



Artículo original

Evolución clínica de pacientes con estado hiperosmolar en el Servicio de Urgencias

Francisco Hernández-Pérez,* Dulce Carolina González Carrera **

RESUMEN

El estado hiperosmolar es más frecuente en pacientes con DM de larga evolución; sin embargo, también se puede presentar un estado hiperosmolar (EH) con glucemia menor a 600 mg/dL, por elevación de la concentración de sodio y, peor aún, una combinación de ambas, en quienes tienen un peor pronóstico. **Objetivos:** Conocer la evolución clínica de pacientes con estado hiperosmolar y conocer si es peor la evolución de los pacientes con EH si se asocia a elevación del sodio sérico. **Material y métodos:** Se utilizó un diseño transversal analítico, se estudiaron pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencia, mayores de 18 años, con diagnóstico de estado hiperosmolar (osmolalidad medida mayor a 320 mOsm/kg) a los cuales se les valoró el estado hídrico, estado neurológico, así como los niveles séricos de sodio, glucosa y BUN. **Resultados:** Se estudiaron 70 pacientes, 37 (52.9%) hombres y 33 mujeres, la edad media fue de 53.74 años. El sodio de ingreso fue de 132.48 ± 10.6 mEq/L, glucosa de 788.59 ± 221.55 mg/dL BUN de 40.26 ± 26.36 . Dos terceras partes (66.2%) ingresaron con un estado hiperosmolar hiperglucémico. El sodio corregido medio fue de 143.81 ± 10.77 , la osmolalidad efectiva media fue de 331.67 ± 27.96 y la osmolalidad calculada fue de 344.29 ± 30.85 con un anión GAP 26.71 ± 15.73 . Sólo ocho pacientes fallecieron, todos ellos relacionados con patologías graves; se encontró que fue mayor el sodio corregido, así como la osmolalidad calculada en los pacientes fallecidos ($p = 0.05$ y 0.02 respectivamente); asimismo, un sodio mayor de 150 mEq/L fue factor de mal pronóstico (RM 9.8 IC95%, 1.99-48.43). **Conclusiones:** La hipernatremia es un factor de mal pronóstico en pacientes con estado hiperosmolar; la mortalidad fue de 11.4%. Debe considerarse al estado hiperosmolar hipernatrémico como un cuadro de peor pronóstico que el estado hiperosmolar hiperglucémico.

Palabras clave: Estado hiperosmolar, hipernatremia, hiperglucemia.

ABSTRACT

The hyperosmolar state is more common in patients with DM of long duration; however, can also occur hyperosmolar state (HS) with blood glucose below 600 mg/dL, by raising the concentration of sodium and worse, a combination of both, who have a worse prognosis. **Objectives:** To study the clinical course of patients with hyperosmolar state and to know if it's worse the outcome of patients with HS if it's associated with elevation of serum sodium. **Methods:** We used a cross-sectional analytical study, patients over 18 year old were admitted to the Emergency Service, having been diagnosed with hyperosmolar state (osmolality measurement greater than

* M. en C. Medicina de Urgencias.

** Especialista en Medicina de Urgencias.

HGZ 1-A Venados «Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías» IMSS.

Correspondencia:

Dr. Francisco Hernández-Pérez

Correo electrónico: turco168@hotmail.com.mx

Recibido para publicación: 17 de mayo de 2012

Aceptado: 12 de junio de 2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/archivosdemedicinadeurgencia>

Abreviaturas:

EHNC: Estado hiperosmolar no cetósico.

EH: Estado hiperosmolar.

CAD: Cetoacidosis diabética.

EIC: Espacio intracelular.

EEC: Espacio extracelular.

Osm: Osmolaridad.

