

Valores elevados de hormona antidiurética e hiponatremia en niños con gastroenteritis

Kristen A. Neville, MBBS, FRACP^{a,b}, Charles F. Verge, MBBS, PhD, FRACP^{a,b}, Matthew W. O'Meara, MBBS, FRACP^{b,c}
y Jan. Walker, MBBS, FRACP^{a,b}

OBJETIVOS: La actividad no osmótica de la ADH puede producir una hiponatremia grave durante el aporte de líquidos ajeno a la voluntad del sujeto. Nosotros hemos buscado pruebas de ello antes y durante la administración de líquidos intravenosos (i.v.) en niños con gastroenteritis.

MÉTODOS: En este estudio prospectivo de observación se midieron los valores plasmáticos de ADH, electrolitos, osmolalidad y glucosa en 52 sujetos antes (T_0) y 4 h después (T_4) de haber iniciado la administración de suero salino al 0,45% + suero glucosado al 2,5%, y posteriormente si estaba indicado. En T_0 se midieron los marcadores hormonales del estrés. Se recogieron muestras de orina para el análisis de electrolitos y osmolalidad.

RESULTADOS: Los estímulos no osmóticos de la secreción de ADH que se identificaron fueron los siguientes: vómitos (50 de 52), deshidratación (mediana 5%; rango, 3-8), hipoglucemia (2 de 52) y elevación de los marcadores hormonales del estrés (media ± desviación estándar: cortisol, 1.094 ± 589 nmol/l; T3 inversa, 792 ± 293 pmol/l). En T_0 , la mitad de los niños se hallaban hiponatrémicos (sodio plasmático < 135 mmol/l; n = 27). La mediana de la concentración plasmática de ADH en T_0 estaba significativamente elevada (mediana, 7,4 pg/ml; rango < 1,9-85,6). ADH estaba aumentada tanto en los niños hiponatrémicos como en los normonatrémicos, y seguía elevada en T_4 en 33 de 52, 22 de los cuales se hallaban simultáneamente hiponatrémicos. En T_4 , la cifra media del sodio plasmático no ha-

bía cambiado en los niños hiponatrémicos; en cambio, era $2,6 \pm 2,0$ mmol/l más baja en los sujetos que inicialmente se hallaban normonatrémicos. La osmolalidad de la orina era elevada inicialmente en comparación con el suero salino al 0,45% en 16 de 19 niños, y en 20 de 37 niños después de 3-12 h de administrar líquidos i.v.

CONCLUSIONES: Los estímulos no osmóticos de la secreción de ADH son frecuentes en los niños con gastroenteritis. Su persistencia durante la administración de líquidos i.v. predispone a una hiponatremia por dilución. Debe revalorarse el uso de suero salino hipotónico para reponer el déficit.

A pesar de la amplia aceptación y recomendación de las soluciones por vía oral para rehidratar a los niños con deshidratación leve o moderada por gastroenteritis¹⁻³, en recientes revisiones de la práctica clínica se ha observado que en los países industrializados se recurre con frecuencia a los líquidos intravenosos en estas circunstancias⁴⁻⁶. Aunque se recomiendan las soluciones isotónicas para la expansión aguda del volumen en el shock^{1-3,7}, a menudo se usan líquidos hipotónicos para la corrección intravenosa del déficit hídrico en niños con gastroenteritis⁷ y algunos grupos lo recomiendan incluso cuando se utilizan pautas de corrección rápida^{2,3,8}, en las que el déficit estimado o una cantidad fija de líquidos se perfunde por vía intravenosa en 2-4 h. En los países desarrollados la gastroenteritis es habitualmente una enfermedad benigna y autolimitada; sin embargo, se ha observado la aparición de hiponatremia grave y edema cerebral, con desenlace fatal o lesiones neurológicas permanentes, durante la administración de líquidos intravenosos^{9,10} y también en niños y adultos durante la ingesta oral excesiva^{11,12}. Estas raras pero catastróficas evoluciones se han atribuido al uso de soluciones salinas hipotónicas o al ritmo de perfusión. La manifiesta incapacidad de estos niños para excretar una carga de agua libre sugiere que la hormona antidiurética (ADH) está actuando a pesar de la baja osmolalidad plasmática.

En el sujeto sano, el mantenimiento del sodio y la osmolalidad plasmáticos dentro de unos estrechos límites se logra mediante la ingesta de líquidos, regida por la sed y por la excreción variable de agua por el riñón, principalmente por la actividad de ADH¹³. La ADH limita la excreción renal de agua; el máximo efecto anti-

^aDepartment of Endocrinology, Sydney Children's Hospital, Randwick, Sydney, Australia. ^bSchool of Women's & Children's Health, University of New South Wales, Sydney, Australia. ^cEmergency Department, Sydney Children's Hospital, Randwick, Sydney, Australia.

Correspondencia: Dr. Kristen A. Neville, Department of Endocrinology, Sydney Children's Hospital. High St Randwick. NSW 2031. Australia.

Correo electrónico: nevillek@sesahs.nsw.gov.au

No se distribuyen separatas.

Conflictos de intereses: ninguno.

Fuente de apoyo económico: Sydney Children's Hospital Foundation.

diurético se logra con unas concentraciones plasmáticas de ADH de 3-5 pg/ml¹³. Aunque los valores de ADH suelen estar estrechamente relacionados con la osmolalidad plasmática, diversos estimulantes no osmóticos de la secreción de ADH pueden alterar esta relación. Entre ellos se incluyen los siguientes: hipovolemia^{13,14}, náuseas y vómitos¹³, estrés¹⁵ e hipoglucemia¹⁶, algunos de los cuales pueden intervenir en la gastroenteritis. La actividad no osmótica de ADH durante la administración parenteral de líquidos podría conducir a una hiponatremia por dilución, especialmente si se emplean líquidos hipotónicos. Se cree que este mecanismo interviene en la aparición bien documentada de hiponatremia en niños y adultos durante la administración postoperatoria de líquidos^{17,18} y podría intervenir asimismo en los niños durante la rehidratación intravenosa por gastroenteritis.

Para investigarlo, centramos nuestra atención en los estimulantes no osmóticos y en las mediciones bioquímicas de la actividad de ADH, en un estudio prospectivo de observación realizado en niños ingresados por indicación del Sydney Children's Hospital (SCH) Emergency Department con un presunto diagnóstico de gastroenteritis, a quienes el médico encargado había decidido tratar con líquidos intravenosos.

