

Hipernatremia intrahospitalaria: ¿indicador de calidad en la atención médica?

Viridiana Blas Soto,* Jorge Blas Macedo**

RESUMEN

La hipernatremia es el aumento en la concentración de sodio plasmático que excede las 145 mmol/L. Se origina, sobre todo, por la pérdida de agua o por el aporte excesivo de sodio. Los signos y síntomas neurológicos son más comunes en el adulto. Al inicio, la hipernatremia causa descenso en el contenido de agua cerebral, lo que condiciona la contracción del encéfalo, seguida de una etapa adaptativa entre 1 y 3 días. La corrección debe ser cautelosa. La rápida disminución en la concentración de sodio plasmático causa un movimiento brusco de agua hacia el cerebro, lo que puede conducir a convulsiones, daño neurológico permanente o muerte. La hipernatremia es común en el paciente hospitalizado como consecuencia iatrogénica, que se considera un factor de riesgo para mortalidad hospitalaria.

Palabras clave: hipernatremia, convulsiones, mortalidad, UCI.

ABSTRACT

Hypernatremia defined as a rise in the serum sodium concentration to value exceeding 145 mmol per liter. The main cause of hypernatremia is the loss of fluid containing low sodium concentration and replacement with fluid containing high sodium concentration. Neurologic signs and symptoms are more common in adults. Hypernatremia initially causes fluid movement out of the brain there is rapid uptake of electrolytes that minimizes the decrease in brain volume, this is followed by a slower adaptive phase within 1 to 3 days. The rate of correction must be addressed when plasma sodium concentration is correct, since rapidly lowering the plasma sodium concentration causes osmotic water movement into the brain, cerebral edema, can then lead to seizures, permanent neurologic damage or death. Hypernatremia is common in hospitalized patients as an iatrogenic condition and is associated with increased risk of hospital mortality.

Key words: Hypernatremia, seizures, mortality, ICU.

La hipernatremia (concentración de sodio plasmático mayor de 145 mmol/L), independientemente de la causa que la produzca, es resultado de la pérdida de agua corporal comparada con la concentración de sodio sérico. La hipernatremia es la concentración plasmática de sodio (Na) superior a 145 mmol/L. Sobreviene cuando la

pérdida de agua corporal es excesiva o con una ganancia primaria de sodio. En la práctica clínica lo más común para el inicio de la hipernatremia es la excesiva pérdida de agua.^{1,2} En el Cuadro 1 se enlistan las causas más comunes.^{3,4,5} La incidencia varía considerablemente entre estudios; se reconoce como una alteración electrolítica relativamente común, con una variación en su presentación que depende de la población en riesgo estudiada. Se han señalado cifras de incidencia que van desde menos de 1% hasta más de 3%.^{6,7,8} En un estudio reciente, efectuado en pacientes específicamente de Medicina Interna, se reportó una incidencia de 1.2%. Se ha diferenciado la incidencia en pacientes hipernatrémiticos que ingresan con concentraciones de sodio elevadas de las que la adquieren al paso de los días; sin embargo, la diferencia es mínima en favor de los pacientes que adquieren la hipernatremia en el hospital.⁹

En estudios con pacientes hospitalizados se ha tratado de demostrar las causas más frecuentes; sin embargo, en

* Médico Residente de Urgencias Médico-Quirúrgicas. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Hospital Dr. Gaudencio González Garza. México, DF.

** Médico especialista en Medicina Interna. Adscrito al Hospital ISSSTE Dr. Santiago Ramón y Cajal. Durango, Dgo. México.

Correspondencia: Dr. Jorge Blas Macedo. Margarita 136. Jardines de Durango. Durango 34200, Dgo. México. Correo electrónico: dr_jblas@yahoo.com.mx

Recibido: 11 de febrero 2011. Aceptado: abril 2011.

Este artículo debe citarse como: Blas Soto V, Blas Macedo J. Hipernatremia intrahospitalaria: ¿indicador de calidad en la atención médica? Med Int Mex 2011;27(4):349-355.