320 mOsm/kg) to which they assessed the hydric state, neurological status as well as serum sodium, glucose and BUN. **Results:** We studied 70 patients, 37 (52.9%) men and 33 women, mean age were 53.74 years. Sodium income was 132.48 ± 10.6 mEq/L, glucose of 788.59 ± 221.55 mg/dL, BUN of 40.26 ± 26.36 . Two thirds (66.2%) were admitted with hyperglycemic hyperosmolar state. Sodium corrected average was 143.81 ± 10.77 , the average effective osmolarity was 331.67 ± 27.96 and calculate osmolarity was 344.29 ± 30.85 with a anion gap of 26.71 ± 15.73 . Only eight patients died, all associated with a serious disease, we was found that the higher sodium and osmolarity calculated was higher on deseased patients ($p = 0.05$ and 0.02 respectively), also a higher sodium than 150 mEq/L was a factor a poor prognosis (9.8 95%, CI 1.99-48.43). **Conclusions:** Hypernatremia is a poor prognostic factor in patients with hyperosmolar state, mortality was 11.4%. The hypernatremic hyperosmolar state should be considered as a worse case than hyperglycemic hyperosmolar state.

Key words: Hyperosmolar state, hypernatremia, hyperglycemia.

INTRODUCCIÓN

En el Servicio de Urgencias, las complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes más frecuentes son la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar (EH).¹ El EH es más frecuente en pacientes con DM de larga evolución que en pacientes con reciente diagnóstico;^{2,3} sin embargo, también se puede presentar un estado hiperosmolar con glucemia menor a 600 mg/dL por elevación de la concentración de sodio y, peor aún, una combinación de ambas, aunque los criterios de la Asociación Americana de Diabetes determinan la presencia de hiperglucemia superior a 600 mg/dL y osmolaridad superior a 320 mOsm/kg, siendo el pH mayor de 7.30 y el bicarbonato mayor de 15 mEq/L.⁴

La frecuencia de su presentación del EH es muy variable, entre un 2 hasta un 29% de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus.⁵⁻⁸ La mortalidad es igual de variable, oscilando entre 15 y 70%, y se explica por el mayor promedio de edad de los pacientes, que oscila entre 55 y 70 años.⁹ Al igual que en la CAD, el desencadenante principal es la presencia de una infección. Otras causas son enfermedades cerebrovasculares, infarto agudo del miocardio, fármacos (corticoides y betabloqueantes), etc.,¹⁰⁻¹⁵ aunque raramente la mortalidad se da por su alteración metabólica de hiperglucemia o ácido base, sino por las alteraciones del agua y el sodio.¹⁶

Los hallazgos físicos del EHNC incluyen una profunda deshidratación y estado neurológico alterado en diferentes grados, el cual varía desde la confusión mental hasta el estado de coma.¹⁷ La presencia de trastornos neurológicos tiene lugar en hipernatremias notables, habitualmente superiores a 160 mEq/L, o bien, una osmolaridad plasmática que supere los 350 mOsm/kg. Inicialmente, debutan con irritabilidad e hipertonilidad muscular, que se acompaña si se mantiene la hipernatremia, de alteraciones del nivel de conciencia, coma e incluso convulsiones. También pueden presentarse hemorragias subaracnoideas e intracerebrales cuando la deshidratación neuronal es

muy marcada. El mecanismo que origina la sintomatología clínica es la deshidratación celular, que tiene mayor significado fisiológico y clínico a nivel neuronal; por ello, el cuadro clínico más característico corresponde a alteraciones relacionadas con el sistema nervioso,¹⁸⁻²⁰ cuyo cuadro es más severo en pacientes ancianos.²¹

Los principales determinantes de la osmolaridad plasmática son el sodio, la glucosa y la urea. El agua puede atravesar libremente casi todas las membranas celulares; como consecuencia, el líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC) se encuentran en equilibrio osmótico. Si se altera la osmolaridad de un compartimento, el agua se desplazará a través de la membrana celular para restablecer el equilibrio osmótico.²² Dado que la urea es un osmol inefectivo, ya que difunde libremente a través de la membrana plasmática, y que la glucosa en condiciones normales aporta aproximadamente 5 mOsm/kg, se puede establecer una equivalencia entre la hipernatremia e hiperosmolaridad, e hiponatremia e hipoosmolaridad. Hay que tener en cuenta que en casos de hiperglucemia franca, se crea un gradiente osmolar difundiendo el agua del espacio intracelular al extracelular, provocando una hiponatremia dilucional, por lo que se pierde la equivalencia anteriormente expuesta.^{23,24}