MÉTODOS

Este estudio prospectivo de observación se realizó en el Sydney Children's Hospital entre agosto y octubre de 2001, coincidiendo con la máxima incidencia anual de infecciones por rotavirus¹⁹. Los niños de edades comprendidas entre 6 meses y 14 años con un presunto diagnóstico de gastroenteritis fueron candidatos a participar únicamente si el médico encargado había decidido un tratamiento con líquidos intravenosos (i.v.), independientemente de este estudio. Los motivos registrados para adoptar dicha decisión fueron la combinación de deshidratación clínica y vómitos continuados o ingesta insuficiente de líquidos orales durante la estancia en el servicio de urgencias (SU). Se excluyó del estudio a los niños que presentaban una anomalía conocida de la secreción de ADH, diabetes insípida nefrogénica, patología hipofisaria o hipotalámica, neumopatías agudas o crónicas, enfermedades renales o administración de fármacos que estimulan la secreción de ADH. El estudio fue aprobado por el South Eastern Area Research Ethics Committee y en todos los casos se obtuvo previamente el consentimiento informado de un progenitor o custodio.

Durante el período de estudio se presentaron en el SU 827 niños con gastroenteritis, el 36% de los cuales (304 de 827) recibieron líquidos i.v. Para la inclusión en el estudio, debían haberse recogido muestras de sangre para determinar las cifras plasmáticas de sodio, osmolalidad y ADH antes (T_0) y 4 h después (T_4) de iniciar la fluidoterapia i.v. La medición en T_4 correspondía a la realización del protocolo de corrección rápida, uno de los dos protocolos de rehidratación vigentes en el SU (ver más adelante). De 70 niños incluidos aleatoriamente, en 52 de ellos (31 varones) se obtuvieron los valores plasmáticos de sodio, osmolalidad y ADH en T_0 y T_4 . La edad media de los 52 niños fue de 3,2 años (rango, 0,7-12,8), y los valores medios de talla, peso e índice de masa corporal (IMC) se encontraban en el promedio para su edad (datos no expuestos). En 22 niños se recogieron muestras de heces para cultivo e investigación antigenica del rotavirus. En 4 de ellos no se identificó ningún microorganismo, 17 fueron positivos para rotavirus y 1 para *Campylobacter jejuni*.

Siguiendo las normas del Sydney Children's Hospital para el uso de líquidos i.v. en la gastroenteritis, todos los niños recibieron solución salina al 0,45% con suero glucosado al 2,5%, según un protocolo de rehidratación rápida (PRR: 10 ml/kg/h durante 4 h) y otro de rehidratación lenta (PRL: líquidos de mantenimiento²⁰ + deshidratación estimada en porcentaje del peso corporal, con corrección en 24 h). La decisión de utilizar el

PRR o el PRL quedó a criterio del médico encargado, a excepción de que el PRR tiene sus propios criterios de exclusión: niños menores de 6 meses, o bien cuando la deshidratación estimada es superior al 8% o el sodio plasmático inicial es < 130 mmol/l. Cuarenta de los 52 niños completaron las 4 h del PRR; 9 de ellos prosiguieron con la administración de líquidos i.v. siguiendo el PRL por indicaciones clínicas. De los 12 que recibieron el PRL, en 6 fue por cambio del PRR al PRL al cabo de 1 h de haber iniciado la administración de líquidos i.v., debido a que el sodio plasmático era < 130 mmol/l. Estos niños se incluyeron en el grupo del PRL.

Potenciales estimulantes no osmóticos de la actividad de ADH

Se recogieron los detalles de la enfermedad antes de la presentación del paciente. Para examinar si los niños con un peso escaso para su talla podían presentar un mayor riesgo de actividad no osmótica de ADH, se valoró la puntuación de desviación estándar (DE) del IMC. El grado de deshidratación inicial se estimó con mediciones clínicas estándar²¹. En 47 de 52 se registró el peso al alta, medido en la misma báscula empleada al ingreso, como medida adicional de la deshidratación inicial. Para investigar la hipoglucemia (glucosa plasmática ≤ 2,6 mmol/l) se midió la glucemia en todas las muestras de sangre. Como mediciones bioquímicas representativas del estrés impuesto por la gastroenteritis se emplearon las siguientes en T_0 : concentraciones séricas de cortisol y triyodotironina inversa (rT3), triyodotironina libre (FT3), tiroxina libre (FT4) y TSH.

Mediciones bioquímicas de la actividad de ADH

Los valores plasmáticos de sodio, osmolalidad y ADH se midieron en todas las muestras de sangre recogidas en T_0 y T_4 y en las muestras obtenidas posteriormente por indicación clínica. Para determinar si el sodio plasmático inicial era un indicador del riesgo posterior de hiponatremia por dilución, se analizó la respuesta a los líquidos i.v. según que el niño se hallara normonatrémico o hiponatrémico en T_0 . La hiponatremia se definió como una concentración plasmática de sodio < 135 mmol/l; la normonatremia, de 135 a 145 mmol/l. Los cambios en la concentración plasmática de sodio ≥ 2 mmol/l se consideraron como bioquímicamente significativos, al ser superiores al coeficiente de variación (CV) del análisis según el límite de referencia del laboratorio, de 135-145 mmol/l (CV, 1,3-1,5%).

Se intentó la recogida de muestras de orina mediante bolsa en los niños incontinentes o por recogida limpia a mitad de la micción en los niños con esfínteres adiestrados, y se procuró que la recogida fuera lo más próxima posible a la obtención de muestras de sangre. La concentración urinaria de sodio, la tonicidad de la orina (concentración urinaria de sodio + potasio) y la osmolalidad se determinaron en todas las muestras de orina recogidas. La excreción fraccional de sodio se calculó cuando fue posible mediante las concentraciones plasmáticas de sodio y creatinina en T_0 y T_4 . También se calculó el cociente entre el potasio y el sodio urinarios.

