

## Fluidoterapia intravenosa en niños hospitalizados: Aspectos generales y situaciones especiales

Juan Marín Serra<sup>a</sup> y Roberto Hernández Marco<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sala de Escolares y Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Profesor Titular de Pediatría. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia.

### Contenido del tema

1. Introducción.
2. Fisiología de los líquidos corporales.
  - 2.1. Agua corporal total: Compartimentos hídricos.
  - 2.2. Composición electrolítica de los compartimentos hídricos.
  - 2.3. Regulación del volumen intravascular y de la osmolaridad.
3. Fluido intravenoso de mantenimiento: Concepto y composición.
4. Fluidoterapia intravenosa en situaciones especiales.
  - 4.1. Prevención de la hiponatremia hospitalaria: Medidas generales.
  - 4.2. Síndrome de secreción inadecuada de ADH.
  - 4.3. Pacientes quirúrgicos.
  - 4.4. Patología pulmonar: Bronquiolitis y neumonía.
  - 4.5. Patología del sistema nervioso central.
  - 4.6. Deshidratación por gastroenteritis aguda (DGEA).
5. Resumen: Diez reglas a seguir para usar con seguridad los fluidos i.v.
6. Bibliografía.

### 1. Introducción

El agua y la sal (ClNa) forman parte esencial de nuestra vida; sin ellos, no existiríamos. Hace un siglo aprendimos que no es posible corregir una deshidratación sin aportar agua con sal, que el estudio y composición de la fisiología de los líquidos corporales se inició hace 90 años y sabemos desde hace 56 años, consecuencia de la recopilación de información generada los 20 años previos, que la estimación de los requerimientos diarios de agua y electrolitos en los líquidos de mantenimiento -pérdidas insensibles más pérdidas urinarias- de niños hospitalizados y con función renal normal, dependen de un valor estimado de su gasto calórico por kg de peso.

El uso de fluidos intravenosos (i.v.), se ha convertido en algo rutinario en los niños que ingresan en un hospital. Sin embargo, cualquier tratamiento con fluidos y electrolitos tiene su posible error, desde un mal cálculo del volumen de infusión a una composición inadecuada (mejor utilizar soluciones comerciales ya preparadas); por esto, requiere la misma atención y las mismas precauciones que la administración de cualquier fármaco. Además, la aparición en niños hospitalizados de complicaciones graves por hiponatremia aguda (descenso del  $\text{Na}^+$  sérico a cifras  $< 130$  mEq/L en menos de 48 horas), ha abierto el debate sobre el tipo “ideal” de fluido i.v. de mantenimiento que debemos usar, comparándolo con los requerimientos de agua y electrolitos publicados en 1957 por Holliday y Segar.

El objetivo de esta actualización es recordar, en primer lugar, la fisiología de los líquidos corporales, haciendo énfasis en sus mecanismos de regulación e índices fáciles de aplicar para conocer su posible alteración. En segundo lugar, el concepto ampliamente utilizado de “fluido a necesidades basales” debe abandonarse y recuperar el de “fluido de mantenimiento”, lo que nos permitirá recordar mentalmente su composición e indicaciones. Por último, la aplicación de unas normas generales para el uso seguro de la fluidoterapia i.v. en diferentes patologías, tiene por finalidad evitar la hiponatremia en niños hospitalizados.

## **2. Fisiología de los líquidos corporales**

### **2.1. Agua corporal total: Compartimentos hídricos**

El agua es el componente más abundante del cuerpo humano; por esto, *la forma más precisa y fácil de valorar el “balance” agudo de líquidos es mediante el peso, algo que en la práctica clínica se olvida aplicar.* Además, al valorar un paciente con un problema tanto de líquidos como de electrolitos, la anamnesis detallada (existencia de patología previa renal o pulmonar, pérdidas anormales) y la exploración clínica minuciosa (registro de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, patrón respiratorio anormal -taquipnea, hiperpnea-, flujo de diuresis, sequedad de la mucosa oral y presencia/ausencia de lágrimas, turgor cutáneo presente o disminuido, relleno capilar normal o enlentecido, edemas periféricos o auscultación pulmonar con crepitantes, avidez por el agua, irritabilidad excesiva o disminución del nivel de conciencia) son la base para llegar a su correcta orientación. La taquicardia y el relleno capilar enlentecido preceden al desarrollo de otros signos más graves de hipovolemia (hipotensión, oliguria); su normalización progresiva, indica que el tratamiento está siendo efectivo.

El agua corporal total (ACT) como porcentaje del peso corporal, se modifica con la edad: es mayor en el recién nacido (80% del peso) y aún mayor en el prematuro, siendo al final del primer año el 60% del peso, manteniéndose así hasta la edad adulta en el sexo masculino, con un ligero descenso en el sexo femenino (50%) por aumento de la grasa corporal.

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 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). Como recordatorio fácil, sirve la regla del “20, 40, 60” expresando porcentajes del peso corporal: 20% LEC, 40% LIC, 60% ACT.

El LEC se ha dividido en otros 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 o plasmático*, 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). 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 (LCR, intraocular, pleural, peritoneal, sinovial, secreciones digestivas, hueso), tiene importantes funciones fisiológicas y es de gran valor semiológico (ojos y fontanela hundidas, saliva escasa, ausencia de lágrimas), 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).

Tabla 1. Distribución del líquido extracelular.

	Niños	Adultos
Plasma y linfa (mL/kg)	60	55
Músculo y órganos (mL/kg)	80	85
Piel y tejido conjuntivo (mL/kg)	160	130
<b>Total (mL/kg)</b>	<b>300</b>	<b>270</b>

Técnicas más exactas de medición han permitido reconocer que el volumen del LEC es un 50% mayor de lo que se creía (270 ml/kg en los adultos y 300 ml/kg en niños) y que está dividido en tres compartimentos: a) el compartimento circulante, formado por el plasma y la linfa, b) el líquido intersticial celular (LITC) formado por una matriz gelatinosa de colágeno, y c) el líquido intersticial de la piel, la verdadera reserva de agua corporal, estructura densa formado por fibras de colágeno y proteoglicanos con escasa actividad metabólica y bajo

consumo de oxígeno, responsable de dar forma y consistencia a la piel (turgor) y al tejido conectivo (Tabla 1).

La estructura e integridad del LITC mantiene un espacio vital entre el capilar y la célula para el intercambio de nutrientes (oxígeno, glucosa, albúmina), solutos, agua y electrolitos. Estos, son reabsorbidos pasando de nuevo al capilar o bien a la linfa, finalizando en la circulación venosa. Cuando se produce hipovolemia, el organismo utiliza el agua del líquido intersticial, preferentemente del compartimento de la piel, para restaurar el volumen circulante y permitir que el LITC mantenga su estructura y función.

## 2.2. Composición electrolítica de los compartimentos hídricos

Cada compartimento tiene una diferente composición. En el LEC, el  $\text{Na}^+$  es el principal catión y el  $\text{Cl}^-$  y el  $\text{HCO}_3^-$  los principales aniones, mientras que el  $\text{K}^+$ , el fosfato y las proteínas lo son del LIC. Aunque el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$  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 LITC es similar, excepto por la presencia de proteínas en el plasma que, al pH fisiológico, actúan como aniones.

Tabla 2. Composición de los líquidos corporales.

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

A pesar de su diferente composición, la presión osmótica (número de moléculas disueltas por unidad de volumen) u osmolaridad (Osm) de ambos compartimentos es idéntica. Este equilibrio osmótico se consigue y mantiene gracias al desplazamiento del agua, pues tanto la membrana celular como la capilar que separan el LIC del LITC y éste del plasma son totalmente permeables a ella (Tabla 2). Cualquier alteración en la concentración de  $\text{Na}^+$  en el LEC genera un gradiente osmótico y como consecuencia un desplazamiento de agua del compartimento de menor Osm al de mayor, alcanzando una nueva situación de equilibrio. Este movimiento de agua entre el LIC y el LEC, provoca un cambio en el tamaño de la célula: en el



caso de hipoosmolaridad plasmática, el agua del LEC se introduce en la célula (*edema celular*) y en una situación de hiperosmolalidad plasmática, el agua sale de la célula (*deshidratación celular*). Este cambio de tamaño celular, ocurre en todo el organismo pero es más trascendente a nivel cerebral, dado que la barrera hematoencefálica es igualmente permeable al agua con repercusión sobre neuronas y otras células del SNC, y también en niños pequeños en los que el 80% del cerebro es agua y es mayor la relación del tamaño del cerebro respecto al cráneo. Lo anterior explica las manifestaciones clínicas de “disfunción” del SNC (hipotonía, hipertonia, somnolencia, convulsiones, coma) características del trastorno osmolar. Esta disfunción, ocurre de forma aguda pero también tardíamente al corregirlo de forma rápida (desmielinización cerebral en caso de hiponatremia y edema cerebral en caso de hipernatremia).