Cuadro 1 . Etiología de la hipernatremia**Pérdidas de agua****A. Pérdidas insensibles**

1. Aumento de la sudoración: fiebre, exposición a altas temperaturas, ejercicio.
2. Quemaduras
3. Infecciones respiratorias

B. Pérdidas renales

1. Diabetes insípida central
2. Diabetes insípida nefrogénica
3. Diuresis osmótica: glucosa, urea, manitol.

C. Pérdidas gastrointestinales

1. Diarrea osmótica: lactulosa, malabsorción, algunas infecciones enterales.

D. Alteraciones hipotalámicas

1. Hipoplasia primaria.
2. Reajuste del osmotato debido a expansión del volumen con exceso primario de mineralocorticoides
3. Hipernatremia esencial con pérdida de la función de los osmorreceptores

E. Entrada de agua en las células

1. Convulsiones o ejercicio importante
2. Rabdomiólisis

Retención de sodio**A. Administración de NaCl hipertónico o NaHCO₃****B. Ingestión de sodio**

la mayoría son multifactoriales, aunque se han encontrado dos causas: enfermedades febres y diabetes mellitus descontrolada.^{10,11} Se ha comprobado que 82% de los pacientes tienen hipernatremia secundaria a pérdida de agua, es decir: hipernatremia hipovolémica y solo 8% padece hipernatremia edematosas y, sobre todo, adquirida intrahospitalariamente. Los pacientes hospitalizados son incapaces de manifestar sed, aunque tengan pérdidas extras de agua corporal, como en los que padecen: síndrome febril, diarreico o son tratados con diuréticos.¹² Aunado a lo anterior está el hecho de que el aporte de líquidos intravenosos es inadecuado en cantidad, lo que ha conducido, incluso, a una marcada pérdida de volumen extracelular. En la actualidad, la hipernatremia intrahospitalaria se ha estudiado en el ámbito de las unidades de cuidados intensivos a donde la mayoría de los pacientes llega con factores que obligan a depender de la administración de soluciones intravenosas por intubación nasogástrica, tra-

queal, hemorragia de tubo digestivo o ayuno obligatorio. El resultado de los estudios específicos mostró información de los pacientes hospitalizados de un servicio de Medicina Interna. Los pacientes con hipernatremia fueron en proporción similar; sin embargo, a diferencia de lo que sucede en el servicio de Medicina Interna, los pacientes de la unidad de cuidados intensivos tuvieron reportes seriados de electrolitos séricos, pero no se les dio la importancia requerida.¹³

En la actualidad se ha puesto atención a los desajustes en los electrolitos séricos de los pacientes hospitalizados como los internados en unidades especializadas (como las unidades de cuidados intensivos), pero la insistencia ha sido más en la hiponatremia que en la hipernatremia, quizás por considerarse la alteración electrolítica más común; en Estados Unidos se estima una prevalencia hasta de 30% en las unidades de cuidados intensivos. La hipernatremia abarca un límite que va de 0.3 a 8.9% en el

paciente hospitalizado.¹⁴ Existen pocos estudios clínicos interesados en encontrar una relación entre mortalidad e hipernatremia, aunque hay poca información al respecto. Palevsky y colaboradores observaron que la mortalidad era de 41% en adultos hospitalizados; sin embargo, sólo se atribuyó como un factor contribuyente en sólo 16% de los fallecimientos. Mandal y su equipo de investigadores informaron 66% de mortalidad sumando pacientes hospitalizados y externos que fueron identificados sólo por el resultado de laboratorio en 166 pacientes revisados.¹⁵ Hace poco, en una unidad de cuidados intensivos para pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos, un equipo de investigadores encontró que concentraciones de sodio sérico mayores de 160 mmol/L fueron un predictor independiente de mortalidad.¹⁶

Cuantificar la influencia de la hipernatremia en la mortalidad del paciente hospitalizado adulto es complicado; cuando sobreviene esta alteración electrolítica se acompaña de otros electrolitos anormales y, sobre todo, en un marco en donde generalmente el paciente padece una enfermedad descompensada. Algunos estudios no son claros a este respecto por lo que es importante conocer si los pacientes fallecieron antes o después de corregirse la hipernatremia. En el estudio de Liamis y sus colaboradores se reporta que 15% de los pacientes falleció cuando aún estaban hipernatrémicos, pero en vías de corrección los autores señalan que quizás la cifra de 15% sea correcta como causa contribuyente de la hipernatremia en el desenlace fatal. Por último, los mismos autores concluyen que el pronóstico del paciente hipernatrémico depende más del manejo integral a la causa de la enfermedad que de la edad y el grado de natremia.¹⁷