Métodos de laboratorio

Para medir la ADH se recogió la sangre en un tubo con heparina litiada que se colocó inmediatamente en hielo. Sin demora, se separó el plasma de cada muestra y se almacenó a -20 °C para su análisis posterior. La ADH plasmática se midió por duplicado mediante un equipo comercial de radioinmunoanálisis por ligazón con las proteínas (Nichols Institute Diagnostic, San Juan Capistrano, California, Estados Unidos), con un CV interanálisis del 12-15% y un CV intraanálisis del 10,3%. El límite inferior de detección del análisis fue de 1,9 pg/ml. La T3 inversa se midió por radioinmunoanálisis (Biodata, Biochem Immuno Systems, Roma, Italia), con un CV interanálisis del 5,7-11,8%. El sodio y el potasio plasmáticos y urinarios se midieron por métodos automatizados estándares con electrodos de iones selectivos; la osmolalidad se determinó por el descenso del punto de congelación, y la glucosa plasmática con un método de tasa de oxígeno. Los valores séricos de cortisol, FT4, FT3 y TSH se determinaron por métodos automatizados estándares.

TABLA 1. Cifras de sodio, osmolalidad y ADH plasmáticos en situación basal (T_0) y después de 4 h (T_4) de rehidratación intravenosa en 52 niños con gastroenteritis, según se hallaran hiponatrémicos (sodio plasmático < 135 mmol/l) o normonatrémicos (sodio plasmático 135-145 mmol/l) en T_0

	Hiponatrémicos en T_0 (n = 27)	Normonatrémicos en T_0 (n = 25)	p
Sodio en T_0^a (mmol/l)	131 (\pm 2,5)	138 (\pm 1,6)	
Sodio en T_4^a (mmol/l)	132 (\pm 2,9)	135 ^c (\pm 2,2)	
Cambio en el sodio ^a (mmol/l)	0,3 (\pm 2,1)	-2,6 (\pm 2,0)	p < 0,001
Osmolalidad en T_0^a (mOsm/kg)	275 (\pm 6,8)	286 (\pm 5,5)	p < 0,001
Osmolalidad en T_4^a (mOsm/kg)	272 ^d (\pm 5,7)	280 ^e (\pm 5,3)	p < 0,001
ADH en T_0^b (pg/ml)	5,9 (< 1,9-30,8)	14,8 (< 1,9-85,6)	p < 0,001
ADH en T_4^b (pg/ml)	2,9 ^f (< 1,9-11,0)	4,6 ^g (< 1,9-15,7)	p < 0,04

^aMedia (DE). ^bMediana (límites). ^cp < 0,001 (T_4 frente a T_0). ^dp = 0,04 (T_4 frente a T_0).

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, versión 11,0 para Windows). Para expresar los resultados se emplean la media \pm DE o la mediana (rango), a menos que se indique lo contrario. Las medias entre los grupos se compararon mediante la prueba de la *t* individual; las variables por parejas, por la prueba de la *t* para muestras aparejadas. Las medianas se compararon mediante la prueba de la *U* de Mann Whitney, y los cambios a lo largo del tiempo por la prueba de Wilcoxon *signed rank*. Los datos por categorías se analizaron mediante tabulación cruzada y la prueba de la χ^2 . La significación estadística se definió por los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Estímulos no osmóticos de la secreción de ADH en la primera visita

Vómitos

Los vómitos fueron un síntoma de inicio en el 96% de los niños. En 22 casos (42%) había un proceso que sólo originó vómitos antes de la visita, en 28 (54%) vómitos y diarrea, y en 2 (4%) sólo diarrea. La persistencia de los vómitos fue el motivo para prolongar la administración de líquidos i.v. más allá de 4 h en 8 de 9 niños que completaron 4 h en el PRR y que continuaron según el PRL.

Deshidratación

La estimación clínica de la contracción del volumen del líquido extracelular (LEC) osciló entre el 3 y el 8%, con una mediana del 5%. Fue similar en los tratados con PRR y PRL y no guardó relación con la concentración plasmática de sodio en T_0 (datos no expuestos). En concordancia con el grado leve a moderado de deshidratación que se estimó, la comparación de los pesos al ingreso y al alta mostró una ganancia media de $1,3 \pm 2,3\%$ (rango, -2,7 a +7,9%); sin embargo, esta medición se realizó después de un período variable de tiempo tras haber suspendido los líquidos i.v. y no toma en consideración las pérdidas continuadas o la ingesta oral variable.

Hipoglucemia

Se documentó la presencia de hipoglucemia en 2 de los 52 niños (4%) en T_0 , con glucemias de 2,3 y 2,5 mmol/l. La edad de estos niños era de 5,5 y 2,1 años, respectivamente, y las DE del IMC al ingreso fueron de

-0,47 y -2,11. La hipoglucemia se resolvió al iniciar la administración i.v. de líquidos con glucosa y en las investigaciones posteriores se excluyó una segunda patología.

Marcadores hormonales del estrés

La concentración sérica media de cortisol en T_0 fue de 1.094 nmol/l (\pm 589; rango, 223-2.702), en comparación con los límites de referencia a las 08.00 h de 155-599 nmol/l. Las concentraciones séricas de FT4, FT3 y TSH se hallaban dentro de los límites de referencia del laboratorio (datos no mostrados); sin embargo, la concentración sérica media de rT3 fue de 792 pmol/l (\pm 293), con un 93% de los resultados por encima de los límites de referencia del laboratorio (170-450 pmol/l). Las concentraciones séricas de las hormonas medidas fueron similares en los niños normonatrémicos o hiponatrémicos en T_0 (datos no expuestos).

Mediciones bioquímicas de la actividad basal (T_0) de ADH

El nivel medio de sodio plasmático en T_0 fue de $134 \pm 3,8$ mmol/l (rango, 127-141), y la osmolalidad plasmática media fue de $281 \pm 8,3$ mOsm/kg. Veintisiete niños (52%) se hallaban hiponatrémicos (media, $131 \pm 2,5$ mmol/l) (tabla 1), y en 9/52 (17%) el sodio plasmático era inferior a 130 mmol/l. Los niños que se hallaban hiponatrémicos en T_0 habían sufrido una enfermedad más prolongada antes de su llegada al SU, en comparación con los niños normonatrémicos (mediana, 2 días [< 24 h a 5 días] frente a < 24 h [< 24 h a 7 días]; p = 0,03); sin embargo, no había diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la edad, el sexo, la DE del IMC, el porcentaje de deshidratación o la positividad para el rotavirus.

