

Hipodermoclisis como alternativa para la rehidratación en niños

Hypodermoclysis as an Alternative to Pediatric Rehydration / Hipodermóclise como alternativa para a reidratação em crianças

Mónica D'Amato G¹, Alejandra Escobar V², Mauricio Fernández L³, Jose E. Irazuzta⁴

Fecha de recibido:

10 de enero de 2013

Fecha de aprobación:

30 de julio de 2014

RESUMEN

La deshidratación es una de las principales causas de mortalidad en la población pediátrica en países en vía de desarrollo. Por ello, se han estudiado alternativas de manejo para la rehidratación oral, intravenosa e intraósea, de fácil aplicación y bajo costo. La hipodermoclisis es la técnica para la administración subcutánea de líquidos con el fin de prevenir o tratar la deshidratación leve o moderada; olvidada por muchos años debido a la falta de experiencia y protocolos bien estructurados. Recientemente resurge el interés en investigar e implementar esta técnica gracias a sus beneficios y menores riesgos frente a las otras opciones, entre las que se encuentran facilidad de aplicación, mantenimiento de la vía, comodidad del paciente y disminución de complicaciones por daño endotelial, demostrados en diferentes estudios como es el caso del Infuse Peds 1 y 2. Para favorecer la absorción subcutánea se puede implementar la hialuronidasa recombinante humana, enzima encargada de disolver el ácido hialurónico para alterar, temporalmente, la permeabilidad del tejido, que es el objeto de análisis dentro de estos estudios. En Colombia esta técnica aún no ha sido completamente difundida para aplicarla en la población pediátrica. Es imperativo divulgar opciones de manejo que sean efectivas y de bajo costo para la atención de las enfermedades más prevalentes. La hipodermoclisis cumple con estos objetivos y cuenta, además, con beneficios como la satisfacción de los padres y mejora índices de morbimortalidad infantil.

Palabras clave: hipodermoclisis; deshidratación; soluciones para rehidratación.

ABSTRACT

Dehydration is one of the main causes of mortality in pediatric population in developing countries. Thus, we have studied alternative measures that are low-cost and easy to administer for oral, intravenous, and intraosseous rehydration. Hypodermoclysis is the technique for subcutaneous administration of liquids in order to prevent or treat mild or moderate dehydration. This method has been forgotten for many years due to the lack of experience and well-structured protocols. Recently, there has been increasing interest in researching and implementing this technique due to the benefits and lower risks compared to other options, including easy administration, pathway maintenance, patient comfort, and reduced complications due to endothelial damage, demonstrated in different studies, such as INFUSE-Peds I and II. Human recombinant hyaluronidase can be implemented in order to favor subcutaneous absorption; this enzyme is in charge of dissolving hyaluronic acid to temporarily alter the permeability of the tissue, which is the object of analysis of these studies. This technique has not been completely disseminated in Colombia to administer in pediatric population. It is imperative to divulge treatment options that are effective and low-cost to treat the most prevalent

1. Residente Pediatría primer año. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
2. Residente Pediatría segundo año. Universidad CES. Medellín, Colombia.
3. Pediatra Intensivista. Coordinador Programa Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad CES. Medellín, Colombia.
4. Pediatra Intensivista. Universidad de Florida. Florida, Estados Unidos.

Dirección de correspondencia: Mónica D'Amato G. Correo electrónico: monidg@yahoo.com

diseases. Hypodermoclysis meets these objectives and also has benefits such as parent satisfaction and improves indexes of infant morbidity and mortality.

Keywords: hypodermoclysis; dehydration; rehydration solutions.

RESUMO

A desidratação é uma das principais causas de mortalidade na população pediátrica em países em via de desenvolvimento. Por isso, se estudaram alternativas de manejo para a reidratação oral, intravenosa e intraóssea, de fácil aplicação e baixo custo. A hipodermóclise é a técnica para a administração subcutânea de líquidos com o fim de prevenir ou tratar a desidratação leve ou moderada; esquecida por muitos anos devido à falta de experiência e protocolos bem estruturados. Recentemente ressurgiu o interesse em investigar e implementar esta técnica graças a seus benefícios e menores riscos frente às outras opções, entre as que se encontram facilidade de aplicação, manutenção da via, comodidade do paciente e diminuição de complicações por dano endotelial, demonstrados em diferentes estudos como é o caso do Infuse Peds 1 e 2. Para favorecer a absorção subcutânea se pode implementar a hialuronidase recombinante humana, enzima encargada de dissolver o ácido hialurônico para alterar, temporalmente, a permeabilidade do tecido, que é o objeto de análise dentro destes estudos. Na Colômbia esta técnica ainda não há sido completamente difundida para aplicá-la na população pediátrica. É imperativo divulgar opções de manejo que sejam efetivas e de baixo custo para a atenção das doenças mais prevalentes. A hipodermóclise cumpre com estes objetivos e conta, ademais, com benefícios como a satisfação dos pais e melhora índices de morbimortalidade infantil.

