatrogénica relacionados con lesiones cerebrales permanentes y muerte encefálica, numerosos autores recomiendan actualmente el uso de soluciones isotónicas como SM para los pacientes pediátricos.⁸⁻¹¹ A pesar de la evidencia creciente de que las soluciones hipotónicas aumentan el riesgo de hiponatremia, hay pocos ensayos clínicos prospectivos que lo confirmen en los pacientes pediátricos.⁸ En nuestro país aún se utilizan en algunos centros SM que contienen NaCl al 0,18% a 0,3% ($30 \text{ a } 45 \text{ mmol/L}$) en dextrosa al 5%, sin controles de NaS, tanto al inicio como durante la infusión de las soluciones.¹²

El objetivo principal de este ensayo clínico fue evaluar la diferencia en la NaS con la administración de dos SM de distinta tonicidad, SM isotónica (SMI) (ClNa al 0,9% en dextrosa al 5%) y SM hipotónica (SMH) (ClNa al 0,45% en dextrosa al 5%) por menos de 48 horas después del ingreso en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Material y métodos

Protocolo

Se realizó un estudio prospectivo, controlado, aleatorizado y doble ciego en la UCIP del Hospital General de Niños “Pedro de Elizalde” (HGNPE), entre el 1 de febrero y el 31 de octubre de 2011. Fueron elegibles los niños en edades comprendidas entre 1 mes y 18 años, con una estadía esperada en la UCIP > 24 horas, con NaS normal ($135\text{-}145 \text{ mmol/L}$) medido al ingresar en la UCIP o después de la reanimación con líquidos intravenosos y la exigencia de

> 80% de la administración total de líquidos de mantenimiento por vía intravenosa. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal previa (creatinina sérica >1 mg/dl en los niños ≤ 3 años y creatinina sérica >1,5 mg/dl en los niños >3 años), insuficiencia hepática con ascitis e hipertensión portal, insuficiencia suprarrenal, síndrome nefrótico o nefrítico, enfermedad de Kawasaki, anemia drepanocítica, diabetes insípida, enfermedad metabólica congénita, glucosa en plasma >200 mg/dl; los pacientes con requerimientos de nutrición parenteral total o hiperhidratación (pacientes con tratamiento oncológico o riesgo de lisis tumoral) y los readmitidos en la UCIP. Los pacientes en los que no se obtuvo una segunda muestra de NaS quedaron excluidos del estudio.

Los niños, después de que los padres dieron su consentimiento informado, fueron asignados en forma aleatoria en dos grupos: el grupo hipotónico (SMH), que recibió la SM con una concentración de sodio de 77 mmol/L, y el grupo isotónico (SMI), que recibió la SM con una concentración de sodio de 154 mmol/L.

La adición de potasio hasta 20 mmol/L en las SM de ambos grupos la decidió el médico tratante. Las concentraciones de glucosa fueron las mismas en ambos grupos (dextrosa al 5%).

Las SM se prepararon y enmascararon por los investigadores farmacéuticos. Las SM se hicieron bajo flujo vertical laminar de seguridad biológica de clase 2X y se almacenaron en bolsas cerradas herméticas individuales a una temperatura de 2-8°C, hasta su dispensación con el respectivo código de aleatorización. La cantidad de líquido se calculó por las normas del HGNPE, 1500 ml/m² si el peso del paciente era > 10 kg y 80 mL/kg si el peso del paciente era ≤ 10 kg, cada 24 horas.

El médico tratante pudo interrumpir el tratamiento con SM y retirar al paciente del protocolo en cualquier momento que considerara necesario realizar un cambio en la concentración de Na infundida. Los médicos tratantes conocían los resultados de la natriemia de los pacientes ingresados en el estudio para

poder controlar los eventos adversos relacionados con las alteraciones de la NaS.