En los 52 niños, la mediana de la concentración plasmática de ADH en T_0 fue de 7,4 pg/ml ($< 1,9$ -85,6) y era significativamente inferior en los niños hiponatrémicos que en los normonatrémicos (p < 0,001) (tabla 1). No había correlación entre las concentraciones plasmáticas de ADH y las de sodio (fig. 1 A) o la osmolalidad plasmática (fig. 1 B y C), tanto en los niños hiponatrémicos (fig. 1 B) como en los normonatrémicos (fig. 1 C).

La obtención de muestras de orina adecuadamente simultáneas con las de sangre fue difícil por la oliguria,

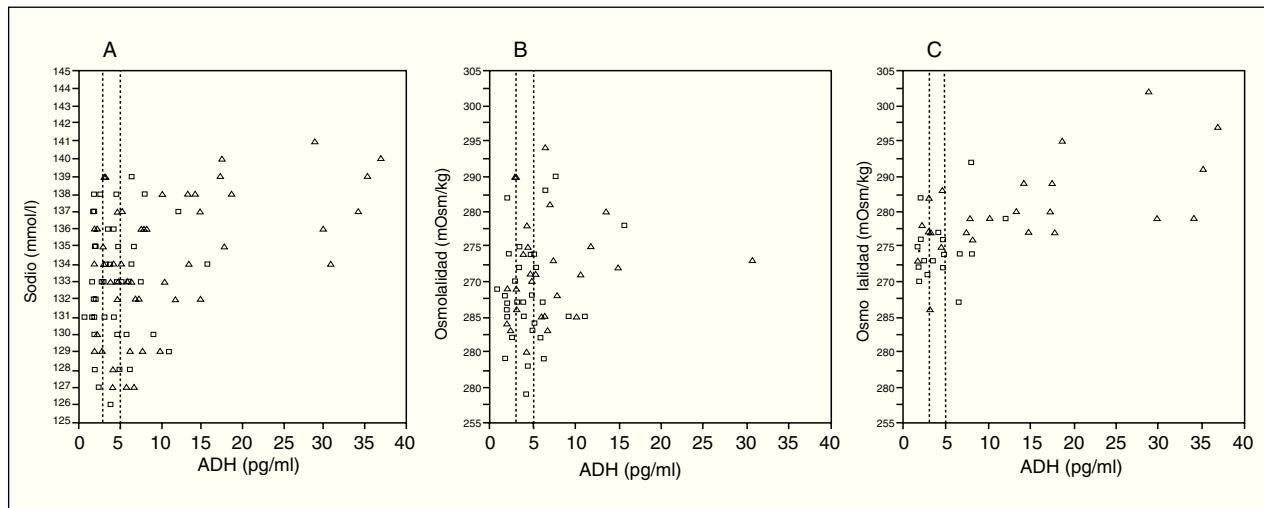


Fig. 1. Valores plasmáticos de ADH frente a los valores de sodio (A) y osmolalidad (B y C) plasmáticos en los niños hiponatrémicos (sodio plasmático < 135 mmol/l; B) y normonatrémicos (sodio plasmático 135-145 mmol/l; C) en situación basal (Δ) y al cabo de 4 h (\square). Tres casos de niños normonatrémicos (no expuestos) presentaban unas concentraciones plasmáticas basales de ADH de 68,1, 81,6 y 85,6 pg/ml, asociadas a unas osmolalidades plasmáticas de 284, 289 y 289 mOsm/kg, respectivamente. El área encuadrada indica la gama de niveles de ADH por encima del nivel en que ocurre la máxima antidiuresis, como se ha determinado en circunstancias experimentales¹³.

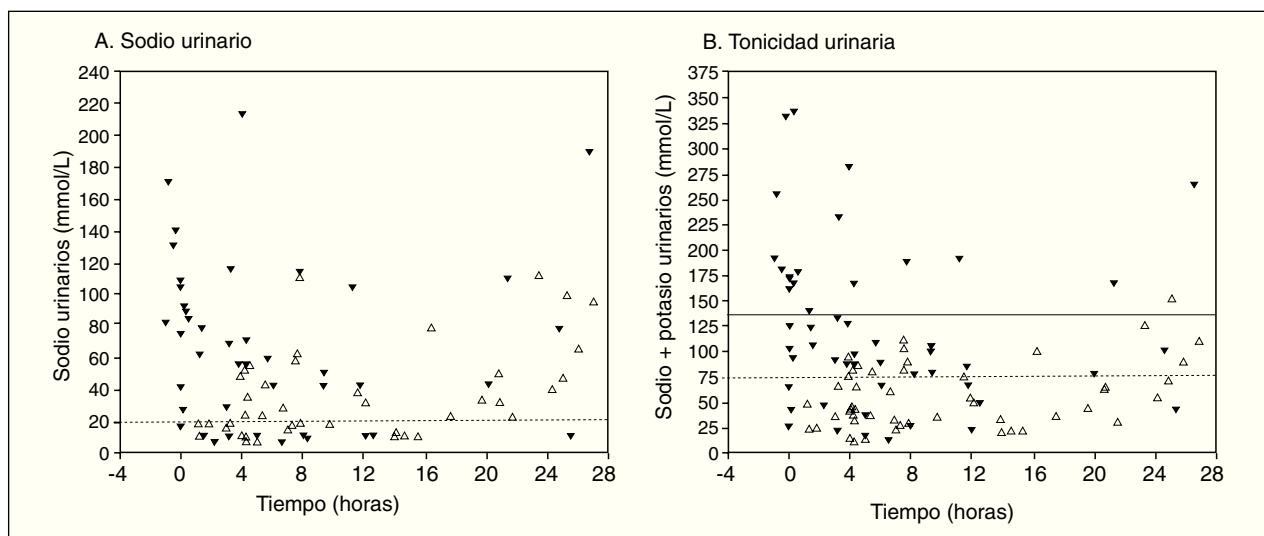


Fig. 2. Concentraciones de sodio (A) y tonicidad (concentración urinaria de sodio + potasio; B) urinarios en todas las muestras de orina ($n = 90$) recogidas en los 52 niños durante las primeras 28 h tras el inicio de la rehidratación intravenosa, según la osmolalidad en la misma muestra de orina fuera superior (\blacktriangledown) o inferior (\triangle) a 600 mOsm/kg. A) La línea de trazos corresponde a la concentración urinaria de sodio asociada con la máxima reabsorción renal de sodio. B) La línea de trazos corresponde a la tonicidad de una solución salina al 0,45% + suero glucosado al 2,5%, y la línea continua es el promedio de tonicidad del plasma en T_0 (determinada por el sodio plasmático: 135 mmol/l).

por las fugas de las bolsas de recogida en los lactantes incontinentes y por la mezcla con heces en los niños continentales. La primera micción se produjo a una mediana de 2,8 h después de haber iniciado los líquidos i.v. (-1,0 a 12,0 h). No hubo correlación entre el momento de la primera micción y las concentraciones plasmáticas de sodio o ADH (datos no expuestos).