Palavras chave: hipodermóclise; desidrataç o; soluç es para reidratação.

INTRODUCCIÓN

Es un desafío el acceso venoso en pacientes pediátricos deshidratados porque requiere personal altamente calificado, disponer del material adecuado, catéteres de menor calibre para acceder a las vías de un tamaño pequeño, y métodos para inmovilizar a los pacientes que no cooperan tanto de manera física como con medicamentos.

La hipodermoclysis es una técnica sencilla para la administración subcutánea (SC) de líquidos con el fin de prevenir o tratar la deshidratación (DHT) leve o moderada¹⁻⁶. Su uso es amplio en el área de geriatría y cuidados paliativos con una buena aceptación y respuesta por parte de pacientes, médicos y personal de enfermería⁷⁻¹⁰.

En la población pediátrica el uso de esta técnica es motivo de estudio en los últimos años. Basado en que la DHT es una de las principales causas de mortalidad y las opciones de manejo se restringen a la terapia intravenosa (IV)¹¹⁻¹⁴, intraóssea y oral en

países en vía de desarrollo se han buscado alternativas de mayor facilidad de aplicación y menor costo¹⁴⁻¹⁷. Es aquí donde la hipodermoclysis encuentra su lugar^{18,19}.

Reseña histórica

Hasta los años 1950, esta técnica fue implementada con gran expectativa como alternativa a la vía IV. Sin embargo, debido a la falta de experiencia y protocolos bien estructurados y apoyados en estudios científicos, su uso se suspendió, en parte por la aparición de complicaciones en pacientes, incluida la población pediátrica, lo que llevó a pensar que este procedimiento sobrellevaba más riesgos que beneficios^{7,8,19}.

Estudios posteriores demostraron que las complicaciones, que en aquella época fueron atribuidas a la aplicación de los líquidos de manera SC, se dieron por errores en los protocolos de dosificación y tipo de soluciones administradas, sumado a la falta de criterios para la selección de pacientes^{1-3,5,8,20-24}.

Hipodermocclisis

La administración de líquidos SC es una alternativa para tratar la DHT leve a moderada en pacientes adecuadamente seleccionados. Su uso no es indicado en la DHT severa o choque porque se requiere mayor volumen y velocidad de infusión que pueden favorecer la aparición de efectos adversos y, hasta el momento, la elección es la rehidratación IV. Se requieren desarrollar estudios en esta área^{3,8,10,13,20,25}.

Comparada con la hidratación IV, la SC presenta beneficios en su técnica de aplicación que requiere menor equipo, costos y entrenamiento del personal; diferentes opciones en sitios de aplicación para un mejor mantenimiento de la vía y comodidad del paciente; disminución de complicaciones secundarias a daño endotelial propias de la punción venosa que incluyen, entre otras, flebitis, dolor, infección sistémica y trombosis. Hay menor tiempo en el inicio del tratamiento; se ha demostrado que con el primer intento en la mayoría de las veces se logra el acceso y se disminuye la progresión de la DHT y tiempo de estancia hospitalaria^{4,5,6,8,18,20,23,26-33}.

Para facilitar la absorción de los líquidos de manera SC, se desarrolló la enzima hialuronidasa, descrita desde 1940, que disuelve el ácido hialurónico para alterar la permeabilidad del tejido y, a través de capilares, acceder a la circulación sistémica, por un tiempo de 24-48 horas, luego del cual el tejido vuelve a la normalidad^{8,18,31}. Aunque estudios han demostrado los beneficios de la hialuronidasa para aumentar la velocidad de absorción, no es fundamental dentro de los protocolos de hipodermocclisis, ya que la piel cuenta con características absorptivas propias; incluso algunos estudios solo indican su uso en aquellos pacientes que requieran mayor velocidad de absorción^{2,4,5,20,30,34-43}.