El resultado principal fue el cambio en la NaS (en mmol/L) entre el valor inicial y final producido por la infusión de las SM. La NaS se midió antes de la aleatorización y cuando los pacientes alcanzaron >20% de la ingesta total de líquidos por vía oral o al cumplir 48 horas del inicio de la infusión de la SM, ya que la mayoría de los pacientes internados en la unidad alcanzan la alimentación enteral completa en las primeras 48 horas desde el ingreso o se les indica nutrición parenteral. La NaS y los niveles de glucosa se determinaron con un analizador de gases y electrolitos en sangre (Gem Premier 3000, Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, EE.UU.). Se consideraron valores normales de NaS 135-145 mmol/L, hiponatremia <135 mmol/L, hiponatremia grave <130 mmol/L e hipernatremia >145 mmol/L.

Los resultados secundarios incluyeron la mortalidad a los 28 días después de la asignación aleatoria, el número de días sin ventilación mecánica a los 28 días desde el ingreso en la UCIP, la duración de la estadía en la UCIP medida en días, la presencia de hiponatremia e hipernatremia, y el número de pacientes que presentaron hiponatremia grave.

Dos observadores externos realizaron un análisis de los resultados cuando se alcanzó el reclutamiento de la mitad de la población, sin encontrar riesgos para completar el estudio.

Este estudio fue aprobado por la Junta de revisión institucional dependiente de Docencia e Investigación y el Comité de Bioética (NCT 01301274).

Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se basó en el resultado principal del estudio. El descenso mínimo estimado de la NaS fue de 2 mmol/L en los pacientes con SMH, con una desviación estándar de 2 mmol/L.¹² Teniendo en cuenta un error alfa de 0,05 y una potencia del 90% para detectar esta diferencia, el tamaño de la muestra se calculó en 30 pacientes por rama más las pérdidas por seguimiento.

Aleatorización

Los pacientes fueron asignados a recibir SMH o SMI a partir de una lista de aleatorización generada por computadora (Microsoft Excel 2007) en bloques de cuatro. El código de aleatorización fue mantenido por el farmacéutico investigador y ocultado a todo el personal encargado de la indicación y prescripción de las SM. Estas se prepararon y codificaron en la farmacia, y todos los participantes, enfermeras, miembros del personal médico y de investigación, los investigadores (excepto los farmacéuticos), y los miembros del comité de monitoreo de seguridad desconocían la concentración de sodio en las diferentes soluciones.

Análisis estadístico

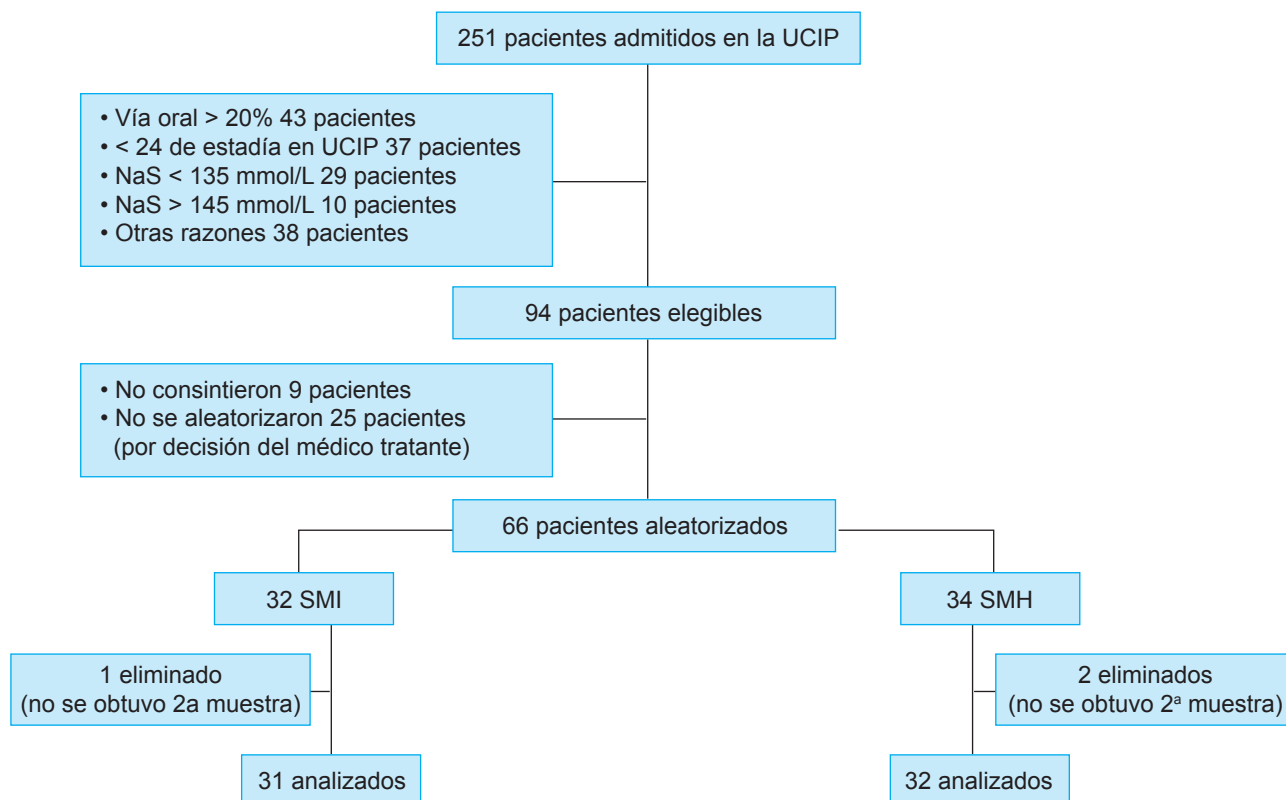
Los datos continuos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (IQ) y se compararon mediante la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney (datos no paramétricos). Los datos categóricos