La Osm del LEC ( $P_{Osm}$  normal  $285 \pm 5$  mOsm/L), puede medirse en el laboratorio (osmómetro: descenso del punto de congelación) o bien calcularla ( $Osm_c$ ) mediante la fórmula:

$$Osm_c \text{ (mOsm/L)} = 2 \times [Na^+] \text{ (mEq/L)} + \text{glucemia (mg/dl)} / 18 + \text{urea (mg/dl)} / 6$$

Esta  $Osm_c$  es ligeramente inferior a la medida en 5-10 mOsm/L (gap osmolar normal); cuando esto no ocurre (gap osmolar  $> 10$  mOsm/L), debe pensarse que existen en el LEC “osmoles no medidos” lo que es útil en la orientación de intoxicaciones agudas por alcoholes (etanol, metanol, etilenglicol) asociadas a acidosis metabólica con anión gap elevado.

En condiciones normales, la glucosa y la urea contribuyen poco a la  $P_{Osm}$  del LEC; por este motivo, multiplicando por 2 la concentración de  $Na^+$  puede estimarse con bastante exactitud la  $Osm_c$ . La urea no influye en la Osm pues la membrana celular es permeable a ella, siendo su concentración en el LEC y LIC muy semejante (no genera por lo tanto, movimiento de agua), pero puede tener importancia con rápidos ascensos o descensos de su concentración en el LEC como sucede en caso de insuficiencia renal aguda, en la que la elevada producción de derivados nitrogenados, desplaza agua del LIC al LEC o, contrariamente, en el caso de técnicas de depuración extrarrenal el descenso rápido de la urea sanguínea puede desplazar el agua del LEC al LIC. En la cetoacidosis diabética, la hiperglucemia produce el aumento de la  $P_{Osm}$  y la salida de agua del LIC al LEC, provocando una “falsa hiponatremia” dilucional (descenso del  $Na^+$  plasmático en 1.6 mEq/L por cada 100 mg/dl que aumenta la glucemia sobre 100).

La osmolaridad efectiva o *tonicidad* ( $Osm_e$ ) hace referencia a la concentración de solutos que son responsables del movimiento de agua entre el LIC y LEC, y por lo tanto, del cambio de tamaño celular. En el caso del líquido plasmático, cuando no existan otros solutos osmóticamente activos, se calcula con la siguiente fórmula:

$$Osm_e \text{ (mOsm/L)} = 2 \times [Na^+] \text{ (mEq/L)} + \text{glucemia (mg/dl)} / 18$$

La importancia de este equilibrio osmótico entre el LEC y el LIC, se clarifica al considerar el efecto de añadir un litro por vía i.v. de salino 0,9% con concentración de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  de 154 mEq/L y Osm igual a la del plasma. Al ser la membrana capilar permeable al  $\text{Na}^+$ , al  $\text{Cl}^-$  y al  $\text{H}_2\text{O}$ , el líquido administrado aumenta en un litro el volumen del LEC y se distribuye en pocos minutos entre el líquido intersticial y el plasmático en proporción a sus tamaños (3:1). Puede existir de forma transitoria entrada de  $\text{Na}^+$  (y  $\text{Cl}^-$ ) al LIC, pero este es rápidamente “bombeado” fuera de la célula. Al tener el líquido administrado la misma Osm que el LEC y LIC, no se producirá un cambio en la concentración total de solutos del LEC y por lo tanto, no existirá “flujo” de agua del LEC al LIC o viceversa. Es decir, el salino 0,9% aumenta el volumen del LEC y conserva la función e integridad del LIC, manteniendo la  $P_{\text{Osm}}$ .

El concepto de tonicidad, debe de tenerse en cuenta cuando se analiza la composición de un fluido i.v. Por ejemplo, una solución de glucosa al 5% tiene la misma Osm que el plasma, pero al no tener otros solutos y ser metabolizada rápidamente por la célula, se comporta como agua pura: su tonicidad es cero. Cada litro administrado de esta solución, se distribuye en el ACT, aumentando proporcionalmente el volumen del LIC y LEC. En cambio, la combinación de salino 0,9% con glucosa al 5%, aumenta la Osm de la solución pero no modifica su tonicidad, teniendo los mismos efectos en el LIC y LEC que la administración de salino fisiológico 0,9% (Tabla 3).

Tabla 3. Composición de fluidos i.v. de uso habitual: diferencia entre osmolaridad y tonicidad. Ordenados de mayor a menor tonicidad.

	Osmolaridad mOsm/L	Tonicidad mOsm/L	Sodio mEq/L	Cloro mEq/L
<b>Salino 0,9%</b>	308	308	154	154
<b>Salino 0,9% con glucosa 5%</b>	560	308	154	154
<b>Ringer lactato*</b>	275	242	130	112
<b>Plasma-Lyte¶</b>	295	238	140	98
<b>Salino 0,45% con glucosa 5%</b>	406	154	77	77
<b>Salino 0,33% con glucosa 5%</b>	354	102	51	51
<b>Glucosa 5%</b>	252	0	-	-

1 litro de salino 0,9% contiene 154 mEq de ClNa, que equivale a 9 g de sal ó 3,6 g de  $\text{Na}^+$ .

\*Buffer 27 mEq/L (lactato),  $\text{K}^+$  5,4 mEq/L,  $\text{Ca}^{2+}$  1,85 mEq/L. No contiene glucosa.

¶ Buffer 23 mEq/L (gluconato) y 27 mEq/L (acetato),  $\text{K}^+$  5 mEq/L,  $\text{Mg}^{2+}$  1,5 mEq/L. No contiene glucosa.

### 2.3. Regulación del volumen intravascular y de la osmolaridad

Cuando se realiza una bioquímica sanguínea, se debe “separar mentalmente” las funciones ya comentadas del sodio y agua: a) sodio: mantiene el tamaño del LEC, esencial para

la perfusión tisular adecuada, que se valora mediante la exploración clínica, y b) agua: mantiene el tamaño celular, esencial para su función normal, que se valora por la  $P_{Osm}$ .

### 2.3.1. Volumen intravascular: Balance de sodio

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

El *descenso de volumen*, estimula el aparato yuxtaglomerular renal, iniciando el sistema Renina-Angiotensina II-Aldosterona (R-AII-A) que, además de producir vasoconstricción periférica con redistribución de flujo sanguíneo hacia órganos vitales (menos hacia músculo-intestino-riñón y más hacia cerebro-corazón), la AII aumenta la reabsorción tubular de  $Na^+$  (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 (ANP), en respuesta a la dilatación auricular con una vida media de unos 2 minutos, y del péptido natriurético tipo B (BNP), en respuesta a la dilatación ventricular y aumento de la presión telediastólica con una vida media de unos 20 minutos. Estos péptidos, cuya concentración en plasma es proporcional al grado de dilatación auricular o ventricular, aumentan el filtrado glomerular y disminuyen la reabsorción de  $Na^+$ , 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, sus efectos, de corta duración, provocan vasodilatación, aumento de la diuresis y, el más importante, aumento de la excreción urinaria de  $Na^+$ . La inapropiada y/o excesiva producción de estos péptidos provocará hiponatremia e hipovolemia con aumento secundario de la hormona antidiurética (ADH) y estimulación del sistema R-AII-A; esta secuencia de efectos, inicialmente relacionada con patología cerebral (traumatismo, cirugía), condujo a la descripción hace más de 60 años -incluso antes del síndrome de secreción inadecuada de ADH- del llamado *síndrome cerebral pierde sal*, excepcional en el niño. Conocida actualmente su patogenia, el término “cerebral” debería eliminarse, llamándose mejor *síndrome de natriuresis inadecuada*.

La forma más fácil de valorar el balance corporal de  $Na^+$ , es medir su concentración urinaria en una muestra aislada ( $U_{Na}$ ) y el cálculo de su excreción fraccional (EFNa), que expresa el porcentaje del  $Na^+$  filtrado que es eliminado por el riñón. Para su cálculo se requiere la determinación simultánea del  $Na^+$  y la creatinina en sangre y orina. Ambos índices ( $U_{Na}$  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 (FRA), de origen prerrenal o intrínseco.