En los 19 niños (13 hiponatrémicos) cuya primera muestra de orina se recogió en las primeras 2 h tras T_0

(mediana, 0,2 h; rango, -1,0 a -1,8), la mediana de la concentración urinaria de sodio fue de 79 mmol/l (< 10-171); la de potasio, 77 mmol/l (6-247); el cociente potasio:sodio fue de 1,2 (0,3-9,6); la tonicidad (concentración sodio + potasio), de 161 mmol/l (22-336), y la osmolalidad, de 991 mOsm/kg (125-1.283) (fig. 2). La mediana de la excreción fraccional de sodio fue de 3,08 (0,37-17,38). La orina era hipertónica en relación con el plasma en 11 de 19 (58%), y en relación con el líqui-

do i.v. perfundido (tonicidad, 75 mmol/l), en 16 (84%) (fig. 2 B).

Parámetros bioquímicos de la actividad de ADH después de 4 h de líquidos intravenosos

La respuesta de los valores plasmáticos de sodio, osmolalidad y ADH no fue diferente en los niños que siguieron el PRR o el PRL, tanto por separado como en conjunto. Además, el análisis de variables múltiples mostró que sólo la normonatremia inicial ($p < 0,001$), y no el ritmo de perfusión ($p = 0,17$), contribuyó de modo independiente al cambio en el sodio plasmático. Por tanto, los resultados de los 52 niños se presentan conjuntamente.

Sodio y osmolalidad plasmáticos

Después de 4 h, el valor medio de sodio plasmático en los 52 niños había disminuido a $133 \pm 3,1$ mmol/l (rango, 126-139; $p = 0,002$ frente a T_0). Este descenso fue debido a una disminución media de $2,6 \pm 2,0$ mmol/l en los niños normonatrémicos, mientras que en los niños hiponatrémicos no hubo cambios en el sodio plasmático (tabla 1). En el grupo normonatrémico, el sodio en el plasma disminuyó ≥ 2 mmol/l en el 76% (19 de 25), en comparación con el 19% (5 de 27) en el grupo hiponatrémico ($p < 0,001$). En 3 niños normonatrémicos la caída fue ≥ 5 mmol/l. Como era de esperar, la osmolalidad plasmática disminuyó durante el tratamiento (tabla 1).

Valores plasmáticos de ADH

Las concentraciones plasmáticas de ADH disminuyeron en los grupos hiponatrémico y normonatrémico durante las primeras 4 h de la fluidoterapia, pero permanecieron significativamente más elevadas en el grupo inicialmente normonatrémico (tabla 1). En T_4 , la ADH plasmática permaneció dentro o por encima de los límites asociados con la máxima antidiuresis (3-5 pg/ml¹³) en 33 de 52 niños (fig. 1 B y C), en 22 de los cuales el valor simultáneo de sodio plasmático fue < 135 mmol/l (fig. 1 B).

Sodio, osmolalidad y tonicidad urinarios

Se obtuvieron muestras de orina en 37 niños entre 3,2 y 12 h (mediana, 5) después de iniciar los líquidos i.v. Las cifras medianas en orina fueron: sodio 36 mmol/l ($< 10-213$), potasio 30 mmol/l (3-96), osmolalidad 534 mOsm/kg (73-1.350) y tonicidad 65 mmol/l (10-282); la tonicidad fue más elevada que el líquido transfundido en 20/37 (fig. 2 B). La mediana de la excreción fraccional de sodio fue de 2,2 (0,04-13,08), y el cociente urinario de potasio/sodio fue de 0,98 (0,18-4,33).

La hiponatremia persistió o se desarrolló en T_4 en 24/37 niños (65%). A pesar de ello, la mediana de la concentración urinaria de sodio era de 39 mmol/l ($< 10-71$) y fue superior a 20 mmol/l en 15 de 24 niños, lo cual sugería una incapacidad para conservar el sodio adecuadamente. La cifra mediana simultánea de osmolalidad urinaria fue de 611 mOsm/kg (188-1.191). Trece de 37 (35%) niños en quienes se recogieron muestras de

orina y que en T_4 seguían o se volvieron normonatrémicos presentaban unas concentraciones medianas de sodio urinario similares (23 mmol/l; rango, $< 10-213$); sin embargo, la osmolalidad mediana urinaria de 450 mOsm/kg (73-944) fue más baja ($p = 0,05$), lo cual sugería que eran más capaces de excretar el agua libre.

Actividad de ADH durante la administración prolongada de líquidos

Veintiún niños (12 PRL, 9 PRR) recibieron líquidos i.v. para rehidratación durante más de 4 h. Durante las primeras 4 h, el sodio plasmático había disminuido en $1,0 \pm 2,6$ mmol/l hasta una media de $132 \pm 3,9$ mmol/l, y las determinaciones simultáneas de la osmolalidad plasmática media y de la concentración mediana de ADH en T_4 eran de $272 \pm 6,0$ mOsm/kg y de 4,6 pg/ml ($< 1,0-15,7$), respectivamente. En estos niños se recogieron adicionalmente muestras de sangre y orina entre 8 y 60 h después de T_4 . Los datos bioquímicos a las 24 h estuvieron disponibles en 15 de 21 sujetos en quienes el sodio plasmático medio era de $135 \pm 3,0$ mmol/l (rango, 129-140), y en 6 de 15 en los que era inferior a 135 mmol/l (40%). La osmolalidad media del plasma era de $275 \pm 6,7$ mOsm/kg. La concentración mediana de ADH en el plasma era de 3,5 pg/ml ($< 1,9-7,8$; n = 14), y en 10 (71%) sujetos se encontraba dentro o por encima de los límites asociados con la máxima antidiuresis.