se presentaron en proporciones y se compararon mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Durante el estudio, se aceptó un límite significativo $<0,05$. Los resultados se analizaron con el programa STATA 9.0 para Windows (Copyright 1984-2003 Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX, EE.UU.).

Resultados

Entre el 1 de febrero y el 31 de octubre de 2011, 251 pacientes fueron ingresados en la UCIP del HGNPE, 94 fueron elegibles para este estudio, y por último, 66 pacientes pediátricos fueron aleatorizados. En 3 pacientes la segunda medida de NaS no se pudo obtener y se los eliminó para el análisis final de datos. Quedaron incluidos en el estudio 63 pacientes (Figura 1). Treinta y dos pacientes fueron asignados en forma aleatorizada para recibir SMH y 31, para recibir SMI.

Figura 1. Flujoograma de los sujetos del estudio



SMI: solución de mantenimiento isotónica; SMH: solución de mantenimiento hipotónica.

No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a características basales: edad, sexo, peso, índice de mortalidad pediátrica 2 (PIM 2), condición (enfermedad médica o quirúrgica) y NaS (Tabla 1).

No hubo diferencias entre los grupos en la duración y la cantidad de SM administrada (Tabla 2). Los pacientes recibieron menos SM que la tasa de mantenimiento tradicional (100 ml/kg/día hasta 10 kg de peso), 37% menos en el SMH y 23% menos en los pacientes que recibieron SMI.¹ Después de la infusión de SM, hubo una diferencia significativa en la NaS entre ambos grupos: SMI $140 \pm 4,1$ con-

tra SMH $137,8 \pm 4,3$ mmol/L, $p = 0,04$. El cambio absoluto en el nivel de sodio sérico fue mayor en los pacientes que recibieron SMH ($-1,8$ mmol/L [IQ $-0,1$; $-3,66$]) en comparación con los que recibieron SMI ($0,9$ mmol/L [IQ $-2,8$; $1,1$]); sin embargo, la diferencia no fue significativa.