Inicialmente se usaba la hialuronidasa de origen animal, que se relacionó con la presencia de reacciones alérgicas y se desarrolló la hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), que, en 2005 es aprobada por la FDA (Food and Drug Administration), para su uso en la hidratación SC tanto en niños como en adultos. En Colombia se cuenta con la hialuronidasa recombinante con registro Invima, aprobada para uso en procedimientos quirúrgicos, para facilitar absorción de anestésico. Aún faltan estudios en Colombia para su aprobación en hipodermocclisis en niños.

Los efectos adversos más comunes asociados con la administración de la enzima son locales, como eritema e hipersensibilidad, generalmente leves, sin necesidad de suspender la infusión^{2,7,8,21,26,34,35,41,42}.

Aunque hay reportes de efectos adversos sistémicos, estos son raros, principalmente sobrecarga hídrica e

hiponatremia, reportados exclusivamente en ancianos^{2,7,8,20,44,45}.

Para iniciar con la hidratación SC, se requiere de una adecuada selección del paciente, brindar información sobre el procedimiento y tener conocimiento claro del protocolo para lograr el acceso de la manera más adecuada y en el lugar que se favorezca la mejor absorción de la solución. Protocolos descritos en estudios sugieren diferentes lugares del cuerpo que cuenten con buen drenaje linfático y tejido adiposo para maximizar la absorción, que además sea muy vascularizado y evitar sitios en los que la piel esté lesionada, inflamada o edematizada, y sitios de prominencias óseas que son áreas de menor perfusión. Usualmente se elige como mejor sitio la región subescapular gracias a la laxitud de su tejido subcutáneo y que en esta zona hay menor reporte de efectos adversos como edema, además, que es difícil para los niños quitarse el equipo^{1-4,6,8,20,31,37,44,46}.

Teniendo en cuenta que la hipodermocclisis es una técnica olvidada que recientemente reingresó a los protocolos de estudio de grandes hospitales en Estados Unidos y Europa, aún plantea retos como la limitación en el volumen, velocidad de infusión, y tipo de soluciones isotónicas y dextrosa hasta el 5%^{2,3,4,19,22,34,46,47}.

En cuanto a la dosificación de los líquidos aún no se cuenta con un protocolo único definido. Sin embargo, la mayoría de estudios tienen rangos similares para esto y está claro que debe utilizarse de manera controlada y no excederse en volumen ni en velocidad. Volúmenes de tres litros/día (L/día), 1.5 L por sitio de infusión y velocidad de dos mililitros/minuto (mL/min) son las descritas^{2,4,8,23,34,47}.

Estudios

El principal estudio en pediatría con hidratación SC es el Infuse, que basa su objetivo en la enzima hialuronidasa. Este estudio realizado entre 2007 y 2008 es de fase IV, multicéntrico con un único brazo de estudio. Llamado Infuse por sus siglas en inglés (Increased Flow Utilizing Subcutaneously-Enabled Peds 1)⁴⁸ y realizado por Coburn *et al*, en el que se evaluó la eficacia, seguridad, y utilidad clínica de la enzima rHuPH20 para aumentar la absorción de líquidos en la hidratación SC en niños. Aunque fue una muestra pequeña y no se tuvo en cuenta la cantidad de suero oral dado a los pacientes, los resultados confirman la eficacia y tolerabilidad de esta enzima. Se evaluaron 50 pacientes, entre los dos meses y los 10 años de edad, con menos de 40 Kg de peso y DHT leve a moderada, que no hubieran recibido previamente hidratación IV. El 83% de los pacientes fue

hidratado satisfactoriamente de acuerdo con el protocolo establecido (esto medido con llenado capilar y diuresis), un 9.8% tuvo que ser readmitido no para rehidratación sino por poca tolerancia a vía oral. Solo un 5.9% de los pacientes presentó falla en el procedimiento y se tuvo que recurrir a otras formas de hidratación; de éstos, un paciente presentó una reacción adversa de dolor en el sitio de punción y tuvo que suspenderse la infusión de líquidos. 6% del total de pacientes requirió hidratación SC por un tiempo mayor a 24 horas y, por lo tanto, recibieron una segunda dosis de la enzima. En el 90.2% de los pacientes se logró el acceso con el primer intento. En este estudio, en la primera hora el volumen inicial promedio fue de 18.9 mL/Kg lo que se equipara con lo recomendado por la OMS para la hidratación IV de 20 mL/Kg, y un volumen total promedio de 437.3 mL, con un tiempo de infusión de 7.5 horas. Desde el inicio de la infusión hasta lograr una diuresis adecuada el tiempo fue de 1.7 horas⁴⁸.