La EFNa es independiente del flujo de orina y de la cantidad de agua libre que contiene (concepto que se explica más adelante). La fórmula para su cálculo es:

$$EFNa (\%) = [U_{Na} (\text{mEq/L}) \times P_{Cr} (\text{mg/dl})] / [P_{Na} (\text{mEq/L}) \times U_{Cr} (\text{mg/dl})] \times 100$$

donde  $U_{Na}$ ,  $P_{Na}$ ,  $U_{Cr}$ ,  $P_{Cr}$  son la concentración de  $Na^+$  y creatinina en orina y plasma.

En situaciones con disminución del LEC (y del filtrado glomerular) si la respuesta renal para reabsorber  $Na^+$  es apropiada, la EFNa será  $< 1\%$  y habitualmente  $< 0,1- 0,2\%$  y la  $U_{Na} < 20$  mEq/L, mientras que en situaciones de normalidad clínica con ingesta adecuada de  $Na^+$  o con hipervolemia, la  $U_{Na}$  suele ser  $> 20$  mEq/L (habitualmente  $> 30$  mEq/L). Dado que la  $U_{Na}$  depende de la ingesta de sodio, los lactantes alimentados con lactancia materna, que contiene aproximadamente 10 mEq/L, eliminan por orina muy escasa cantidad, debiendo valorarse en estos casos la  $U_{Na}$  según cada situación la clínica.

Sin embargo, existen dos estados de disminución del LEC que se acompañan de aumento del  $U_{Na}$ : 1) La fase inicial de la alcalosis metabólica por vómitos (por ejemplo, la estenosis hipertrófica de píloro) en la que el túbulo proximal disminuye la reabsorción de  $Na^+$  por la excesiva carga del  $HCO_3^-$  que se filtra, antes de que la hipovolemia mantenida produzca la aciduria paradójica, consecuencia del aumento de la reabsorción de  $Na^+$  (intercambio por  $H^+$  y  $K^+$ ) y de agua en el segmento distal. 2) Los “estados pierde sal” de diferente origen: nefropatía, insuficiencia o resistencia mineralcorticoide (aquí la concentración urinaria de  $Cl^-$  es  $> 20$  mEq/L, existe acidosis metabólica y la concentración plasmática de  $K^+$  es normal o alta) y el síndrome de natriuresis inadecuada.

La principal limitación que tienen ambas determinaciones, está relacionada con la recogida de la orina. En niños no continentales, será necesaria una bolsa colectora de orina y realizar la analítica de sangre inmediatamente tras la micción; en situaciones urgentes, independientemente de la edad, será necesario un sondaje uretral. La administración, en las dos horas previas a la recogida de orina, de diuréticos o soluciones salinas con  $Na^+$  (orales o i.v.) y con la presencia de cetonuria y bicarbonaturia, los resultados deben interpretarse con cautela.

### **2.3.2. Regulación de la osmolaridad: Balance de agua**

Dos mecanismos, ambos complementarios, son los que mantienen la osmolaridad de los compartimentos hídricos mediante el balance de agua: a) la sed, como un deseo consciente o necesidad percibida de beber, junto a la disponibilidad de agua, y b) la modificación rápida, minuto a minuto, de la secreción de ADH.





Los receptores responsables de ambos mecanismos son osmorreceptores que responden a cambios en el tamaño celular ("*stretch-sensitive ion channels*"), 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: el aumento de la  $P_{Osm}$  provoca encogimiento de dichas células, se estimula el centro de la sed y la síntesis (núcleo hipotalámico supraóptico y paraventricular) y posterior liberación (hipófisis posterior) de ADH; el descenso de la  $P_{Osm}$  provoca hinchazón de estas células y la inhibición de la liberación de ADH.

**Regulación del estímulo de la sed.** Aun cuando el riñón es capaz de conservar al máximo el agua, siguen produciéndose de forma continuada pérdidas insensibles (a través de la piel y pulmón), que en caso de no aportarla, llegarían a producir hipovolemia; para evitarla, interviene el mecanismo de la sed de forma integrada con la ADH. El umbral osmótico para estimular la sed es mayor que para la ADH, alrededor de 295 mOsm/L, y explica el riesgo de hiperosmolalidad en pacientes que no tienen libre acceso al agua (lactantes, discapacidad física o mental, ancianos).

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

Además del control osmolar, la secreción de ADH está regulada por estímulos hemodinámicos (hipovolemia) y por otros estímulos no osmolares. Para un mismo valor de  $P_{Osm}$ , en presencia de LEC disminuido, se libera de forma apropiada más ADH que cuando el LEC es normal; la situación contraria ocurre con hipovolemia. Estos barorreceptores son menos sensibles para liberar ADH que los osmorreceptores, siendo necesaria una disminución de aproximadamente el 5-10% en el volumen del LEC. Pasado este nivel de descenso del LEC, la liberación de ADH se hace exponencial, liberándose muy altas concentraciones de ADH con solo pequeños descensos añadidos en la reducción del volumen. Nuestro organismo prioriza el estímulo hemodinámico de la hipovolemia para liberar ADH frente el estímulo inhibitorio que produce la hiponatremia (¡es preferible tener hipoosmolalidad que morir por fallo circulatorio!).

Por mecanismos no muy bien conocidos, diferentes estímulos -estrés emocional, dolor, náuseas con o sin vómitos, hipoglucemia, taquicardia, hipoxemia, hipercapnia, aumento de la temperatura corporal, estimulación de la faringe, estimulación del peritoneo- son capaces de



liberar ADH. De todos ellos, la náusea incluso sin vómito, es capaz de provocar importantes aumentos (20 a 500 veces) de la concentración plasmática de ADH. Esto explica que aun teniendo la ADH una vida media corta, estos aumentos tan importantes de su concentración prolongan su efecto varias horas, especialmente si se repiten o se asocian más estímulos. Por último, debe considerarse que algunos fármacos producen la liberación de ADH.

**Acción de la ADH: Efecto antidiurético.** La ADH circula en sangre sin fijarse a proteínas, se distribuye rápidamente al LEC, es metabolizada por el hígado y eliminada por el riñón; su vida media es de 20-25 minutos, permitiendo así rápidos ajustes en su capacidad para conservar o eliminar agua.

El mecanismo de acción de la ADH se inicia fijándose a su receptor específico situado en la membrana basolateral (en contacto con el líquido peritubular) que induce la inserción en la membrana luminal de un “canal de agua”, la aquaporina tipo 2 (AQP2). Esta AQP2, permite reabsorber agua desde la luz tubular -vía transcelular- dependiendo de un gradiente osmótico. El agua, a través de la célula, pasa al espacio vascular mediante otros canales (AQP3 y AQP4) localizados en la membrana basolateral. Esta acción, conocida como “antidiuresis”, genera una orina “concentrada”, hiperosmótica respecto al plasma ( $U_{Osm} > 400$  mOsm/L). Cuando no existe ADH o su concentración es mínima, la permeabilidad del túbulo disminuye y casi nada de agua se reabsorbe, produciéndose una orina hipoosmótica (*diuresis acuosa*) respecto al plasma ( $U_{Osm} < 200$  mOsm/L).

Para interpretar el efecto de la ADH sobre el riñón, deben recordarse los conceptos de *agua libre* y de *aclaramiento de agua libre* ( $C_{H_2O}$ ). La  $U_{Osm}$  refleja únicamente la capacidad del riñón para diluir o concentrar la orina pero no informa del volumen de agua retenido o eliminado por el organismo; el  $C_{H_2O}$  permite cuantificar mejor el equilibrio del agua.

El agua libre se define como aquel volumen que no contiene solutos. Este volumen de agua se genera en la rama ascendente del asa de Henle (denominado segmento diluidor o impermeable al agua) donde el  $Na^+$  es reabsorbido sin agua, generándose un líquido tubular hipoosmótico. La eliminación de este exceso de agua añadido depende de la acción de la ADH. En una situación de *diuresis acuosa*, se elimina más agua que solutos, produciéndose mayor volumen de orina con Osm inferior a la del plasma; por lo tanto, el agua libre ha sido eliminada lo que permite concentrar los líquidos corporales y elevar su osmolaridad. En una situación de *antidiuresis*, menos agua que solutos son eliminados, produciéndose un menor volumen de orina con Osm superior a la del plasma; el organismo reabsorbe agua sin solutos diluyendo los líquidos corporales.