No hubo diferencias entre los grupos en el número de días sin ventilación mecánica, el tiempo de internación en la UCIP y la mortalidad a los 28 días. Los tres pacientes que murieron y recibieron todos SMH mantuvieron una concentración de sodio por encima de 130 mmol/L durante el período de estu-

Tabla 1. Características de los pacientes al comienzo del estudio

	Total	SMH	SM I	p
Pacientes aleatorizados (n)	63	32	31	
Varones (n) (%)	37 (58,7)	18 (56,2)	19 (61,3)	0,80
Edad, mediana (IQ), (meses)	5 (3; 9)	4,5 (3; 9)	5 (3; 10)	0,54
Peso, mediana (IQ), (kg)	6 (5; 11)	6,1 (5; 16)	6 (5; 10)	0,35
PIM2, mediana (IQ)	2,61 (6; 7)	4,4 (1,4; 8,5)	2,5 (1,6; 7)	0,73
Tipo de diagnóstico				
Médico (total) (%)	59 (89)	29 (85)	30 (93,5)	0,71
Enfermedad respiratoria	40 (60)	18 (53)	22 (68)	0,41
Enfermedad hematológica	4 (6)	2 (6)	2 (6,5)	1
Enfermedad infecciosa	9 (14)	5 (15)	4 (12,5)	0,73
Enfermedad neurológica	6 (9)	4 (11)	2 (6,5)	0,42
Quirúrgico (total) (%)	7 (11)	5 (15)	2 (6,5)	0,42
NaS basal (media \pm DE) (mmol/L)	139,4 \pm 3,4	139,6 \pm 3,2	139,2 \pm 3,5	0,63

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2; NaS: concentración sérica de sodio; SMH: solución de mantenimiento hipotónica; SMI: solución de mantenimiento isotónica; IQ: intercuartil.

Tabla 2. Cantidad de soluciones administradas, cambios en la concentración sérica de sodio y características de los pacientes al final del estudio

	SM H (n= 32)	SM I (n= 31)	p
Soluciones administradas (mL) mediana (IQ)	577 (332; 987)	594 (336; 900)	0,92
Horas de administración de SM (media \pm DE)	24 \pm 10,8	27,6 \pm 12,8	0,23
Tasa (expresada como % de la tasa tradicional de administración de soluciones de mantenimiento)	63	77	
NaS final (mmol/L) (media \pm DE)	137,8 \pm 4,3	140 \pm 4,1	0,04
Días sin ventilación mecánica (media \pm DE)	19,9 \pm 7,9	21,5 \pm 6,6	0,40
Estadía en UCIP (días) (media \pm DE)	8,5 \pm 5,5	12 \pm 11,5	0,13
Mortalidad (n) (%)	3 (9,4)	0 (0)	0,08
Pacientes con hipernatremia (n) (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	1
Pacientes con hiponatremia (n) (%)	5 (15,5)	4 (12,9)	1

NaS: concentración sérica de sodio; SMH: solución de mantenimiento hipotónica; SMI: solución de mantenimiento isotónica; IQ: intercuartil; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; SM: soluciones de mantenimiento.

Tabla 3. Características de los pacientes fallecidos

Edad (meses)	Diagnóstico	N aS basal (mmol/L)	N aS final (mmol/L)	Día de la muerte	Causa de la muerte
46	Leucemia linfoblástica aguda	135	130	24	Shock séptico
1	Meningitis	144	140	4	Muerte cerebral
2	Infección por <i>Bordetella pertussis</i>	136	142	2	Shock cardiogénico

Todos los pacientes recibieron soluciones de mantenimiento hipotónicas.
NaS: concentración sérica de sodio.

dio y la causa de la muerte no estuvo aparentemente relacionada con la infusión de SM (Tabla 3).

Ambas SM no aumentaron el riesgo de hiponatremia (SMH, RR 1,21; IC 95% 0,36 a 4,12; SMI, RR 0,83; IC 95% 0,24 a 2,81) o hipernatremia (SMH, RR 1,93; IC 95% 0,19 a 19,69; SMI, RR 0,52; IC 95% 0,05 a 5,24).

Solo hubo un caso de hiponatremia grave (NaS <130 mmol/L) en un paciente que recibió SMH.