Se evaluó la presencia o no de efectos adversos hasta 24 horas luego de iniciada la infusión. Aunque todos los pacientes presentaron efectos adversos menores como edema, dolor, eritema, equimosis, rash y prurito, ninguno requirió cambio del sitio de punción. Ocurrieron algunos efectos sistémicos en los pacientes como vómito, distensión abdominal, otitis media, bronconeumonía y celulitis, pero ninguno se relacionó con la hidratación SC o con la enzima⁴⁸.

El promedio de estancia en la sala de urgencias fue de 3.4 horas. Con seguimientos a los tres y siete días posteriores al alta⁴⁸.

En cuanto a la opinión de los padres hubo satisfacción en 90% de ellos, solo un caso opinó como no satisfecho. 88% de los padres prefirió este método en comparación con acceso IV, y el 91% calificó la hidratación SC como igual o mejor que la IV⁴⁸.

Los investigadores concluyen que en esta fase del estudio, la rehidratación SC con hialuronidasa y líquidos isotónicos en niños con DHT leve a moderada es segura y efectiva. Y al comparar las complicaciones presentadas con las descritas en estudios en adultos, las de este estudio fueron mucho menores⁴⁸.

El Infuse Peds 2⁴⁹, fue realizado entre 2008 y 2009. Fue un ensayo clínico abierto, prospectivo, multicéntrico, con grupo paralelo y fase IV, en el que se comparó la hidratación SC con la enzima hialuronidasa recombinante humana, versus la hidratación IV en niños con DHT leve a moderada. En este estudio sí se evaluó la efectividad y seguridad de la aplicación de la enzima con volúmenes similares a los aplicados de manera IV. Se eligieron 148 pacientes de manera aleatoria, de los cuales 73 quedaron en el grupo para hidratación SC con enzima, y 75 para el

grupo de hidratación IV. Sin embargo, los investigadores determinaron que si al primer intento de punción por cualquiera de los métodos se fallaba, se podría cambiar al otro grupo de manera de rescate. De los pacientes seleccionados para el grupo de hidratación IV 15 fueron cambiados a SC de rescate por el primer intento de punción fallido, lo que no ocurrió de manera inversa. Solo un paciente se salió del estudio por petición de los padres ante dos intentos fallidos de punción. Quedaron 88 pacientes en el grupo SC y 59 pacientes en el grupo de hidratación IV. Se eligieron niños entre un mes y 10 años de edad con DHT leve o moderada, que fallaron o no eran candidatos para rehidratación oral, sin patología de base, aparte de la causa de la DHT, con peso previo antes de la DHT mayor al percentil cinco para la edad, y con padres o cuidadores aptos para dar consentimiento informado para el procedimiento. Se excluyeron pacientes con peso >30 Kg, en choque hemodinámico, con situación amenazante para la vida, alguna indicación para la necesidad de terapia IV, alguna condición que no permitiera la aplicación de catéter SC, antecedente de alergia a la hialuronidasa o sus componentes, trastorno hidroelectrolítico asociado, alguna condición que impidiera el paciente para continuar con el estudio, o que hubiera participado en otro estudio en los últimos 30 días. A los dos grupos se les administró 20 mL/Kg de líquido isotónico durante una hora y luego a necesidad según el estado de rehidratación⁴⁹.

Como principal medida evaluaron el volumen total de infusión. En urgencias fue 365 mL en el grupo de SC durante 3.1 horas, y en el grupo IV 455 mL durante 6.6 horas ($p=0.51$), lo que mostró que la hidratación SC no es inferior a la IV. Pero al sumar el volumen administrado en los pacientes que requirieron hospitalización hubo gran diferencia, con mayor volumen en el grupo IV por cuanto a muchos pacientes se les cambió a esta vía por la falta de protocolo y conocimiento del personal para continuar hidratación SC. El tiempo en inicio de rehidratación posterior a la puesta del catéter fue menor en el grupo SC ($p<0.001$), y los cambios en el peso post infusión fueron similares⁴⁹.