Para calibrar las posibilidades de una actividad no osmótica de ADH que fuera clínicamente significativa en esta población, se estudiaron longitudinalmente los datos bioquímicos de cada sujeto. El 29% (6 de 21) de los niños que recibieron líquidos i.v. de manera prolongada presentaron una hiponatremia significativa (sodio ≤ 131 mmol/l) y persistente, o descensos en el sodio plasmático ≥ 4 mmol/l hasta cifras inferiores a 135 mmol/l acompañadas de un contenido urinario de sodio inapropiadamente elevado (rango, 27-189 mmol/l) y de una osmolalidad urinaria superior a la plasmática (rango, 402-1.191 mOsm/kg), lo cual sugiere un riesgo para la hiponatremia por dilución. Se documentó que las anomalías plasmáticas y urinarias persistían durante una mediana de 38 h (20-46). Los niveles plasmáticos de ADH se hallaban entre 3,8 y 15,7 pg/ml en T_4 y permanecieron elevados (entre 3,6 y 6,2 pg/ml) en 3 de 6 niños en quienes se midió 8-36 h después de iniciar la administración de líquidos i.v. En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos en uno de estos niños. Otro niño que recibió sólo el PPR durante 4 h presentaba una bioquímica similar al final de ese período.

Al comparar estos 6 niños con 15 de los 21 restantes que recibieron líquidos de manera prolongada, no surgió ningún parámetro clínico o bioquímico que permitiera identificar a los sujetos que se hallaban en riesgo a este respecto. Los 6 niños presentaban cultivos positivos a rotavirus y 4 de ellos completaron 4 h del PRR. La duración mediana de la enfermedad previa a la llegada al SU fue más breve en los niños afectados (1 día [< 24 h-2 días] frente a 2 días [< 24 h-7 días]; $p = 0,045$), pero no había diferencias en la valoración clínica del porcentaje de deshidratación ($p = 0,27$), la edad ($p = 0,62$) o la DE del IMC ($p = 0,68$). Estos niños presentaban unas concentraciones medianas más elevadas de urea (6,9 mmol/l [5,5-9,3] frente a 4,9 mmol/l [2,4-7,5]; $p = 0,02$)

TABLA 2. Pruebas de la secreción no osmótica de ADH, clínicamente significativa, en un niño de 5 años con gastroenteritis a rotavirus

Tiempo (h)	Sodio plasmático (mmol/l)	Osmolalidad plasmática (mOsm/kg)	Sodio urinario (mmol/l)	Tonicidad urinaria (mmol/l)	Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	ADH plasmática (pg/ml)
0	129	270				9,9
4	129	270				11,0
12	129	266	42	84	920 (primera orina eliminada)	4,8
24	129	259	78	100	752	6,2
39	130	271	140	161	569	4,7

El ritmo de perfusión del suero salino al 0,45% + suero glucosado al 2,5% se modificó en las primeras 2 h desde el ritmo rápido al ritmo estándar (mantenimiento + 5% durante 24 h) cuando se conocieron los resultados de la concentración inicial de sodio en el plasma ($\leq 130 \text{ mmol/l}$). El ritmo de perfusión se redujo aún más, a dos tercios del mantenimiento a las 15 h y a la mitad del mantenimiento a las 30 h, debido a la persistencia de la hiponatremia.

y de ADH (16,1 pg/ml [5,9-81,6] frente a 4,2 pg/ml [$< 1,9-17,5$]; $p = 0,008$), pero no había diferencias en los valores plasmáticos basales de sodio ($p = 0,73$), bicarbonato ($p = 0,27$), creatinina ($p = 0,79$), cortisol ($p = 0,50$) o rT3 ($p = 0,86$).

DISCUSIÓN

El presente estudio sugiere que la actividad de ADH osmóticamente inapropiada es un fenómeno frecuente en los niños que presentan síntomas de gastroenteritis, pero que su gravedad y duración son variables. Por consiguiente, la administración de líquidos no regida por la sed incluye la posibilidad de causar hiponatremia por dilución, con los riesgos inherentes a ésta. Nuestros datos sugieren que las soluciones salinas hipotónicas son inapropiadas para reemplazar la contracción aguda del volumen y apoyan la necesidad de una mayor insistencia en la rehidratación oral en los niños con gastroenteritis.

Aunque las concentraciones plasmáticas medianas de ADH fueron más elevadas en los niños normonatrémicos que en los hiponatrémicos (tabla 1), como cabría predecir por la estrecha relación entre la osmolalidad plasmática y la secreción de ADH, no hubo correlación entre las concentraciones plasmáticas de ADH y el sodio o la osmolalidad plasmáticos. Las concentraciones se hallaban dentro o por encima de los límites asociados con la máxima antidiuresis, incluso en los niños con hiponatremia y baja osmolalidad plasmática (tabla 1) (fig. 1), lo cual demuestra la presencia de estímulos no osmóticos para la secreción de ADH. Los tres principales estímulos de esta clase identificados en el presente estudio fueron la deshidratación, los vómitos y el estrés. Ninguno de los niños estudiados se consideró como gravemente deshidratado ($> 8\%$), una situación en la que, en condiciones experimentales¹⁴, la estimulación de ADH por los barorreceptores dirigida a conservar la volemia tiene prioridad sobre la regulación osmótica de la producción de ADH. Con el grado leve o moderado de contracción del volumen observado en los niños de nuestro estudio, se habría conservado la regulación osmótica de la secreción de ADH, aunque el umbral osmótico en el que se suprime la secreción de ADH podría haber sido más bajo¹⁴, como se ha sugerido con anterioridad en niños hiponatrémicos deshidratados afectos de shigellosis²².