El  $C_{H_2O}$  (que no es un verdadero aclaramiento en sentido estricto) se define como la cantidad o volumen “teórico” de agua sin solutos que debe quitarse de la orina (durante la diuresis acuosa) o añadirse a la orina (durante la antidiuresis), para mantenerla isoosmótica respecto al plasma. La fórmula para su cálculo es la siguiente:

$$C_{H_2O} \text{ (ml/min)} = \dot{V} - C_{Osm} = \dot{V} \times [1 - U_{Osm}/P_{Osm}]$$

donde  $\dot{V}$  = flujo de orina (ml/min) y  $C_{Osm}$  = aclaramiento osmolar ( $U_{Osm} \times \dot{V}/P_{Osm}$ ). Existen tres posibles situaciones: a)  $U_{Osm}/P_{Osm} < 1$ : el  $C_{H_2O}$  tiene un valor positivo, b)  $U_{Osm}/P_{Osm} > 1$ : el  $C_{H_2O}$  tiene un valor negativo, también denominado reabsorción de agua libre, y c)  $U_{Osm} = P_{Osm}$ : el  $C_{H_2O}$  tiene un valor igual a cero. Calculando el  $C_{H_2O}$  (la parte más difícil es medir el flujo de orina) podemos conocer la actividad de la ADH a nivel renal y si su secreción, acorde a la  $P_{Osm}$ , ocurre de forma adecuada o inadecuada.

### 3. Fluido intravenoso de mantenimiento: Concepto y composición

El líquido de mantenimiento, definido por Holliday y Segar, corresponde al agua y los electrolitos necesarios para reponer por vía i.v. las pérdidas que ocurren en 24 horas en un niño hospitalizado, con un volumen del LEC y del LIC normales, función renal y capacidad de concentración urinaria normales y sin ninguna ingesta por vía oral. Es decir, conseguir un equilibrio (balance cero) entre los requerimientos y las pérdidas. Estos requerimientos de agua se calcularon dependiendo de un gasto energético “estimado” y situado entre el metabolismo basal y el gasto energético durante la actividad normal (que al estar hospitalizado es menor), sin considerar, y esto es muy importante, un déficit de líquidos ya existente u otras pérdidas posibles que suelen ocurrir en los niños hospitalizados (fiebre, vómitos, infecciones, cirugía). Su fórmula, sencilla y práctica, aplicada correctamente, sigue siendo válida hoy en día.

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.

La estimación del gasto calórico se realiza, siguiendo a Holliday y Segar, a partir del peso corporal mediante el siguiente cálculo:

- a) 3-10 kg: 100 kcal/kg.
- b) 11-20 kg: 1.000 kcal *más* 50 kcal/kg por cada kg adicional a 10 kg.

c) Más de 20 kg: 1.500 kcal *más* 20 kcal/kg por cada kg adicional a 20 kg, hasta un peso máximo de 70 kg (equivalente a 2.500 kcal).

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.

Otra aproximación para estimar las necesidades de mantenimiento de agua emplea la superficie corporal (SC). Para los niños de más de 10 kg de peso, los requerimientos de agua son de 1.500 ml/m<sup>2</sup>, de los cuales 400-500 ml/m<sup>2</sup> corresponden a las pérdidas insensibles y 1.000 ml/m<sup>2</sup> 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 P<sub>50</sub> de peso, dato a tener en cuenta en niños con obesidad, hecho ya señalado en la publicación original. Por ello, en niños obesos es más preciso utilizar la SC o hacer los cálculos con el P<sub>50</sub> de peso ajustado a la talla del niño. Lo mismo puede aplicarse a pacientes con escasa masa muscular o desnutridos.

Los requerimientos de mantenimiento de electrolitos, estimados originalmente por el contenido en la leche de vaca y humana son: 3 mEq/100 kcal de Na<sup>+</sup>, 2 mEq/100 kcal de Cl<sup>-</sup> y 2 mEq/100 kcal de K<sup>+</sup>. Es de destacar, que no se expresan como mEq por kg de peso, error habitual que condiciona aportes excesivos en niños mayores. Como ejemplo: para un niño de 50 kg se estiman 2.100 kcal/día de gasto energético, 2.100 ml/día de H<sub>2</sub>O, 63 mEq/día de Na<sup>+</sup> y 42 mEq/día de K<sup>+</sup>, equivalentes a una solución con 30 mEq/L de Na<sup>+</sup> y 20 mEq/L de K<sup>+</sup>.

El último componente en añadirse a los líquidos de mantenimiento es la glucosa, en proporción necesaria para evitar cetosis y minimizar así la degradación proteica. La concentración de glucosa recomendada es de 5 g/100 kcal (20% del gasto energético diario estimado) lo que producirá una pérdida diaria de peso del 0.5-1%. Los líquidos de mantenimiento, no deben contener otros minerales ni proteínas, grasas o vitaminas.

Las situaciones clínicas que hacen aumentar o disminuir los líquidos de mantenimiento, dependen de sus componentes y deben de valorarse en cada niño de forma individual antes de ajustar su volumen y composición. 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 de tenerse en cuenta en el niño grave con ventilación mecánica. Excepto en estas dos situaciones comentadas,

la cuantificación de las pérdidas insensibles (pulmonares y cutáneas) se sabe actualmente que son inferiores a las estimadas. A nivel respiratorio, si no existe polipnea, el agua espirada y perdida es prácticamente cero. En un paciente ingresado, en cama, que no se mueve, sin fiebre y que no come -aunque pocas veces ocurre- se sabe que su gasto calórico energético disminuye (hasta un 50%), por lo que la evaporación de agua a través de la piel será menor, disminuyendo por ello sus requerimientos de agua.

Las pérdidas por el sudor (agua y ClNa) en niños hospitalizados no se consideran entre las pérdidas insensibles (reposo físico, climatizadores que regulan la temperatura entre 26,5°C y los 29,5°C y la humedad), pero temperaturas ambientales mayores de 30°C o pacientes con fibrosis quística (FQ), aumentan los requerimientos: cada grado por encima de 31°C de temperatura ambiental, aumenta los requerimientos de agua en 10-25 ml/100 kcal y los de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> en 0.5-2 mEq/100 kcal, debiendo usar en la FQ los valores máximos.

En los niños hospitalizados las pérdidas urinarias (sensibles) están influenciadas por la función renal y la ADH. En caso de anuria (pérdidas renales de 0 ml) únicamente deben aportarse las pérdidas insensibles (35 ml/100 kcal ó 400-500 ml/m<sup>2</sup>) con agua y glucosa. Si existe oliguria (diuresis < 0.5-0.8 ml/kg/hora en neonatos y lactantes y < 12 ml/m<sup>2</sup>/hora en niños mayores) a las pérdidas insensibles deben añadirse (ml/ml) las pérdidas urinarias con salino hipotónico 0.45% (Na<sup>+</sup> 77 mEq/L). Si la ADH se considera activada (definido por Winters como “estado de oliguria obligatoria”), la medida de prevención más eficaz es la reducción del agua, entre 50-75 ml/100 kcal/día, en los líquidos de mantenimiento.

Por último, otros factores modifican también el gasto calórico en los niños hospitalizados y, por ello, del líquido de mantenimiento. La fiebre continua o remitente lo aumenta un 12% por cada grado > 38°C. Así, un niño de 10 kg con aumento promedio -no un pico de fiebre- 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, politraumatismo, cirugía) aumentan el gasto calórico de forma variable, entre un 25% y un 75%.

Como conclusión, puede decirse que los dos puntos clave del líquido de mantenimiento son: 1) su volumen, no puede aplicarse actualmente a un número importante de niños hospitalizados, pues facilita el desarrollo de hiponatremia cuando existe estímulo no osmolar para la secreción de ADH, y 2) su composición (Na<sup>+</sup> 30 mEq/L), sólo es adecuada si el volumen del LEC es normal pero no es apropiada para tratar los estados de hipovolemia o deshidratación.

#### **4. Fluidoterapia intravenosa en situaciones especiales**

##### **4.1. Prevención de hiponatremia hospitalaria: Medidas generales**



Desde 2003 se ha destacado y reiterado de forma periódica (Moritz ML y Ayus JC), que la administración i.v. de fluidos hipotónicos en niños hospitalizados con aumento de ADH (incapaces de eliminar agua libre) provoca hiponatremia (algo ya conocido) y que la medida más efectiva de prevención “para evitar muertes” es utilizar como fluido de mantenimiento, con aisladas excepciones, el salino 0,9%. Esta aproximación al problema de la hiponatremia en niños hospitalizados es realista (demasiadas se producen), pero la solución propuesta es excesivamente práctica al no considerar otros aspectos de su patogenia, lo que es imprescindible para que la prevención y el tratamiento sean eficaces. En la Tabla 4 se recogen las causas más frecuentes de hiponatremia en pacientes hospitalizados y la aproximación diagnóstica más útil considerando el estado del LEC y el  $U_{Na}$ .

Tabla 4. Causas frecuentes de hiponatremia: Relación con el volumen del LEC y el  $U_{Na}$ .