La punción exitosa del catéter ocurrió en el 100% de los pacientes con hidratación SC, y en un 78.7% para hidratación IV ($p<0.0001$). Las fallas en el grupo IV ocurrieron en pacientes menores de tres años, y en ellos la hidratación SC de rescate fue exitosa. Los efectos adversos se presentaron en tres pacientes del grupo SC y cinco del IV pero ninguno se relacionó con el procedimiento de hidratación; de los esperados a la punción SC o enzima fueron dolor, edema y eritema en el total de pacientes del grupo SC, pero no se requirió suspensión del tratamiento. Hubo un efecto adverso fatal en un

paciente; sin embargo, la autopsia reportó como causa de muerte infección pulmonar y urinaria, no relacionada con la hidratación SC⁴⁹.

Se requirió menos personal para poner el catéter SC que IV, y éste calificó el procedimiento fácil de realizar en 94.5% en el grupo SC y en 65.3% en el grupo IV ($p < 0.001$). Los padres se declararon satisfechos en un 94.5% en el grupo de hidratación SC, y en 73.3% para hidratación IV⁴⁹.

Se realizó seguimiento los días dos y siete posterior al alta. Algunos pacientes reingresaron y de los que pertenecen al grupo de hidratación SC ninguno requirió continuar rehidratación, lo que sí ocurrió con pacientes del grupo de hidratación IV⁴⁹.

Los investigadores concluyeron que en niños con DHT leve a moderada, la hidratación SC con enzima hialuronidasa recombinante humana no fue inferior a la IV en la principal medida que fue el volumen total requerido en el servicio de urgencias; sin embargo, sí lo fue sumando con la estancia de hospitalización posiblemente por falta de entrenamiento del personal para continuarla en este servicio⁴⁹.

Otros beneficios encontrados de la rehidratación SC con la enzima fueron el tiempo y el éxito con que se logró la aplicación del catéter, la satisfacción de los padres, y que fue similar a la hidratación IV en mejorar parámetros clínicos de DHT, peso, y diuresis⁴⁹.

La hidratación SC facilitada por hialuronidasa es una buena alternativa para niños con DHT leve a moderada, especialmente aquellos con difícil acceso IV, es menos invasiva y se ven buenos resultados en el servicio de urgencias. Pero para obtener resultados óptimos debe haber conocimiento y entrenamiento tanto del personal de enfermería como médicos de su protocolo⁴⁹.

El futuro en Colombia

Luego de una extensa revisión de la literatura médica colombiana, no se encontraron estudios o reportes de caso del uso de esta técnica en la población pediátrica. Es del conocimiento de los autores la aplicación de la hipoder-

moclisis en la población adulta, para manejo del dolor en pacientes oncológicos y como técnica de aporte hídrico de soporte en pacientes con deterioro cognitivo, basados en protocolos existentes en la literatura internacional⁶.

En nuestro país los recursos deben ser optimizados y amplio el conocimiento de protocolos y técnicas para la atención de las enfermedades más prevalentes en la infancia. La alta incidencia de desnutrición y enfermedad diarreica aguda en niños obliga a contar con alternativas de manejo para la DHT que sean eficientes sin comprometer la respuesta terapéutica deseada y que haya beneficios para el paciente^{13,15,50}.

Entre estas alternativas está la hidratación SC o hipodermocclisis, que no solo aumenta índices de satisfacción por parte de los padres sino que facilita tratamiento para el paciente y disminuye índices de morbimortalidad infantil. Es por eso que es necesario comenzar con la difusión e implementación de esta técnica en el país, dar a conocer ventajas y beneficios ya comprobados en otros países. Se reconoce que se tienen las bases de conocimiento y los instrumentos para implementarla en nuestras instituciones, es necesaria la realización de un estudio en la población pediátrica colombiana para demostrar su efectividad y validar los resultados obtenidos.