Discusión

Los resultados de este ensayo clínico mostraron que la disminución del sodio en el suero fue mayor con el uso de SM hipotónicas y que el uso de SM isotónicas no produjo alteraciones en la NaS en pacientes pediátricos críticamente enfermos. Estos resultados fueron similares a los observados en un ensayo confirmados por un metanálisis¹¹ que indica que la administración de SM hipotónica es un factor de riesgo importante para la producción de hiponatremia iatrogénica en pediatría. Un estudio reciente mostró una reducción de la hiponatremia en niños posoperados con el uso de SM isotónica, sin producción de hipernatremia iatrogénica. En este estudio, se observaron niveles elevados de la hormona antidiurética (ADH) en las primeras 24 horas después de estímulos no osmóticos para la secreción de ADH.¹⁴

La disminución en la NaS puede deberse a un déficit de sodio o a un balance positivo de agua libre de electrolitos (ALE). Los niveles elevados de ADH afectan la excreción de ALE, y se han demostrado diferentes estímulos no osmóticos que aumentan la

secreción de ADH.^{5,8,14,15} Ambas SM indicadas a los pacientes en nuestro estudio contenían sodio suficiente para satisfacer las exigencias diarias¹ y, por esa razón, la disminución de sodio sérico sería atribuible a la ingesta de ALE en exceso contenida en la SMH.

La cantidad absoluta de la disminución de la NaS no fue clínicamente relevante en nuestro estudio, ya que el nivel de la natremia cayó por debajo de 130 mmol/L en un solo paciente, que no presentó manifestaciones clínicas.

Sin embargo, teniendo en cuenta que los pacientes de nuestro estudio recibieron menos SM que las cantidades originalmente descritas por Holliday y Segar en 1959, un 37% menos en el SMH y 23% menos en el SMI, el descenso en la NaS pudo ser más importante con el 100% de la cantidad propuesta de SM por el enfoque tradicional.¹ Álvarez Montañana y cols. sugirieron que la posibilidad de generar hiponatremia con la infusión de SM hipotónicas era acumulativa en función de la duración de la infusión.¹³

Kannan y cols. observaron una menor incidencia de hiponatremia cuando los pacientes recibieron dos tercios de las tasas de mantenimiento estándar en comparación con las tasas estándares.¹⁶ Las SM hipotónicas dadas a tasas elevadas han sido relacionadas con la morbimortalidad en los pacientes pediátricos debido a la producción de hiponatremia iatrogénica.^{4,17-20} Algunos autores sugieren que el uso de menos volumen de SM sería igual o más eficaz en la prevención de la hiponatremia adquirida en el hospital que la administración de SM isotó-

nicas.^{12,13,21} Neville y cols. hallaron que el riesgo de hiponatremia se redujo con el uso de SM isotónicas, pero no cuando se restringió la cantidad de SM administrada.²² El presente estudio no fue formulado para comparar las variaciones en la NaS producidas por la administración de diferentes cantidades de SM.

La principal limitación de este estudio es la incapacidad para medir los niveles de ADH. Sin embargo, el aumento en los niveles de ADH en pacientes pediátricos hospitalizados se describió en diferentes estudios.^{5,8,14,15} En nuestro caso, se eliminaron pocos pacientes y todos tenían una medición de NaS al inicio del estudio. En muchos de los ensayos clínicos citados no se midió la NaS antes de la administración de SM y esto podría haber sobreestimado la presencia de hiponatremia causada por SM al final de la investigación. En nuestro estudio no se incluyeron pacientes con niveles séricos de sodio inferiores a 135 mmol/L, y tal vez por esa razón no hemos visto manifestaciones clínicas o más pacientes con hiponatremia al terminar el estudio.

Solo en 3 pacientes se registró una natremia superior a 145 mmol/L y no fue de riesgo (<150 mmol/L). Debido a la criticidad de los pacientes fue difícil estimar los signos relacionados con la sobrecarga de sodio.