En contraste, solutos efectivos como el sodio y el manitol permanecen largo tiempo en el espacio extracelular, contribuyendo, así, tanto a la osmolaridad como a la tonicidad.²⁵ El equilibrio de sodio se ve perturbado también por la diuresis osmótica; normalmente hay resorción de sodio en los túbulos distales, mediada por el sistema renina-aldosterona. El gradiente de concentración contra el cual el sodio debe transportarse activamente a los túbulos distales se incrementa conforme disminuye la resorción de agua. De esta manera, un gran porcentaje del sodio filtrado no se absorbe y pasa a la orina. La diuresis prolongada da por resultado hipovolemia y deshidratación hipertónica, a pesar de un reporte subnormal de sodio sérico.^{23,26-30}

La hipernatremia produce un incremento de la osmolaridad que propicia el movimiento del agua hacia

afuera de las células, y ello puede conllevar a daño neurológico permanente. El cerebro contrarresta el estrés osmolar propio de la hipernatremia a través de una serie de adaptaciones. Los estudios *in vivo* demuestran que entre los principales mecanismos de adaptación se encuentran la acumulación de iones osmóticamente activos, así como la generación de novo de osmoles idiogénicos. Los cationes osmóticamente activos acumulados por el cerebro son Na y K, que constituyen una respuesta adaptativa temprana. Los osmoles idiogénicos son un grupo heterogéneo de sustancias generadas intracelularmente para ejercer un efecto osmótico intracelular y contrarrestar las fuerzas osmóticas que favorecen la salida de agua de las células.³¹ Estos osmoles idiogénicos están dados por la glucosa y por iones en un 50% y el resto por aminoácidos, GABA y proteínas disociadas.³² Pertenecen a este grupo de los llamados osmoles idiogénicos aminoácidos: taurina, fosfocreatina, glicerofofocolina, sorbitol y mioinositol. Los aminoácidos que principalmente participan son la glutamina y el glutamato, disminuyendo hasta en un 50% el contenido total de aminoácidos cerebrales. Estos solutos son los mismos que participan en la adaptación frente a hipernatremias.³³ Estas respuestas adaptativas se producen muy rápidamente y en una semana después de instalada

la hipernatremia no se observan nuevos cambios en la osmolaridad cerebral. Por esta razón, la corrección de una hipernatremia crónica debe hacerse cuidadosamente para prevenir la aparición de edema cerebral y tomar con cuidado los resultados iniciales del sodio sérico.³⁴⁻³⁷ Además, las complicaciones pueden verse a otros niveles.^{38,39}

Consideramos la presencia del sodio como un factor con mucha mayor relevancia que la glucemia en forma independiente, y derivado de esto, consideramos una clasificación que contenga más elementos para el mejor entendimiento del estado hiperosmolar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal analítico, mediante un muestreo no probabilístico; se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresaron al Servicio de Urgencias del HGZ No. 47 y HGZ 1-A Venados, durante el periodo de marzo de 2010 a febrero de 2012; los pacientes debieron tener una osmolaridad calculada igual o mayor a 320 mOsm/kg; se eliminaron a los pacientes terminales así como a pacientes que no completaron el seguimiento.