Los vómitos y el estrés, que son unos potentes estímulos no osmóticos para la secreción de ADH^{13,15}, fueron importantes en nuestro grupo de estudio. Los vómitos fueron un síntoma inicial en el 96% de los niños y,

asimismo, fueron el principal motivo para proseguir la administración de líquidos i.v. más allá de 4 h. Nuestros estudios hormonales sugieren que la gastroenteritis constituye un estrés significativo. La concentración media de rT3 en T_0 era aproximadamente el doble del valor superior de los límites de referencia y fue compatible con el síndrome eutiroideo enfermo²³. Las concentraciones plasmáticas de cortisol en T_0 se hallaban también muy por encima de los límites de referencia del laboratorio y eran más elevados de lo que suele observarse durante la estimulación con ACTH²⁴. La hipoglucemia fue poco común (4%) y respondió a la glucosa contenida en los líquidos i.v. Es probable que su contribución a la secreción no osmótica de ADH haya sido mínima.

La hiponatremia inicial fue más frecuente de lo que se ha descrito con anterioridad^{6,25}, pues aproximadamente la mitad de los niños presentaba unas concentraciones plasmáticas de sodio por debajo de los límites de referencia. El tipo de líquido oral ingerido antes de iniciar la perfusión i.v. no quedó registrado sistemáticamente; sin embargo, la tendencia fue administrar agua o zumo de manzana diluido, en vez de las soluciones de rehidratación oral recomendadas, con glucosa y electrolitos. Por tanto, los líquidos orales habrían aportado una fuente de agua libre de electrolitos, que frente a la actividad de ADH no regulada osmóticamente podría haber contribuido a la hiponatremia documentada. La pérdida de sodio por las heces puede haber sido también un factor en los niños con diarrea importante. Nuestro estudio se llevó a cabo en una temporada con importante prevalencia de la gastroenteritis por rotavirus¹⁹ y se ha demostrado que en estos casos las heces tienen un contenido de sodio entre 30 y 50 mmol/l²⁶.

La concentración urinaria de sodio en inicial y durante la perfusión i.v. fue sorprendentemente elevada (fig. 2 A). Los factores determinantes de la concentración urinaria de sodio son: el aporte dietético, la tasa de filtrado glomerular (TFG) y las influencias hormonales, incluidos la aldosterona y los péptidos natriuréticos. En presencia de una función renal normal, la respuesta esperada de este órgano a la hipovolemia, en parte mediada por la aldosterona, consiste en conservar el sodio mediante unas concentraciones urinarias inferiores a 20 mmol/l^{27,28}. En los niños estudiados, el grado de deshidratación valorado predeciría una función renal normal; las concentraciones plasmáticas de creatinina eran normales para la edad en todos los niños, inicial y posteriormente (datos no expuestos); y en los casos en que pudo calcularse la excreción fraccional de sodio, el resultado no sugería una insuficiencia prerenal. En los

19 niños en quienes fue posible analizar una muestra de orina en las primeras 2 h tras el inicio de la rehidratación, la orina presentaba la concentración esperada, pero la cifra mediana de la concentración urinaria de sodio era aproximadamente la del líquido perfundido, a pesar de la hiponatremia en el 68% de ellos (13 de 19). En los niños en quienes se recogió una muestra de orina entre 3 y 12 h tras el inicio de los líquidos i.v., la concentración urinaria de sodio era > 20 mmol/l en 15 de 24 que permanecían o se volvieron hiponatrémicos en T₄. Hay pocos datos acerca de los electrolitos urinarios en los niños sanos o con gastroenteritis. En un estudio realizado en niños sanos de edad escolar se indicó que las concentraciones urinarias de sodio eran por término medio de 140-150 mmol/l, con escasas variaciones durante las 24 h²⁹, en comparación con nuestros niños que podían retener sodio. Concentraciones urinarias de sodio inferiores a 20 mmol/l se han descrito en niños de Bangladesh con shigellosis que se hallaban gravemente hiponatrémicos, pero no en los normonatrémicos²², aunque las osmolalidades urinarias correspondientes se aproximaban a las del plasma, lo cual sugiere que los volúmenes urinarios (y, por tanto, la excreción de sodio) pueden haber sido significativos. Se ha observado que el cociente urinario de potasio/sodio disminuye durante la rehidratación oral en los lactantes con gastroenteritis y se ha descrito que un cociente > 2 indicaría el efecto de la aldosterona a favor de la retención de sodio sobre la de potasio³⁰. En nuestra población estudiada, aunque la cifra mediana de la concentración de potasio en las orinas recogidas a las 3-12 h era aproximadamente la mitad de la hallada en las orinas recogidas en las primeras 2 h tras el inicio de los líquidos i.v., el cociente de potasio/sodio se mantuvo en torno a 1, lo cual interpretamos como otra prueba de que se producía una pérdida obligada de sodio. Una explicación para esta pérdida obligada podría estar relacionada con los factores dietéticos: el contenido de sodio en la dieta ejerce influencia sobre la reabsorción renal de sodio³¹, de tal modo que ésta se favorece por una dieta baja en sodio, y además la inanición aguda (como puede ocurrir durante la gastroenteritis) se asocia con natriuresis³².

Frente a una pérdida obligada de sodio por la orina, la limitación continua de la excreción de agua impuesta por la actividad no osmótica de ADH puede causar una hiponatremia por dilución. Aunque las concentraciones plasmáticas de ADH cayeron tras el inicio de los líquidos i.v., en la mayoría de los niños se hallaban todavía al cabo de 4 h dentro o por encima de los límites asociados con una máxima antidiuresis. En concordancia con ello, había un descenso significativo de las cifras de sodio y osmolalidad plasmáticas en T₄ en los niños que se hallaban inicialmente normonatrémicos, y un descenso de la osmolalidad plasmática por debajo de los límites de referencia en la mayoría de quienes se hallaban inicialmente hiponatrémicos, lo cual indica que la regulación osmótica de la actividad de ADH seguía estando invalidada. Otra prueba de ello es que los niños que permanecían o se volvieron normonatrémicos en T₄ eliminaban una orina más diluida que quienes permanecían o se volvieron hiponatrémicos, lo cual sugiere que el problema primario en el último grupo era una incapacidad para excretar una carga hídrica bajo la influencia de la ADH.