CONCLUSIÓN

La hipodermocclisis se convierte en una alternativa atractiva en la población pediátrica gracias a su sencilla técnica de aplicación, teniendo en cuenta que en los niños la deshidratación es considerada una de las principales situaciones amenazantes de la vida, principalmente en países de escasos recursos, y el uso imperativo de líquidos sistémicos implica esfuerzos de canalización venosa que son estresantes tanto para el paciente como sus acompañantes y conlleva a complicaciones propias de esta punción, y que en la mayoría de las ocasiones requiere varios intentos y mayor entrenamiento del personal, situaciones que encontrarían respuesta con el uso de la hipodermocclisis^{18,20,46}.

REFERENCIAS

1. Humphrey P. Hypodermocclisis: An alternative to I.V. infusion therapy. *Nursing*. 2011; 41:16-17.
2. Barua P, Bhowmick BK. Hypodermocclisis: A victim of historical prejudice. *Age and Ageing*. 2005; 34:215-217.
3. Spandorfer PR. Subcutaneous rehydration. Updating a traditional technique. *Pediatr Emerg Care*. 2011; 27:230-236.
4. Jain S, Mansfield B, Wilcox MH. Subcutaneous fluid administration, better than the intravenous approach? *J Hosp Infect*. 1999; 41:269-272.
5. Enciso LF, Pareja DM. Hipodermocclisis: un tratamiento seguro, eficaz y de bajo costo para el manejo de pacientes [monografía]. Bogotá. Universidad Nacional de Colombia; 2009.

6. Camacho MI, Acevedo A, Santacruz JG. Uso del catéter subcutáneo (CS) en el programa de cuidado paliativo domiciliario de la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Rev Colombiana de Hematología y Oncología*. 2012; 1:33.
7. Slesak G, Schnürle JW, Kinzel E, Jakob J, Dietz PK. Comparision of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: A randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: 155-160.
8. Arinzon Z, Feldman J, Fidelman Z, Gepstein R, Berner YN. Hypodermoclysis (subcutaneous infusion) effective mode of treatment of dehydration in long-term care patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004; 38:167-173.
9. Lybarger EH. Hypodermoclysis in the home and long-term care settings. *J Infus Nurs*. 2009; 32:40-44.
10. Brugnolli A, Bevilacqua A, Clodig M. Hypodermoclysis hydration in the elderly. *Assist Infirm Ric*. 2012; 31:145-150.
11. Niescierenko M, Bachur R. Advances in pediatric dehydration therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25:304-309.
12. Jiménez S, Rodríguez J. Deshidratación aguda. *Rehidratación Bol Pediatr*. 2006; 46:84-90.
13. Centro Nacional de Investigación y Tecnologías en Salud (Cinets). Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años. Bogotá. Ministerio de Salud y Protección Social Colciencias; 2013.
14. WHO. The treatment of diarrhea. A manual for physicians and other senior health workers. Department of Child and Adolescent Health and Development. Geneva: WHO; 2005. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593180.pdf?ua=1>.
15. Botas I, Ferreiro A, Soria B. Deshidratación en niños. *An Med (Méx.)* 2011; 56:146-155.
16. Canavan A, Arant B. Diagnosis and management of dehydration in children. *Am Fam Physician*. 2009; 80:692-696.
17. Jablonski S. Oral rehydration of the pediatric patient with mild to moderate dehydration. *J Emerg Nurs*. 2012; 38:185-187.
18. Kuensting L. Comparing subcutaneous fluid infusion with intravenous fluid infusion in children. *J Emerg Nurs*. 2013; 39:86-91.
19. Rouhani S, Meloney L, Ahn R, Nelson BD, Burke TF. Alternative rehydration methods: A systematic review and lessons for resource-limited care. *Pediatrics*. 2011; 127:e748-757.
20. Lopez JH, Reyes-Ortiz CA. Subcutaneous hydration by hypodermoclysis. *Reviews in Clinical Gerontology*. 2010; 1:9.
21. Turner T, Cassano AM. Subcutaneous dextrose for rehydration of elderly patients- an evidence-based review. *BMC Geriatr*. 2004; 15:4:2.
22. Huffman G.B. Hypodermoclysis: A cure for moderate dehydration. *Am Fam Physician*. 1999; 59:2617-2620.
23. Yap LK, Tan SH, Koo WH. Hypodermoclysis or subcutaneous infusion revisited. *Singapore Med J*. 2001; 42:526-529.
24. Gaisford W, Evans DG. Hyaluronidase in paediatric therapy. *Lancet*. 1949; 2:505-507.
25. Cubero MI, Machado IS, Fernández ME. Deshidratación aguda en pediatría. Actualización del protocolo de rehidratación en el SUE. *Bol SPAO*. 2013; 7:148-153.
26. Challiner YC, Jarrett D, Hayward MJ, al-Jubouri MA, Julious SA. A comparison of intravenous and subcutaneous hydration in elderly acute stroke patients. *Postgrad Med J*. 1994; 70:195-197.
27. Lininger RA. Pediatric peripheral I.V. insertion success rates. *Pediatr Nurs*. 2003; 29:351-354.
28. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52:1-16.
29. Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005; 115:295-301.
30. Thomas JR, Yocum RC, Haller MF. Assessing the role of human recombinant hyaluronidase in gravity-driven subcutaneous hydration: The INFUSE-LR study. *J Palliat Med*. 2007; 10:1312-1320.
31. Schen RJ, Singer-Edelstein M. Subcutaneous infusions in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1981; 29:583-585.
32. Cook LS. Infusion-related air embolism. *J Infus Nurs*. 2013; 36:26-36.
33. Bautista-Eugenio V, Salinas-Cruz J. La vía subcutánea opción para el paciente terminal cuando se pierde la vía oral. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*. 2009; 17:149-152.
34. Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: An alternative infusion technique. *Am Fam Physician*. 2001; 64:1575-1578.
35. Hays H. Hypodermoclysis for symptom control in terminal care. *Can Family Physician*. 1985; 31:1253-1256.
36. Fallabela R, Escobar CE, Barona MI. Estructura y funciones de la piel. En Falabella R, Chaparro JV, Barona MI, Domínguez L. *Dermatología*. 6. ed. Medellín: CIB; 2002. p.2-15.
37. Pirrello RD, Ting Chen C, Thomas SH. Initial experiences with subcutaneous recombinant human hyaluronidase. *J Palliat Med*. 2007; 10:861-864.
38. Meyer K. The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol Rev*. 1947; 27:335-359.