Los criterios diagnósticos y la clasificación fueron como sigue:

	Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico	Estado hiperosmolar hipernatrémico	Estado hiperosmolar hiperglucémico /hipernatrémico	Estado hiperosmolar mixto
Osmolaridad	> 320 mOsm/kg	> 320 mOsm/kg	> 320 mOsm/kg	> 320 mOsm/kg
Glucemia	> 600 mg/dL	< 600 mg/dL	> 600 mg/dL	> 600 mg/dL
Sodio	< 150 mEq/L	> 150 mEq/L	> 150 mEq/L	Normal-alto
Cetonas	< 2+	Neg	Neg	> 2++

Fórmula para calcular la osmolaridad normal:

$$\text{mOsm/L} = 2 (\text{Na}) + \frac{\text{Glucosa (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2.8} \text{ o (Urea/5.6)}$$

Valores de referencia: 280-310 mOsm/kg/hiperosmolar: Mayor o igual a 320 mOsm/kg

Otros cálculos utilizados en este protocolo

Osmolaridad sérica efectiva	$[2\text{Na}] + [\text{glucosa en mg/dL}/18]$
Anión GAP	$(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{bicarbonato})$
Sodio corregido	$\text{Na} + (1.6 \times ([\text{glucosa (mg/dL)} - 100]/100))$

Se evaluó el estado clínico de ingreso, así como sus parámetros bioquímicos hasta su egreso, incluyendo la mortalidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se reportó un análisis descriptivo, con media y desviación estándar; para la comparación de media de grupos con distribución normal se utilizó *t* de Student y para la comparación de frecuencias se utilizó χ^2 , además se realizó cálculo de razón de momios para evaluar el riesgo de la presencia de hipernatremia y valores bioquímicos. Se consideró una $p < 0.05$ como diferencia estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se estudiaron 73 pacientes con estado hiperosmolar; no se concluyó en tres por pérdida de la información; el análisis se llevó a cabo en 70 pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias del Hospital General de Zona No. 47 de IMSS, durante el periodo del 15 de marzo de 2010 al 15 de febrero de 2012; 37 (52.9%) fueron hombres y 33 mujeres (47.1%); la edad media fue de 53.74 ± 16.36 años (*Cuadro I*).

Diez pacientes no se conocían diabéticos, mientras que la mitad se conocía con antecedentes de hipertensión y sólo 16% con antecedentes de insuficiencia renal crónica; sólo un paciente tenía antecedentes de cardiopatía y uno de neoplasia. Los años promedio de diabéticos fueron 10.3 y para la HAS 10.6 años (*Cuadro II*).

Los signos vitales de ingreso fueron con una TAS 115.37 ± 28.74 , TAD 70.34 ± 18.73 con una frecuencia cardíaca de 86.11 ± 14.36 L/min y el tiempo de evolución promedio fue de 4.78 días.

Asimismo, los resultados de laboratorio fueron de hemoglobina de 12.84 ± 3.23 g/dL, leucocitosis de

$10,650 \pm 4,900$ cels/mm³. Con resultados gasométricos con pH de 7.30 ± 0.16 con un HCO₃ con 17.96 mEq/L, PaCO₂ de 27.75 ± 11.90 .

El sodio de ingreso fue de 132.48 ± 10.6 mEq/L, potasio de 4.6 ± 0.84 mEq/L, cloro 98.15 ± 11.8 , glucosa de 788.59 ± 221.55 mg/dL, creatinina 2.37 ± 1.81 y un BUN de 40.26 ± 26.36 (*Cuadro I*).

La mayoría de pacientes (41.7%) ingresaron con tensión arterial dentro de parámetros normales, 20 pacientes (30.4) ingresaron con estado delirante, la mayoría ingresó con algún estado de deshidratación, casi del 90%, entre leve y moderado. Los días promedio de estancia fueron de 3.1.

La mayoría cursaron con un proceso infeccioso (71.1%), de los cuales el 63% fueron considerados de poco riesgo y casi la mitad presentó acidosis al momento del ingreso. Sólo 8 pacientes (12.5%) fueron ingresados a terapia intensiva.

Dos terceras partes (66.2%) se ingresaron con un estado hiperosmolar hiperglucémico; casi el mismo número de pacientes con una gravedad leve (66.7%) y

Cuadro II.

Características clínicas y bioquímicas de ingreso.

Cuadro I.
Características generales de ingreso.