	$U_{Na} < 20 \text{ mEq/L}$	$U_{Na} > 20 \text{ mEq/L}$
<b>LEC disminuido</b> <b>“Pérdida de <math>Na^+</math> y agua”</b>	Deshidratación diarreica Fibrosis quística Tercer espacio	Vómitos y alcalosis Estados “pierde sal”: a) Insuficiencia o resistencia mineralcorticoide b) Nefropatía c) Síndrome de inadecuada natriuresis (con o sin enfermedad cerebral)*
<b>LEC normal o aumentado</b> <b>“Exceso de agua”</b>	Insuficiencia cardiaca Cirrosis Síndrome nefrótico Enteropatía pierde-proteína <i>Capillary leak syndrome</i>  <b>EDEMAS</b>	SSIADH Insuficiencia renal Intoxicación acuosa Déficit de glucocorticoide Hipotiroidismo  <b>SIN EDEMAS</b>

\* El llamado síndrome cerebral pierde sal se prefiere incluirlo en este grupo.

La primera medida de prevención, sabiendo ya que no existe un fluido i.v. universal para todos los niños y circunstancias clínicas, es decidir si “a nuestro paciente, los fluidos i.v. son necesarios”. No son justificables actitudes terapéuticas derivadas de planteamientos como “los fluidos i.v. son convenientes en niños con asma o neumonía para fluidificar las secreciones” o “como el niño no come, debe iniciarse la fluidoterapia i.v.”. Es cierto que el niño enfermo come menos pero no necesariamente bebe menos, pudiendo incluso beber más cantidad de agua pues el centro de la sed funciona correctamente, excepto que pautemos de forma “obligada” un ritmo horario de fluido i.v.

La segunda medida de prevención, es la vigilancia clínica y mediante el laboratorio del paciente. Al revisar las publicaciones se comprueba que ningún paciente hubiera sufrido graves complicaciones siguiendo estas dos recomendaciones. Es necesario el control diario del peso, medir el volumen de orina y el flujo (ml/h) de diuresis, así como la densidad urinaria y la cetonuria cada 6-8 horas (tira reactiva), calculando el balance cada 12 horas (o antes según la situación clínica), incluyendo siempre los líquidos administrados por vía oral. La bioquímica hemática (glucosa, urea,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , creatinina, Osm) y el análisis de orina (sedimento,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , creatinina, Osm) al menos cada 24 horas, permite calcular la EFNa, el  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$  y otros índices renales. Estas medidas son especialmente importantes durante las primeras 72 horas de fluidoterapia (“a mayor gravedad clínica, controles más frecuente”).

Decidida la fluidoterapia i.v., debe programarse para periodos de 12 h en lugar de 24 h, lo que obliga a revisiones más frecuentes y debe retirarse lo más pronto posible cuando el paciente tolere la vía oral. La indicación de continuar con fluidos i.v. para mantener permeable una vía, debe ser olvidada (a un lactante, 10 ml/h son 240 ml en 24 h).

La natremia debería conocerse siempre antes de iniciar cualquier fluidoterapia i.v. porque informa del margen de seguridad para cada niño y situación clínica. Un  $\text{P}_{\text{Na}}$  inicial  $\leq 135$  mEq/L ( $< 140$  mEq/L para algunos autores) sin hipovolemia, atribuible por tanto a un exceso de ADH, debe considerarse de riesgo para desarrollar hiponatremia.

El niño enfermo que es atendido en Urgencias y es hospitalizado con frecuencia tendrá elevada la ADH, en la mayoría de ocasiones por estímulos no osmolares, potenciándose si existe hipovolemia. Deben de tratarse de forma precoz y adecuada todos los estímulos que liberan ADH: analgesia pautada y no “a demanda”, antieméticos (ondansetrón i.v.) y antitérmicos. El paciente con disminución del LEC si no puede tolerar la vía oral, requiere tratamiento i.v. con salino 0,9% (20-60 ml/kg), administrado en 1-2 horas o lo más rápidamente posible, valorando de forma periódica su estado de hidratación hasta que inicia y normaliza la diuresis, lo que indica que la actividad antidiurética ha desaparecido. Este salino 0,9%, no solo expande el LEC, además bloquea la secreción de ADH y al sistema R-AII-A permitiendo la administración (oral o i.v.) de líquidos de mantenimiento.

#### **4.2. Síndrome de secreción inadecuada de ADH**

En la mayoría de situaciones clínicas, el estímulo osmolar y no osmolar para la liberación de ADH, actúan en paralelo. Por ejemplo, en una gastroenteritis con pérdida de agua mayor que de  $\text{Na}^+$ , la hiperosmolalidad plasmática y la disminución del LEC contribuyen a la secreción elevada de ADH. En otras situaciones (síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca) las señales para la liberación de ADH son de sentido opuesto: hipoosmolaridad plasmática por



aumento del LEC (“edemas”) pero con líquido intravascular “efectivo” disminuido ( $U_{Na} < 20$  mEq/L); también aquí, la liberación de ADH debe considerarse adecuada

Sin embargo, existen otras situaciones donde la liberación mantenida de ADH ocurre sin hipovolemia ni osmolaridad elevada; es el llamado síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH). Algunos autores, incluyen para su diagnóstico, la ausencia de cualquier estímulo no osmolar capaz de liberar ADH; cuando estos estímulos ocurren, sería preferible llamarlo *síndrome de producción no osmolar de ADH*.

Para instaurar una hiponatremia hipoosmolar ( $P_{Na} < 135$  mEq/L,  $P_{Osm} < 280$  mOsm/L), junto a la inapropiada antidiuresis es necesario mantener un aporte de agua o líquidos hipoosmolares por vía oral o i.v. mayor que la suma de sus pérdidas insensibles y urinarias, pues la ADH actuando por sí sola es incapaz de producir hiponatremia. Esta es la razón, que algunos autores prefieran llamarlo *síndrome de aporte inadecuado de líquidos*.

Distinguir entre una secreción adecuada de ADH y el SSIADH no siempre es fácil, pues en muchas ocasiones existe hipovolemia “subclínica” (no apreciada a la exploración). En estos casos, la anamnesis detallada, el contexto clínico y el laboratorio ( $U_{Na}$ ,  $EF_{Na}$ ,  $U_{Osm}$ ) son necesarios para su diagnóstico. No puede diagnosticarse un SSIADH si existe hipovolemia pues ambas situaciones son incompatibles. Cuando existe hipovolemia, antes de iniciar los líquidos de mantenimiento, la administración de salino 0,9% (10 ml/kg hora, durante 2-4 horas) es segura, restaura el tamaño del LEC e inhibe la secreción de ADH.

La rapidez en aparecer la clínica en el SSIADH (asintomática en formas lentas y crónicas, convulsiones y muerte en formas rápidas y agudas con  $P_{Na^+} < 125$  mEq/L) depende de la diferencia entre el aporte y la pérdida de agua, acelerándose cuando el volumen de los fluidos i.v. es excesivo, algo fácil que suceda si se piensa que el niño “está deshidratado y por eso no orina”, aumentando erróneamente el ritmo de la perfusión.

Al tener los pacientes con SSIADH un exceso de ACT (pueden aumentar de peso) y no un déficit de  $Na^+$ , los parámetros sanguíneos son de hemodilución lo que puede ayudar al diagnóstico (descenso del Hto, VCM eritrocitario ligeramente aumentado, descenso de las proteínas y de la albúmina y valores disminuidas o en el rango inferior para la edad de ácido úrico, urea,  $K^+$  y creatinina). Debe destacarse que, por el contrario, el bicarbonato permanece en valores normales con un descenso nunca  $> 2$  mMol/L, lo que condiciona un gap aniónico disminuido, incluso con un valor de cero, contrariamente a lo que ocurre en la hiponatremia asociada a hipovolemia, en la que el gap aniónico es normal o elevado.

El diagnóstico del SSIADH se establece por exclusión de otras causas de hiponatremia, debiendo asegurarse que la función cardiaca, suprarrenal, renal, tiroidea y hepática son normales



y que el volumen del LEC es normal o ligeramente aumentado pero nunca disminuido, lo que explica la  $U_{Na} > 20$  mEq/L y la  $EF_{Na} > 0.5\%$ . La natriuresis elevada empeora la hiponatremia pero mejora el exceso de LEC, lo que evita la aparición de signos de hipervolemia como los edemas; pasados unos días (formas crónicas de SSIADH), esta natriuresis se normaliza por ajuste del umbral osmótico de la ADH consiguiéndose eliminar agua libre (efecto escape).