Patogénesis

La hipernatremia siempre se manifiesta como un síndrome hiperosmolar, aunque hay desacuerdo en el tiempo transcurrido desde su inicio; aguda cuando persiste hasta por 48 h y crónica después de este lapso. Esta división tiene hasta cierto punto implicaciones terapéuticas. En general, para fines didácticos, la hipernatremia difícilmente se inicia por pérdida de agua corporal sin una causa desencadenante; es decir, existe un mecanismo que interfiere con la ingestión de agua, por lo que la población que padece esta alteración es de pacientes muy jóvenes, muy viejos o muy enfermos, imposibilitados para manifestar sed y satisfacerla. La defensa normal frente a la hipernatremia es la activación

de la hormona antidiurética y de la sed por los receptores hipotalámicos lográndose: retención de agua e incremento en el aporte a través de la ingestión, con ello se consigue la normalidad en la concentración plasmática de sodio. Estos dos mecanismos se activan cuando la osmolaridad plasmática (Posm) excede 285 mosmol/kg, manteniéndose en un rango de 1-2%, lo que habitualmente se encuentra entre 280 y 290 mosmol/kg. El mecanismo de la sed es el más importante para hacer frente a la hipernatremia, razón por la que nunca se manifiesta en adultos con un estado de alerta con mecanismo de la sed intacto y con acceso al agua.¹⁸

Cuando sobreviene la hipernatremia, todas las células del organismo se reducen en tamaño, que es proporcional al grado de reducción del volumen celular; sin embargo, los mecanismos regulatorios internos permiten restaurar, en muchas células, su volumen casi normal. Los eritrocitos y las neuronas tienen esta habilidad para regular su volumen. Una vez que han pasado más de 48 horas de hipernatremia; es decir, el inicio de considerarse crónica, tendrá un volumen normal a expensas del contenido de solutos intracelular aumentado.¹⁹ En ese momento, rápidamente se restaura la osmolaridad que originará una “hinchazón” celular, lo que en la mayor parte de los órganos del cuerpo no tendrá mayor consecuencia; sin embargo, en el cerebro es devastadora, pues aparecen: edema cerebral, herniación y la muerte.²⁰ De ahí la importancia del tratamiento cauteloso en la hipernatremia crónica, punto que se abordará más adelante.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas más prominentes son los vinculados con el sistema nervioso central. Se trata de un síndrome hiperosmolar; por lo tanto, la letargia, debilidad, apatía o espasticidad, hiperreflexia, convulsiones y coma se iniciaran dependiendo del tiempo transcurrido desde el inicio de la hipernatremia y del grado de la misma.²¹

En un estudio realizado por Chassagne y su grupo en una unidad para atención de pacientes geriátricos para evaluar los signos y síntomas coexistentes en pacientes hipernatrémicos se demostró que la mayor parte de los signos clásicos de deshidratación fueron irregulares en su presentación; el más constante fue la hipotensión arterial, pero invariablemente el estado de conciencia se modificó. Por desgracia, en la mayoría de los pacientes existen enfermedades previas que, incluso, les

han condicionado la disfunción neurológica con daño severo, lo que dificulta separar el daño condicionado por la hipernatremia del preexistente. Incluso, en 30% de la población estudiada se encontró hipernatremia en pacientes con mal control glucémico, lo que trae consigo el vínculo hiperglucemia-hipernatremia; la relación aparece cuando los pacientes hiperglúcemicos sólo tienen signos y síntomas neurológicos y de manera concomitante cursan con hipernatremia.²³

Tratamiento

En el tratamiento de la hipernatremia, la meta es corregir la osmolaridad y el volumen de agua corporal, lo que sin duda conducirá a valorar adecuadamente el volumen extracelular, como se muestra en la Figura 1. Es lamentable que la evaluación clínica del volumen extracelular sea engañosa y condicione la utilización del monitoreo invasor en busca de llenado ventricular y volumen minuto cardíaco.²⁴