Variable	Media (DS)
Edad	53.74 ± 16.33 años
TAS	115.37 ± 28.74 mmHg
TAD	70.34 ± 18.33 mmHg
HB	12.84 ± 3.23 g/dL
Leucocitos	10.65 ± 4.92 mm ³
Potasio	4.63 ± 0.84 mEq/L
Cloro	98.15 ± 11.8 mEq/L
Creatinina	2.3 ± 1.8 mg/dL
Días de hospitalización	3.07 ± 2.09
Glasgow de ingreso	14 ± 2.05
Estado minimental	28.59 ± 8.31
Años de diabético	11.52 ± 8.4
Años de hipertensos	10.60 ± 10.5

Variable	Total (%)
Genero	70
Masculino	37 (52.9)
Femenino	33 (47.1)
Tensión arterial	
Hipotenso	18 (30)
Normal	25 (41.7)
Estado delirante	
Sí	21 (30.4)
No	48 (59.6)
Deshidratación	
Leve	34 (48.6)
Moderado	32 (45.7)
Severo	2 (5.7)
Antecedentes de DM	
Sí	60 (85.7)
No	10 (14.3)
Antecedentes de HAS	
Sí	35 (51.5)
No	33 (48.5)
Uso de infusión de insulina	
Sí	19 (27.1)
No	51 (72.9)
Uso de sol. salina 0.9%	
Sí	66 (94.3)
No	4 (5.7)
Hipernatremia (> 150 mEq/L)	
Sí	14 (20)
No	56 (80)

casi todos recibieron solución salina al 0.9% (97.4%), pero sólo 17 pacientes (27.1%) recibieron tratamiento a base de infusión de insulina (*Cuadro III*).

El sodio corregido medio fue de 143.81 ± 10.77 ; la osmolalidad efectiva media fue de 331.67 ± 27.96 y la osmolalidad calculada fue de 344.29 ± 30.85 con un anión GAP 26.71 ± 15.73 (*Cuadro IV*).

Sólo ocho pacientes fallecieron (11.42%), todos ellos relacionados con patologías graves; sin embargo, en el análisis inferencial sólo se encontró una diferencia significativa en cuanto a la TAS y el Glasgow de ingreso, siendo más baja en el grupo de fallecidos ($p = 0.04$ y 0.001 , respectivamente), pero no se pudo encontrar diferencia significativa en cuanto a la edad, TAD, valores de HB, el sodio, la glucosa y la creatinina.

Se encontró que los pacientes fallecidos tenían una osmolalidad calculada mayor y el sodio corregido, siendo estadísticamente significativo, no así con la osmolalidad efectiva (*Cuadro V*).

Al indagar si una hipernatremia mayor de 150 mEq/L era un factor de riesgo para fallecimiento, se encontró un OR de 9.81, siendo significativo ($p = 0.006$), así como ingresar con un estado delirante OR de 29.17 ($p = 0.002$) (*Cuadro VI*).

DISCUSIÓN

Durante el proceso de revisión de evidencia, nos encontramos con un número escaso de publicaciones de artículos originales comparado con el gran número de revisiones que están disponibles, lo que justifica nuestro estudio.

Nuestros resultados evidencian que nuestra hipótesis de trabajo planteada fue correcta, ya que según nuestros resultados, la hipernatremia constituye el principal factor de mal pronóstico en pacientes con estado hiperosmolar. Asimismo, consideramos adecuada la clasificación ampliada y al estado hiperosmolar hiperglucémico hipernatrémico como el de peor pronóstico. De igual forma, los pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias con alteraciones neurológicas tuvieron un peor curso clínico que quienes no las mostraron. Este mismo dato se corrobora en el estudio de Ponce y Vallejo, quienes también encontraron diferencia significativa. Aunque la diferencia de edad entre fallecidos y sobrevivientes no fue significativa, los pacientes que fallecieron eran mayores de 60 años, comparado con los que egresaron vivos, quienes en promedio tuvieron 53 años.

Cuadro III.

Clasificación del estado hiperosmolar.