En niños, las causas de SSIADH están en relación con infecciones (neumonía, bronquiolitis, meningitis, encefalitis, pielonefritis), enfermedades del sistema nervioso (convulsiones, traumatismo craneoencefálico, síndrome de Guillain-Barré), enfermedades pulmonares (asma, ventilación asistida, presión positiva vías aéreas), fármacos (análogos de la ADH, ciclofosfamida, vicristina, carbamazepina y oxcarbazepina, ácido valproico, haloperidol, antidepresivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos, drogas de diseño como el éxtasis), periodo posoperatorio de cualquier cirugía o por sumación de algunos de estos factores. Además, a mayor gravedad clínica se origina de forma más fácil y rápida la hiponatremia.

El primer objetivo del tratamiento es tratar la causa que provoca la liberación de ADH. Para el trastorno hidroelectrolítico debe recordarse que estos pacientes no responden a la administración i.v. de  $Na^+$  y no normalizan la hiponatremia ni la natriuresis si no se establece una restricción de agua en los fluidos de mantenimiento para crear un balance hídrico negativo; debe administrarse  $Na^+$ ,  $K^+$  y glucosa de acuerdo con los requerimientos normales de mantenimiento. Para conseguir el balance negativo es preciso que el aporte hídrico total sea inferior a la suma de la pérdida estimada de agua insensible y del volumen de orina medido. En lactantes y niños, sólo puede lograrse cuando el aporte de agua se reduce por debajo de 75 ml/100 kcal, siendo más deseable de 50 a 60 ml/100 kcal. Esta restricción no siempre es fácil de conseguir -a mayor restricción, mayor riesgo de hipovolemia y más estímulo para liberar ADH- especialmente en los lactantes cuya alimentación es principal o exclusivamente líquida. El equilibrio entre restricción e hipovolemia se alcanza con una meticulosa vigilancia clínica y con el laboratorio, que en niños pequeños debe incluir siempre la cetonuria.

### **4.3. Pacientes quirúrgicos**

Los pacientes que se hospitalizan para cirugía programada por lo general se encuentran en un estado de normalidad hidroelectrolítica; situación diferente son los que precisan cirugía urgente. Ocasionalmente son pacientes con patología crónica (cardíaca, broncodisplasia, desnutrición, insuficiencia renal) que toleran peor un exceso de agua y de  $Na^+$ . En cualquier caso, el volumen de fluidos i.v. que debe administrarse en el período perioperatorio se basa en los mismos fundamentos ya comentados: a) corrección del déficit existente (horas de ayuno en los programados, pérdida a tercer espacio en la urgente, coexistencia de infección) que, según la gravedad, deberá reponerse antes de su entrada en quirófano, b) líquidos de mantenimiento:

aumento de las pérdidas insensibles (ventilación mecánica, incisión quirúrgica pequeña o grande con exposición visceral) y aumento del líquido intersticial, y c) posibles pérdidas que se producen (sangre, líquido intestinal) que deben de cuantificarse y añadirse a los líquidos de mantenimiento.

Para las horas de ayuno previo (“nada por boca”), son válidas las normas de la Sociedad Americana de Anestesiología (Tabla 5). La administración de líquidos claros hasta 2 horas antes de la anestesia no aumenta el riesgo de aspiración de contenido gástrico, pero sí mejora el bienestar del niño, reduciendo el riesgo de hipovolemia y/o hipoglucemia; cada hospital, debe ajustar su protocolo a dichas normas.

Tabla 5. Horas de ayuno previas para cualquier tipo de anestesia (local, general, sedación).

Tipo de alimento o líquido	Período mínimo de ayunas
Líquido claro-transparente*	2 horas
Lactancia materna	4 horas
Leche de fórmula	6 horas
Leche de vaca <sup>§</sup>	6 horas
Comida ligera <sup>¶</sup>	6 horas
Sólidos	8 horas

\* Un líquido que, a través de él, puede verse una marca o letra. Ejemplos: agua, agua con azúcar, zumos sin pulpa. El volumen de líquido ingerido es menos importante que el tipo de líquido. Totalmente segura una ingesta de 2 ml/kg.

<sup>§</sup> El volumen ingerido debe de considerarse pues puede retrasar el vaciamiento gástrico.

<sup>¶</sup> No carne, ni fritos ni grasas. La cantidad ingerida debe de considerarse pues puede retrasar el vaciamiento gástrico.

La concentración de glucosa en los fluidos intraoperatorios, debe ser suficiente para prevenir la hipoglucemia (daño cerebral) y evitar la hiperglucemia (diuresis osmótica): del 1% al 2% en lactantes y niños pequeños, menor o incluso sin glucosa en niños mayores con tiempos de anestesia cortos. Antes de la cirugía, especialmente en niños pequeños, desnutridos y con ayuno prolongado (no todos se operan a las 8:00 horas de la mañana), es recomendable medir la glucemia y la cetonemia, así como intraoperatoriamente en anestesis prolongadas.

Durante el periodo de anestesia se recomiendan fluidos isotónicos (salino 0,9%, Plasma-Lyte) o casi isotónicos (Ringer lactato). Deben evitarse los fluidos hipotónicos incluso para diluir cualquier medicación. La exploración del paciente, la vigilancia intraoperatoria de los parámetros hemodinámicos y la reposición de las pérdidas medibles, permiten administrar el volumen eficaz para mantener el LEC.

Es importante, para iniciar las medidas de prevención, conocer los factores de riesgo para la aparición de náuseas y/o vómitos en el posoperatorio, entre ellos la cinetosis, una

historia previa similar, el sexo femenino después de la pubertad, duración de la cirugía mayor de 60 minutos, la cirugía emetizante (estrabismo, ORL, cirugía abdominal, ginecológica, de rodilla y hombro), los anestésicos inhalados (óxido nitroso, isoflurano) y el uso de opiáceos.

En el periodo posoperatorio y para la mayoría de procedimientos quirúrgicos, la ingesta por boca de líquidos puede y debe iniciarse en las primeras 3 horas, permitiendo retirar los fluidos i.v. en las primeras 6 horas. En este período se produce la “máxima” secreción de ADH por estímulos no osmolares y donde más de la mitad de las muertes y complicaciones graves por encefalopatía hiponatrémica han sido publicadas. Por esto, lo más importante es el juicio clínico para ajustar a cada paciente su fluidoterapia: mientras que la hipovolemia tiene fácil diagnóstico y tratamiento (salino 0,9%), la administración de volúmenes excesivos de fluidos hipotónicos puede tener graves complicaciones. En las primeras 6 horas, que puede prolongarse hasta 12 horas en algunas cirugías (abdominal, escoliosis), el fluido i.v. de elección es el salino 0,9% con glucosa al 5% y con un volumen calculado según la fórmula de Holliday-Segar. Igual de importante es la analgesia efectiva y la administración de antieméticos en caso de náuseas y/o vómitos y cuya vigilancia debe incluirse en las órdenes médicas. Pasadas estas primeras 6-12 horas, mientras no sea posible la alimentación por vía oral y no exista hipovolemia, se deben administrar fluidos hipotónicos (30-50 mEq/L de sodio) con glucosa al 5%, añadiendo  $K^+$  (20 mEq/L) tras la primera micción o si se conoce su concentración en sangre. El volumen debe reducirse, entre 50-75 ml/100 kcal por la actividad aumentada de ADH. Si existe hipovolemia, debe administrarse salino 0.9% hasta su corrección.

La vigilancia clínica y de laboratorio son esenciales en este período. La aparición de cefalea con náuseas y/o vómitos, los signos de hipovolemia, el momento de la primera micción (si no ocurre en las primeras 6 horas, debe ser motivo de mayor vigilancia), el análisis de dicha orina (el  $U_{Na}$  elevado y la  $U_{Osm} > 500$  mOsm/L avisan de un mayor riesgo de hiponatremia por la actividad aumentada de la ADH) y el cálculo del flujo de orina (ml/h) y el del  $C_{H_2O}$  permiten conocer el efecto y la duración de la ADH. Recordar el efecto del decúbito sobre la distribución del líquido intersticial, la circulación venosa y la linfática en los pacientes encamados, que justifica el inicio precoz de los cambios de posición y de la movilidad de las piernas.