39. Chain E, Duthie E. Identity of hyaluronidase as spreading factor. *Br J Exp Pathol.* 1940; 21:324-338.
40. Dolamore M. The use of hypodermoclysis without hyaluronidase. *J Am Med Dir Assoc.* 2009. 1:75.
41. Yocum RC, Kennard D, Heiner LS. Assessment and implication of the allergic sensitivity to a single dose of recombinant human hyaluronidase injection: A double-blind, placebocontrolled clinical trial. *J Infus Nurs.* 2007; 30:293-299.
42. Dychter SS, Ebel D, Mead TR, Yocum RC. Comparison of the tolerability of recombinant human hyaluronidase normal saline and recombinant human hyaluronidase lactated ringer's solution administered subcutaneously: A phase IV, double-blind, randomized pilot study in healthy volunteers. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2009; 70:421-438.
43. Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusión of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy.* 2014; 6:553-567.
44. Slesak G, Schnürle JW, Kinzel E, Jakob J, Dietz PK. Subcutaneous and intravenous infusions were similarly well accepted, safe, and feasible in older patients with Dehydration. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51:155-160.
45. Gallardo R, Gamboa F. Uso de la vía subcutánea en cuidados paliativos. *Monografías Secpal.* 2013; (4): 48-56.
46. Eldridge DL. Alternatives to intravenous rehydration in dehydrated pediatric patients with difficult venous access. *Pediatr Emerg Care.* 2010; 26:529-535.
47. Gluck SM. Hypodermoclysis revisited. *JAMA.* 1982; 248:1310-1311.
48. Allen CH, Etwiler LS, Miller MK, Maher G, Mace S, Hostetler MA, *et al.* Recombinant human hyaluronidase-enabled subcutaneous pediatric rehydration. *Pediatrics.* 2009; 124:e858-867.
49. Spandorfer PR, Mace SE, Okada PJ, Simon HK, Allen CH, Spiro DM, *et al.* A randomized clinical trial of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous versus intravenous rehydration in mild to moderately dehydrated children in the emergency department. *Clinical Therapeutics.* 2012; 34: 2232-2245.
50. Cáceres DC, Estrada E, De Antonio R, Peláez D. La enfermedad diarreica aguda: un reto para la salud pública en Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2005; 17:6-14.