Estados hiperosmolares	Frecuencia	(%)
Hiperosmolaridad	1	1.4
Estado hiperosmolar hiperglucémico	45	64.2
Estado hiperosmolar hipernatrémico	8	11.4
Estado hiperglucémico hipernatrémico	7	10.0
Hiperglucemia	9	12.8
Total	70	100

Cuadro IV.

Características de la osmolalidad.

Variable	Media (DS)
Sodio corregido (mEq/L)	143.8 ± 10.7
Osmolalidad efectiva	331.67 ± 27.96
Osmolalidad medida	344.29 ± 30.85
Anión Gap	26.71 ± 15.7

Cuadro V.

Comparación de características de sobrevivientes comparados con los fallecidos.

Variable	Sobrevivientes	Fallecidos	p*
Edad (años)	52.51 ± 15.91	63.12 ± 17.16	0.704
TAS	119.26 ± 28.53	89.12 ± 11.35	0.043
TAD	72.74 ± 18.53	54.18 ± 10.50	0.089
Sodio	131.57 ± 10.03	139.5 ± 12.96	0.444
Sodio corregido (mEq/L)	142.90 ± 10.30	150.80 ± 12.43	0.050
Glucosa (mg/dL)	785.29 ± 227.62	814.12 ± 177.02	0.723
Glasgow de ingreso	14.32 ± 1.4	11.50 ± 4.03	0.001
Osmolalidad efectiva	329.76 ± 27.70	346.52 ± 27.15	0.111
Osmolalidad calculada	341.35 ± 29.99	367.65 ± 29.61	0.022

* t de Student.

Cuadro VI.
Valoración de riesgos.

Factor de riesgo	Razón de momios	IC 95%	p
Hiperatremia	9.8	1.99 - 48.43	0.006
Estado delirante	29.17	3.27 - 260.1	0.002

La prevalencia del EH fue mucho mayor que otros reportes a nivel nacional, como el de Castro y cols., que reportan un 2.1 de frecuencia en un hospital general, comparado con un 3.5% de nuestro estudio. Sin embargo, gran parte de las consideraciones sobre los factores de riesgo, presentación clínica y causalidad es semejante a éste y otros estudios.

Las causas de origen de las descompensaciones de la diabetes mellitus son muy semejantes a otros reportes (Silva López); sin embargo, la mortalidad fue diferente, ya que los estudios clínicos reportan una frecuencia baja de EH con una consecuente mortalidad baja, probablemente por los tamaños de muestra. En el estudio nuestro, la mortalidad fue de 11.42%, lo que resulta alto para los pocos estudios originales publicados, como el de Hurtado y cols., pero semejante a la mayoría de estudios de revisión.

Finalmente, nuestro planteamiento teórico basado en la simetría de los resultados con nuestra hipótesis justifica plantear una clasificación del estado hiperosmolar o estados hiperosmolares, que sea más abarcadora, y no sólo ceñirse a la clasificación clásica de criterios que no consideran la gran variedad de singularidades que se presentan en esta entidad tan compleja.

CONCLUSIONES

La hipernatremia mayor de 150 mEq/L y un estado neurológico deteriorado al ingreso constituyen un factor de riesgo que incrementa la mortalidad en pacientes con estado hiperosmolar hipernatrémico. El estado hiperosmolar debe reclasificarse y considerar al sodio como una entidad independiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fowler M. Hyperglycemic crisis in adults: pathophysiology, presentation, pitfalls, and prevention. *Clinical Diabetes* 2009; 27: 19-23.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994.
3. Carlotti A, Bohn D, Jankiewicz N, Kamel K, Davids M, Halperin M. A hyperglycemic hyperosmolar state in a young child: diagnostic insights from a quantitative analysis. *Q J Med* 2007; 100: 125-137.