Cabría argumentar que los cambios bioquímicos desfavorables observados durante un período de perfusión

i.v. limitado a 4 h tienen un escaso significado clínico. Sin embargo, no puede afirmarse lo mismo cuando se emplea un tratamiento prolongado con líquidos hipotónicos. Nosotros hallamos pruebas bioquímicas de una hiponatremia por dilución, potencialmente significativa, asociada con un aumento de las concentraciones plasmáticas de ADH en el 29% de los niños que recibieron suero salino hipotónico i.v. durante más de 4 h. Además, no se identificó ningún parámetro clínico o bioquímico que fuera útil a la cabecera del enfermo para descubrir a los niños con un particular riesgo a este respecto. Los efectos adversos de la actividad no osmótica de ADH se evitarían mejor con el uso de unos protocolos apropiados de rehidratación oral, aunque debemos señalar que la ingestión oral no regida por la sed puede asociarse también con hiponatremia por dilución^{11,12}. Como se ha sugerido¹⁰, si se procede a expandir el volumen i.v., el uso de líquidos isotónicos disminuiría el riesgo de hiponatremia por dilución, debido a que el volumen presentado de agua libre de electrolitos es relativamente menor^{10,17}. De acuerdo con ello, los descensos del sodio plasmático que observamos no se han descrito al usar soluciones salinas isotónicas en protocolos de rehidratación rápida^{25,33}. Así pues, nuestros datos sugieren que debe revalorarse el empleo de soluciones salinas hipotónicas en los niños con gastroenteritis.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias al Profesor Andrew Rosenberg por la revisión del original y sus comentarios perspicaces. También expresamos nuestro agradecimiento por el apoyo económico otorgado por la Sydney Children's Hospital Foundation para realizar este estudio.

Contribuciones de los autores

K. Neville y J. Walker tuvieron la idea original e iniciaron y diseñaron el estudio. K. Neville llevó a la práctica el estudio, realizó el análisis estadístico y elaboró el borrador del informe. J. Walker contribuyó al análisis de los datos y a la redacción del original. C. Verge contribuyó al diseño del estudio y al análisis de los datos e intervino en la revisión crítica del artículo. M. O'Meara participó en la recogida de los datos y en la revisión crítica del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics*. 1996;97:424-35.
- Sandhu BK; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33 Suppl 2:36-9.
- Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Eccleston P, Werneke U. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoea management. *Arch Dis Child*. 2001;85:132-42.
- Ozuh PO, Avner JR, Stein RE. Oral rehydration, emergency physicians, and practice parameters: a national survey. *Pediatrics*. 2002;109:259-61.
- Hoekstra JH; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Acute gastroenteritis in industrialized countries: compliance with guidelines for treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33 Suppl 2:31-5.
- Elliott EJ, Backhouse JA, Leach JW. Pre-admission management of acute gastroenteritis. *J Paediatr Child Health*. 1996;32:18-21.

7. Friedman AL. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int.* 2005;67:380-8.
8. Phin SJ, McCaskill ME, Browne GJ, Lam LT. Clinical pathway using rapid rehydration for children with gastroenteritis. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:343-8.
9. Playfor S. Fatal iatrogenic hyponatraemia. *Arch Dis Child.* 2003;88:646-7.
10. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics.* 2003;111:227-30.
11. Bhalla P, Eaton FE, Coulter JB, Amegavie FL, Sills JA, Abernethy LJ. Lesson of the week: hyponatraemic seizures and excessive intake of hypotonic fluids in young children [revisión publicada en BMJ. 2000;320:494]. *BMJ.* 1999; 319:1554-7.
12. Sjöblom E, Hojer J, Ludwigs U, Pirskanen R. Fatal hyponatraemic brain oedema due to common gastroenteritis with accidental water intoxication. *Intensive Care Med.* 1997;23: 348-50.
13. Robertson GL. Antidiuretic hormone: normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30: 671-94.
14. Baylis PH, Thompson CJ. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29:549-76.
15. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30: 695-728.
16. Baylis PH, Robertson GL. Rat vasopressin response to insulin-induced hypoglycemia. *Endocrinology.* 1980;107:1975-9.
17. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamsen S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med.* 1997;126:20-5.
18. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Lesson of the week: acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ.* 2001;322:780-2.
19. Ferson MJ. Hospitalisations for rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in New South Wales. *Med J Aust.* 1996;164:273-6.
20. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957;19:823-32.
21. Adelman RD, Solhaug MJJ. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson textbook of pediatrics.* Filadelfia: WB Saunders; 2000. p. 211-5.
22. Lindblad H, Berg U, Dhar U, Mahalanabis D, Salaam MA, Zetterstrom R. Sodium and water homeostasis in children with shigellosis. *Acta Paediatr.* 2001;90:1379-83.
23. Fisher DA. Thyroid disorders in childhood and adolescence. En: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology.* Filadelfia: WB Saunders; 2002. p. 198.
24. Lashansky G, Saenger P, Fishman K, et al. Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age- and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:674-86.
25. Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics.* 2002;109:566-72.
26. Molla AM, Rahman M, Sarker SA, Sack DA, Molla A. Stool electrolyte content and purging rates in diarrhea caused by rotavirus, enterotoxigenic *E. coli*, and *V. cholerae* in children. *J Pediatr.* 1981;98:835-8.
27. Berl T, Schrier RW. Disorders of water metabolism. En: Schrier RW, editor. *Renal and electrolyte disorders.* Filadelfia: Lippincott Williams & Williams; 2003. p. 36-8.
28. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet.* 1998;352:220-8.
29. Ballauff A, Rascher W, Tolle HG, Wember T, Manz F. Circadian rhythms of urine osmolality and renal excretion rates of solutes influencing water metabolism in 21 healthy children. *Miner Electrolyte Metab.* 1991;17:377-82.
30. Murtaza A, Zulfiqar I, Khan SR, Lindblad BS, Aperia A. Regulation of serum sodium in dehydrated and orally rehydrated infants: influence of age and of purging rates [revisión publicada en: *Acta Paediatr Scand.* 1987;76: 848]. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76:424-30.
31. Gowrishankar M, Chen CB, Cheema-Dhadli S, Steele A, Halperin ML. Hyponatremia in the rat in the absence of positive water balance. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:524-9.
32. Kamel SK, Lin SH, Cheema-Dhadli S, Marliss EB, Halperin ML. Prolonged total fasting: a feast for the integrative physiologist. *Kidney Int.* 1998;53:531-9.
33. Rahman O, Bennish ML, Alam AN, Salam MA. Rapid intravenous rehydration by means of a single polyelectrolyte solution with or without dextrose. *J Pediatr.* 1988;113:654-60.