Otra estrategia útil es la medición de la concentración de sodio y de la osmolaridad urinaria en una muestra de orina tomada al azar (Figura 2). La concentración de sodio

menor de 10 mmol/L sugiere un volumen extracelular bajo. El enfoque a la osmolaridad para calcular el déficit de agua en el paciente hipernatrémico puede hacerse a partir de la cifra de sodio sérico reportada o corregida, como en el curso de la hiperglucemía concomitante.^{25,26} Esto se basa en asumir que la reducción del volumen extracelular es inversamente proporcional al incremento en la concentración de sodio. El déficit de agua es la diferencia entre el contenido normal de agua corporal y el valor calculado de agua corporal actual. Así, un paciente pesa 50 kg con una concentración de sodio de 155 mmol/L de acuerdo con la ecuación:

$$\text{Déficit de H}_2\text{O} = 0.6 \times \text{peso corporal (kg)} \times \text{Na}^+ \text{ medida-140}$$

Si se sustituyen los valores reales se tendrá un déficit de 3.2 L de agua. Si existe afectación sistémica por hipovolemia debe iniciarse la administración de solución isotónica hasta garantizar la estabilidad hemodinámica. Cuando se sobrepasa la urgencia se inicia, el plan para reponer el déficit de agua. Hasta ahora, queda la pregunta sin respuesta efectiva de cómo y cuánto había de infundirse de líquidos intravenosos;

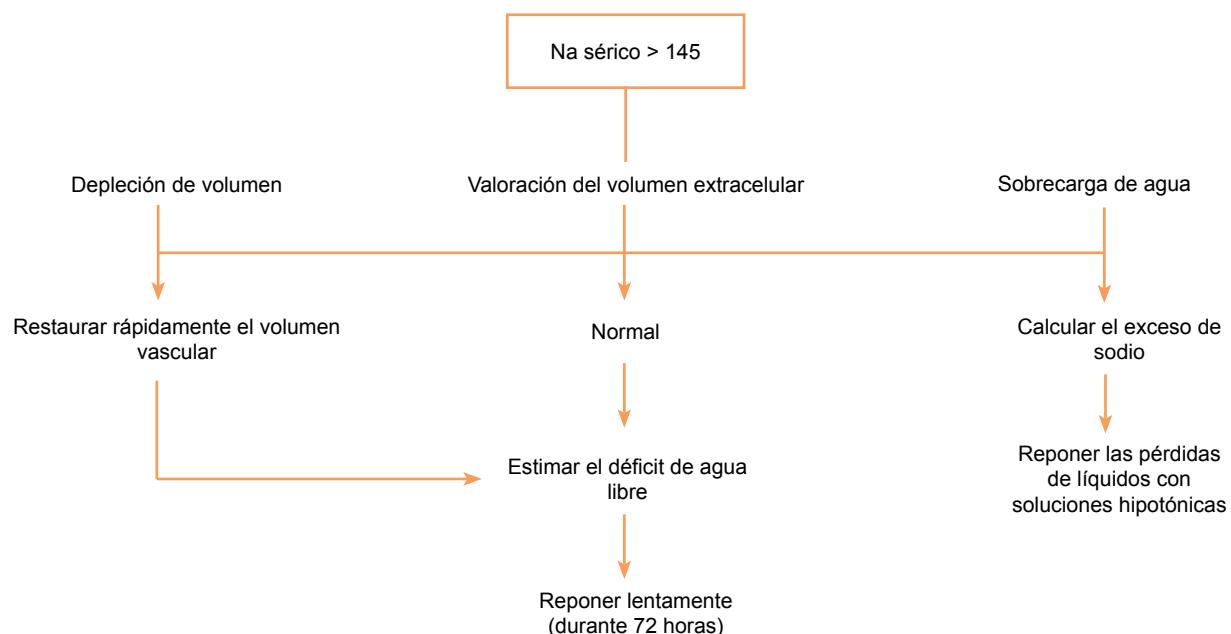


Figura 1. Enfoque de la hipernatremia sobre la base del volumen extracelular.

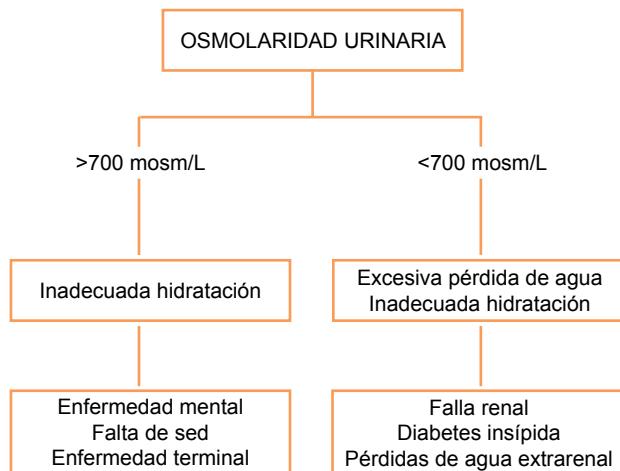


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la hipernatremia

la experiencia ha demostrado que la corrección rápida es peligrosa. La disminución brusca de la osmolaridad puede producir un desplazamiento rápido del agua al interior de las células que para entonces se han protegido de la deshidratación acumulando osmolitos orgánicos (osmoles idíógenos).