#### **4.4. Patología pulmonar: Bronquiolitis y neumonía**

Los lactantes y niños con bronquiolitis o neumonía son un grupo de alto riesgo para desarrollar hiponatremia. En los lactantes con bronquiolitis, el antecedente de prematuridad y broncodisplasia, la mayor facilidad al edema cerebral y las formas clínicas graves (vómitos por la tos, hipoxemia, hipercapnia, atrapamiento aéreo en la radiografía de tórax) favorecen la liberación de ADH. Cuando no sea posible la vía oral ( $FR > 60-70$  rpm) y no se tolere la sonda nasogástrica para su alimentación, la administración de fluidos i.v. es necesaria. En estos casos,

conseguir un estado de normovolemia -para inhibir la liberación de ADH- evitando la hipovolemia -que aumenta los niveles de ADH- no es fácil. Si el  $P_{Na}$  es normal ( $\geq 136$  mEq/L ó mejor aún  $\geq 138$  mEq/L) y no existe hipovolemia (exploración clínica,  $U_{Na}$ , EFNa), la restricción de agua (75 ml/100 kcal) pero no de los requerimientos de  $Na^+$ , es la mejor medida de prevención inicial además de aplicar las medidas generales; si continúa la alimentación oral, debe tenerse en cuenta en los cálculos de aporte de agua. Si existe hipovolemia, el déficit debe corregirse con fluidos isotónicos (salino 0,9%) y seguir posteriormente con la restricción. Si existe hiponatremia ( $P_{Na} < 135$  mEq/L) sin hipovolemia (SSIADH), la restricción inicial de agua deberá ser de 50 ml/100 kcal requiriendo un control analítico en 4-6 horas. En los pacientes graves ingresados en CIP y con ventilación mecánica, el estímulo para liberar ADH es máximo; en estos casos, la administración de fluidos isotónicos (salino 0,9% con glucosa al 5%) ajustados a los requerimientos de agua es la mejor medida de prevención. La única excepción para administrar fluidos hipotónicos (30-50 mEq/L de  $Na^+$ ) sin restricción, sería el paciente con  $P_{Na}$  inicial  $> 145$  mEq/L. Cuando el paciente pueda tolerar la vía oral, los fluidos i.v. deben retirarse lo más rápidamente posible.

En pacientes con neumonía deben aplicarse las medidas generales de prevención y según la gravedad clínica, los fluidos i.v. siguen la misma pauta que en la bronquiolitis.

#### **4.5. Patología del sistema nervioso central**

En estos niños, no existe un “nivel seguro” de hiponatremia, pues incluso descensos pequeños ( $P_{Na}$  130-134 mEq/L) empeoran el pronóstico al facilitar el desarrollo de la encefalopatía hiponatrémica. Por esto, el objetivo terapéutico será mantener siempre un  $P_{Na} > 135$  mEq/L (mejor entre 140-145 mEq/L). Debe evitarse la asociación “letal” hipoxemia-hiponatremia con la aplicación rigurosa de las medidas generales de prevención de la hiponatremia y la monitorización con pulsioximetría continua. No está indicada la restricción sistemática de fluidos en niños con meningitis o TCE; en estos casos, la causa más frecuente de hiponatremia es la secreción adecuada de ADH por hipovolemia, que debe de tratarse de forma adecuada con salino 0,9%. La vigilancia clínica y de laboratorio permitirá evitar la aparición de un SSIADH, iniciando precozmente la restricción de agua en los fluidos de mantenimiento (50 ml/100 kcal). Al igual que en la bronquiolitis, en los pacientes graves ingresados en la CIP (puntuación en la escala de Glasgow  $\leq 8$ , intubados con ventilación mecánica, politraumatismo), el tratamiento inicial será la administración de fluidos isotónicos (salino 0,9%) con glucosa (evitando tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia) según los requerimientos de mantenimiento de agua sin restricción. La aparición de edema cerebral con aumento progresivo de la presión intracraneal, secundario a la hipoosmolalidad plasmática, requiere la administración urgente de salino hipertónico (ClNa 3%= 0,51 mEq/ml; ClNa 20%=3,42

mEq/ml) a la dosis de 1 mEq/kg de ClNa, por vía i.v., en forma de bolo en 5-10 minutos (máximo 50 mEq); esta dosis aumenta la  $P_{Na}$  en aproximadamente 2 mEq/L, pudiéndose repetir hasta dos veces más (máximo aumento de la natremia de 5-6 mEq/L en las primeras 1-2 horas). Es recomendable el control analítico de  $P_{Na}$  y  $P_{Osm}$  después de cada bolo de salino hipertónico.

#### 4.6. Deshidratación por gastroenteritis aguda (DGEA)

Aunque las soluciones de rehidratación oral (SRO) han permitido prevenir y resolver de forma segura y eficaz la mayor parte de niños con DGEA, algunos de ellos, especialmente los menores de tres años, requieren fluidoterapia i.v. El cálculo del porcentaje de pérdida del peso y la exploración clínica minuciosa son la clave para diagnosticar y clasificar el grado de deshidratación. La clasificación actualmente recomendada en niños con DGEA emplea el porcentaje de pérdida ponderal estimado, independientemente de la edad, orientando la pauta terapéutica que debe iniciarse: a) ausencia de deshidratación o mínima (< 3%), observación en domicilio; b) deshidratación leve a moderada (3-9%), observación en Urgencias con SRO; c) deshidratación grave ( $\geq 10\%$ ), tratamiento i.v. urgente con salino 0.9%. Estos niños tienen altos niveles de ADH (fiebre, hipovolemia, vómitos, hipoglucemia) y el uso de fluidos i.v. hipotónicos puede producir hiponatremia, complicaciones neurológicas e incluso la muerte.

En las deshidrataciones leves a moderadas, la SRO (50-100 ml/kg) se administra en 4 horas en las iso e hiponatémicas y en 12 horas en las hipernatémicas. En las DGEA graves, se administra salino 0,9% i.v. (20-40 ml/kg en 1-2 horas) hasta la normalización del relleno capilar, la frecuencia cardiaca y el nivel de conciencia (puede ser necesaria otra infusión adicional hasta conseguir dichos objetivos) continuando con SRO. Esta pauta *rápida* de rehidratación, tan fácil como efectiva (mejora la perfusión intestinal y renal, órganos fundamentales para permitir la tolerancia oral y corregir alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base), debe aplicarse a la mayoría de lactantes y niños previamente sanos que acuden a urgencias. Cuando la vía oral no es posible (vómitos incoercibles) la rehidratación enteral continua por sonda nasogástrica, es al menos tan efectiva, si no mejor, que la vía i.v. En pacientes con DGEA y acidosis metabólica (especialmente con  $HCO_3^- \leq 13$  mEq/L) con anión gap aumentado, que empeora la tolerancia oral posterior, se ha sugerido la administración de salino 0,9% con glucosa al 5% para reducir la cetonemia y permitir una mejor tolerancia a la SRO en el domicilio.

La fluidoterapia i.v. para el tratamiento de la DGEA se basa en los mismos principios generales: corregir el *déficit* pasado con salino 0,9%, mantener los requerimientos presentes con *líquido de mantenimiento* y reponer las *pérdidas continuadas* futuras. Las fases “clásicas” de la rehidratación i.v. (Winters RW, 1978) son cuatro: *Fase I*, anti-shock o de restablecimiento de la circulación, típica de las deshidrataciones graves, con una duración de dos horas (puede

prolongarse hasta cuatro horas); *Fase II*, de corrección del déficit de H<sub>2</sub>O y Na<sup>+</sup> del LEC, iniciándose la reposición del déficit de K<sup>+</sup> intracelular al mejorar la función renal, con una duración de 18 a 24 horas; *Fase III*, de restauración completa del déficit de K<sup>+</sup> orgánico y normalización del equilibrio ácido-base, con una duración entre 18-24 horas a 2-4 días y *Fase IV*, de restauración de los déficit calórico y proteico, con aumento regular del peso, con una duración de 2-4 días a 1-3 semanas. Actualmente, únicamente se consideran las dos primeras (Tabla 6).

Tabla 6. Métodos de estimación y cálculo de los requerimientos de agua y electrolitos y de la duración de la rehidratación parenteral (i.v.) en niños deshidratados.

	Requerimientos de agua	Requerimientos de electrolitos	Duración (horas)
<b>Déficit agudo</b> "pasado"	Pérdida de peso Signos clínicos Shock	Salino 0,9% Na <sup>+</sup> : 154 mEq/L	- <i>Fase I "anti-shock"</i> Duración: 0 a 2-4 h Volumen: 20-40 ml/kg  - <i>Fase II "corrección déficit"</i> Duración: 2-4 h a 18-24-48 h* Volumen: déficit (restar el administrado en la Fase I)
<b>Mantenimiento</b> "presente"	Holliday-Segar ó S.C.	Líquido de mantenimiento: Na <sup>+</sup> : 30 mEq/L K <sup>+</sup> : 20 mEq/L	Ritmo uniforme, ml/h, en 24 h
<b>Pérdidas continuadas</b> "futuro"	ml/ml (estimadas)	Composición <sup>¶</sup>	Añadido al mantenimiento <sup>§</sup>

\* Según exista isonatremia (18-24 horas), hiponatremia (24-48 horas), hipernatremia (48-72 horas). En las formas graves de hiponatremia ( $P_{Na} < 120$  mEq/L) o hipernatremia ( $P_{Na} > 170$  mEq/L), el aumento o descenso del  $P_{Na}$  sin riesgo de complicaciones neurológicas es de un máximo de 0,5 mEq/hora ó 10-12 mEq/día, pudiendo ser necesarias más de 48 horas para su corrección; requiere controles de  $P_{Na}$  cada 4-6 horas.