Recientemente, la Agencia Nacional para la seguridad de los pacientes de Gran Bretaña emitió recomendaciones con respecto al uso de SM, considerando de riesgo para el paciente cualquier concentración de sodio contenido en las SM menor de 0,45%.²³ Las SM con NaCl de 0,45% a 0,9% mostraron ser seguras en los estudios recopilados en una reciente revisión sistemática.¹⁴

Diferentes autores recomiendan obtener una medición de electrolitos antes de indicar una SM, y realizar controles de peso, balance de líquidos y control de parámetros clínicos estrictos durante su infusión.^{9,12,14}

El período de intervención y la cantidad de SM administrada fueron pragmáticos, lo que permitió a

los médicos ajustar los volúmenes infundidos y el momento de cambiar a la vía oral. Este tipo de intervención es muy similar a la atención habitual.

Los resultados de los estudios específicos fueron enmascarados completamente para evitar el efecto Hawthorne.

Conclusiones

Este estudio mostró que ninguna de las SM estudiadas produjo hiponatremia iatrogénica, a este ritmo de infusión, en 24 horas. La SM isotónica no disminuyó la NaS. Tampoco se observaron diferencias entre ambas SM en la producción de hipernatremia, número de días sin ventilación mecánica, tiempo de internación en la UCIP y mortalidad a los 28 días.

Agradecimientos

A los profesionales de la UCIP del Hospital “Pedro de Elizalde”, a la Jefa del Sector Farmacia del HG-NPE Susana Bengoa y al Dr. Fernando Ferrero por su apoyo durante el estudio y la revisión del manuscrito.

Bibliografía

1. Holliday MA, Segar ME. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32.
2. Carpenter J, Weinstein S, Myseros J, Vezina G, et al. Inadvertent hyponatremia leading to acute cerebral edema and early evidence of herniation. *Neurocrit Care* 2007;6(3):195-9.
3. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-30.
4. Arieff A, Ayus J, Fraser C. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-22.
5. Powell KR, Sugarmann LI, Eskanazi AE, Woodin KA, et al. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990;117(4):515-22.

6. Burrows F, Shutack JG, Crone R. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a post surgical pediatric population. *Intensive Care Med* 1983;11:527-31.
7. Thomas TH, Morgan DB. Post-surgical hyponatremia: the role of intravenous fluids and arginine vasopressin. *Br J Surg* 1979;66:540-2.
8. Neville K, Verge C, Rosenberg A, O'Meara MW, et al. Isotonic is better than hypotonic saline intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-32.
9. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, et al. Acute hyponatremia is related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-84.
10. Eulmesekian PG, Pérez A, Mincez P, Bohn D. Hospital-acquired hyponatremia in postoperative pediatrics patients: Prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2010;4(11):479-83.
11. Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline hospitalized children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2006;91:828-35.
12. Jorro Barón F, Balladores C, Carretero P, Lombardo L, et al. Efectos sobre la natremia por la administración de soluciones endovenosas hipotónicas en niños hospitalizados con infección respiratoria aguda baja. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):335-9.
13. Álvarez Montañana P, Alapont M, Pérez Ocón A, López PO, et al. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: A randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(6):589-97.
14. Choong K, Arora S, Cheng J, Farrokhyar F, et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;128(5):857-66.
15. Brazel P, Mc Phee I. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in postoperative scoliosis patients: the role of fluid management. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21(6):724-7.
16. Kannan L, Lodha R, Vivekanandhan S, Bagga A, et al. Intravenous fluid regimen and hyponatremia among children: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2010;25(11):2303-9.
17. Moritz M, Ayus J. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(12):1687-700.
18. Halberthal M, Halperin M, Bohn D. Lesson of the week: Acute hyponatremia in children admitted to hospital. *BMJ* 2001;322:780-2.
19. Hanna S, Tibby S, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatremia and hyponatremic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2003;92:430-4.
20. Playfor S. Fatal iatrogenic hyponatremia. *Arch Dis Child* 2003;88:646-7.
21. Yung M, Keely S. Randomized controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Pediatr Child Health* 2009;45(1-2):9-14.
22. Neville K, Sandeman D, Rubinstein A, Henry GM, et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr* 2010;156(2):313-9.
23. Suggested template for local development of intravenous fluid guidelines. [Consulta: 11/07/2011]. Disponible en: www.npsa.nhs.uk/health/alerts.