Archivos de Medicina de Urgencia de México 2012;4 (2): 65-71

4. Kitabchi A, Umpierrez G, Murphy M, Kreisberg R. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739-2748.
5. Castro C, Cimé O, Pérez S, González M. Características clínico-epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus. *Med Int Mex* 2005; 21: 259-265.
6. Ponce C, Vallejo G. Perfil clínico y análisis de la evolución de los pacientes con complicaciones agudas de la diabetes mellitus. *Rev Med Post UNAH* 2002; 7: 1-5.
7. Nugent B. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 629-648.
8. Hernández F. Ingesta de alcohol: ¿factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas de la DM? *Rev Med IMSS* 2002; 40: 293-299.
9. Wachtel T. The diabetic hyperosmolar state. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 797-806.
10. Kattah W. Coma hiperosmolar. En: *Guías de Manejo en Urgencias* 2007.
11. Soler C. Coma hiperosmolar. *Rev Cubana Med* 1999; 38: 183-187.
12. Hirsch I. Hyperglycemic emergencies: What primary care providers need to know? *Clinical Diabetes* 2001; 19: 81.
13. Pérez A., Delfin R. Manejo del estado hiperosmolar hiperglicémico no cetósico con dosis bajas de infusión de insulina de acción rápida. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004; 18: 86-90.
14. Phillips P. Hyperosmolar non-ketotic diabetic coma—less sodium in therapy? *Anaesth Intensive Care* 1980; 8: 349-352.
15. Small M, MacCuish A. The hyperglycemic, hyperosmolar non-ketotic syndrome: some aspects of management. *Scott Med J* 1987; 32: 37.
16. Umpierrez G, Murphy M, Kitabchi A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002; 15: 28-36.
17. Gregg D, Stoner M. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1723-1730.
18. Agrawal V, Agarwal M, Joshi SR, Ghosh AK. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 956-964.
19. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anaesth* 2009;56(2):151-167.
20. Kitabchi A, Umpierrez G, Murphy M. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (eds). *International textbook of diabetes mellitus*. 3th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2004: 1101-1119.
21. Phillips P, Rolls B, Ledingham J, Forslin ML, Morton JJ, Crowe MJ, Wollner L. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 1984; 311: 753-759.
22. Veiga F, Barros S. Deshidratación. En: *Tratado de geriatría para residentes*. México; 2002: 279-286.
23. Adroque H, Madias N. Primary care: hypernatremia. *New Engl J Med* Volume 2000; 342: 1493-1499.
24. Rose B, Post T. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th edition. New York, McGraw-Hill; 2001.
25. Oster J, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality and hypotonicity. *Arch Intern Med* 1999; 159: 333-336.
26. Chiasson J, Aris-Jilgan N, Belanger R et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168: 859-866.
27. Reyes. H. Estado hiperosmolar no cetósico. En: *Medicina de urgencias para médicos internos de pregrado*. México 2007: 248-253.
28. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999 Apr;106(4):399-403.

29. Huffman G. Ajuste los niveles de sodio en pacientes con hiperglucemia. *Soy de Phy Fam* 1999; 60 (6): 1798.
30. Levine S, Sanson T. Treatment of hyperglycaemic hyperosmolar non-ketotic syndrome. *Drugs* 1989; 38: 462-472.
31. Avendaño H. Nefrología clínica Sección 2.2: Trastornos de la osmolaridad de los líquidos orgánicos: Alteraciones del sodio. 3ª edición. Ed. Panamericana: 56-59.
32. Arielf K, Carrol J. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglucemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma cerebrospinal fluids equilibrate and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 1972; 51 (2): 73-94.
33. Rymer M, Fishman RA. Protective adaptation of brain to water intoxication. *Arch Neurology* 1973; 28: 49-54.
34. Genuth S. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 438-447.
35. Cinza S, Nieto E. Hipernatremia. *Guías clínicas* 2005; 5: 1-4.
36. American Diabetes Association Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S109-S116.
37. Pizarro D. Hipernatremia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55: 282-296.
38. Luckey A, Parsa C. Fluid and electrolytes in the aged. *Arch Surg* 2003; 138 (10): 1055-1060.
39. Francisco G, Gumersindo G. Cetoacidosis diabética, estado hiperglucémico hiperosomolar e hipoglucemia. *Intensivos* 2008; 29.02.