¶ Gástricas (vómitos, aspiración): salino 0,9%. Intestinales (diarrea): salino hipotónico 0,45%.

§ No hacer cálculos posibles, mejor reponerlas según importancia, al mismo tiempo que ocurran (variable entre 1 y 6 horas).

Para la Fase I, independientemente del tipo de deshidratación, el líquido utilizado es salino 0,9% a un volumen de 20-40 ml/kg en 1-2 horas. Para la Fase II, el volumen del líquido administrado es la suma de los requerimientos de mantenimiento *más* el déficit (restando el volumen de salino 0,9% administrado en la Fase I) *más* las pérdidas continuadas medibles. La composición de los líquidos administrados en la Fase II, dependerá del  $P_{Na}$  inicial: para las deshidrataciones isonatrémicas (las más frecuentes), se recomiendan concentraciones iniciales de Na<sup>+</sup> de 77 mEq/L (salino 0,45%) que se administran durante 18-24 horas. Esta concentración de Na<sup>+</sup>, es el resultado de sumar el Na<sup>+</sup> aportado por los líquidos de mantenimiento (30 mEq/L) más el Na<sup>+</sup> que se aporta para la corrección del déficit restante como salino 0,9%. Para las deshidrataciones hiponatrémicas e hipernatrémicas, la concentración inicial de Na<sup>+</sup> en el líquido

administrado (alrededor de 100 mEq/L en hiponatremias y de 50 mEq/L en hipernatremias), como la duración de la Fase II (a mayor hipo o hipernatremia, mayor duración, pudiendo ser de hasta 48-72 horas) dependen del grado de alteración de la natremia. Deben hacerse controles analíticos (sangre y orina) cada 4-6 horas durante el tratamiento, ajustando la velocidad y la concentración de  $\text{Na}^+$  de los fluidos i.v., para conseguir una corrección lenta y segura de la natremia sin complicaciones neurológicas (ritmo máximo de aumento o descenso del  $\text{P}_{\text{Na}}$ : 0,5 mEq/hora ó 10-12 mEq/día). En esta Fase II debe incluirse la reposición de las pérdidas de  $\text{K}^+$ , añadiéndolo a la perfusión en forma de ClK para alcanzar una concentración final de  $\text{K}^+$  en el líquido de la perfusión de 20-40 mEq/L (máximo de 40 mEq/L por el riesgo de arritmia cardiaca).

#### **5. Resumen: Diez reglas a seguir para usar con seguridad los fluidos i.v.**

1. La mejor prevención: utilizar, siempre que sea posible, la vía oral.
2. Los pediatras que se ocupan de la asistencia a niños hospitalizados deben conocer y enseñar la fisiología de los líquidos corporales, sus modificaciones por el desarrollo y los trastornos relacionados con el metabolismo hidroelectrolítico y ácido-base. Si la administración de fluidos es necesaria, junto a una vigilancia clínica y de laboratorio, debe hacerse una valoración individual de su volumen y composición.
3. En todo niño que ingresa en un hospital por un proceso agudo debe conocerse su natremia y quedar registrada junto a la somatometría. Debe de considerarse una situación de riesgo de hiponatremia si la cifra de  $\text{P}_{\text{Na}}$  es  $\leq 135$  mEq/L y asocia causas para liberar ADH o de hipernatremia si el  $\text{P}_{\text{Na}}$  es  $\geq 145$  mEq/L y asocia causas que provocan pérdida de agua libre.
4. La hipovolemia debe de tratarse de forma rápida con salino 0,9% antes de iniciar cualquier fluido i.v. hipotónico de mantenimiento. Los fluidos hipotónicos no son apropiados para el tratamiento de la hipovolemia o la deshidratación.
5. Deben identificarse las causas que liberan ADH y tratarlas de forma adecuada. El agua de los líquidos de mantenimiento, pero no el  $\text{Na}^+$ , debe restringirse en las situaciones con exceso de ADH, evitando la hipovolemia; este equilibrio es más difícil cuanto más pequeño es el niño y el estado clínico más grave.
6. La prevención de la hiponatremia en niños posoperados se inicia en el periodo preoperatorio (reducir las horas de ayuno) y durante la cirugía. La hoja de anestesia debe leerse porque permite conocer su duración, los fármacos utilizados, el tipo y volumen de fluidos administrados, las posibles pérdidas, si han existido vómitos, el tipo de analgesia pautada y el momento de la primera micción.

7. El periodo posoperatorio de máxima liberación de ADH es variable (6-12 horas hasta 24 horas). En la mayoría de los niños hospitalizados en salas generales este periodo es de 6 horas. Durante el mismo, es recomendable administrar salino 0,9 % con glucosa al 5% con un volumen adecuado a los requerimientos de mantenimiento según el método de Holliday-Segar. Pasado este período, si se precisan, se administrarán fluidos hipotónicos con restricción moderada de agua (pero no de Na<sup>+</sup>).
8. Los pacientes que deben permanecer encamados, requieren cambios frecuentes de postura y mover las extremidades inferiores para normalizar la redistribución del LEC.
9. En cualquier paciente al que se administran fluidos i.v. hipotónicos que inicia dolor de cabeza, náuseas y vómitos, debe medirse la P<sub>Na</sub>. Si existe hiponatremia (P<sub>Na</sub> < 130 mEq/L), debe trasladarse a CIP para su vigilancia y tratamiento.
10. Siempre debe tenerse presente que: “El agua y la sal son medicamentos que deben prescribirse como si fueran heparina: modificando la dosis hasta encontrar el punto deseado. En nuestro caso, la natremia determina la cantidad de agua. Administrar fluidos hipotónicos a un niño con hiponatremia (o con riesgo de) o no administrar agua a un niño con hipernatremia (o con riesgo de) es inaceptable. Es como seguir administrando heparina a un niño con un índice INR prolongado” (Sterns RH y Silver SM).

### **Bibliografía**

1. Berl T, Schrier RW. Trastornos de la homeostasis del agua. En Schrier RW. Trastornos renales e hidroelectrolíticos. 7ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2011. p. 1-44.
2. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1175-84.
3. Dell RB. Fisiopatología de la deshidratación. En: Winters RW. Líquidos orgánicos en Pediatría. 1ª ed. Barcelona: ELICIEN; 1978. p. 119-37.
4. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases. Evidence-based Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: S81-S184.
5. Gerigk MA, Gnehm HpE, Rascher W. Arginine vasopressin and renin in acutely ill children: implication for fluid therapy. Acta Paediatr 1996; 85: 550-3.
6. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957; 19: 823-32.
7. Holliday MA. The evolution of therapy for dehydration: should deficit therapy still be taught? Pediatrics 1996; 98: 171-7.
8. Holliday MA, Friedman AL, Segar WE, Chesney R, Finberg L. Acute hospital induced





- hyponatremia in children: a physiologic approach. *J Pediatr* 2004; 145: 584-7.
9. Holliday MA, Ray PE, Friedman AL. Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. *Arch Dis Child* 2007; 92: 546-50.
  10. Levy JA, Bachur RG, Monuteaux MC, Waltzman M. Intravenous dextrose for children with gastroenteritis and dehydration: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 281-8.
  11. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of Hospital-Acquired Hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003; 111: 227-30.
  12. Moritz ML, Ayus JC. New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1225-38.
  13. Moritz ML, Ayus JC. Intravenous fluid management for the acutely ill child. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 186-93.
  14. Rivkees SA. Differentiating appropriate antidiuretic hormone secretion, inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting: the common, uncommon, and misnamed. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 448-52.
  15. Sterns RH, Silver SM. Salt and water: read the package insert. *Q J Med* 2003; 96: 549-52.
  16. Sümpelmann R, Hollnberger H, Schmidt J, Strauss J, Zander R. Inappropriate perioperative fluid management in children: time for an isotonic solution? *Pediatr Anesth* 2008; 18: 191.
  17. Valtin H, Schafer JA. Concentration and dilution of urine: H<sub>2</sub>O balance. En: Valtin H, Schafer JA, editors. *Renal Function*. 3<sup>a</sup> ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 151-182.