El resultado del cambio brusco de la osmolaridad lleva a: tumefacción celular, crisis convulsivas o lesión neurológica con eventual estado de coma y muerte.²⁷ Enfocados a evitar las complicaciones neurológicas señaladas con el tratamiento se ha investigado cuál sería el tiempo de corrección ideal para evitar daño iatrógeno. En la actualidad existen varias fórmulas predictivas, incluso anticipando el cambio de la concentración de sodio sérico posterior a la infusión de un litro de solución intravenosa.^{28,29} Un estudio reciente, efectuado por Liamis y colaboradores, avala la ecuación propuesta por Adrogué y Madias, como una de las mejores herramientas de manejo.³⁰ Es importante subrayar que no hay hasta el momento conocimiento exacto del monto por hora o por día que sea el preciso para disminuir la hipernatremia sin provocar daño neurológico, que es conocido como mielinólisis osmótica.³¹ Hasta hoy, el consenso basado en la información sobre regulación de volumen cerebral y experiencia clínica acumulada, dicta no exceder de 1 mmol/L/h en la disminución de la natremia hasta llegar a valores normales. La corrección podría tratarse más rápidamente si la hipernatremia es de inicio menor a 12 horas.³²

La diálisis peritoneal o la hemodiálisis podrían ser útiles cuando otras medidas han sido insuficientes; sin embargo, no han demostrado aumentar la supervivencia.

La diabetes insípida y la diabetes mellitus requieren, además de hidratación parenteral enérgica, la aplicación de vasopresina en la primera e insulina en la última para autovigilancia por parte del paciente. En la diabetes mellitus no es aconsejable aplicar soluciones al 5% de glucosa, lo que en la diabetes insípida es factible pero siempre vigilando evitar la hiperglucemia o glucosuria. Es importante recordar que al prescribir dextrosa al 5% más de 500 mL por hora intravenosamente, esta solución rebasaría la capacidad de ser metabolizada.³³ En el paciente diabético descompensado, con hipernatremia, no existen estudios que avalen una conducta específica, incluidas las guías de varias asociaciones médicas internacionales, por lo que hasta ahora debe trarse al paciente en la forma convencional, respetando no pasar de la velocidad recomendada en la infusión parenteral de líquidos, manejándose salina media normal (0.45%) e iniciar la vía oral en cuanto sea posible. En casos excepcionales se ha recurrido a otras medidas, como la hidratación por sonda nasogástrica o soluciones muy hipotónicas.³⁴⁻³⁸

DISCUSIÓN

De todos los desequilibrios electrolíticos, la hipernatremia es el más sencillo y fácil de evaluar; no requiere conocer otros estudios o, si es primaria o secundaria, sólo indican que nuestro paciente requiere más agua. Para el máximo aprovechamiento conviene dirigir el tratamiento hacia dos puntos: tratar la causa condicionante y corregir la hipertonía. Lo primero se refiere a controlar la hiperglucemia, diarrea, fiebre, etc. El siguiente punto, su tratamiento se ha limitado en virtud de que el mismo podría condicionar daño neurológico, de utilizarse inadecuadamente; por esto, la corrección lenta es aconsejable en todos los casos en los que no se conozca con precisión el tiempo de evolución. La mielinólisis osmótica se ha descrito en asociación con hipernatremia con sodio extremadamente alto, que en animales de experimentación ha sido reproducido induciéndose natremia elevada.³⁹ Ante las diferencias existentes entre niños y adultos y en animales de experimentación, extrapoliar los resultados es complicado; por eso aún no se tiene una velocidad de infusión óptima para la corrección de una natremia elevada. La recomendación

de mantener 1 mEq/L por hora en la reducción del sodio sérico inicial es el promedio más aconsejable hasta hoy por los expertos o la reducción de la natremia en 10% en las primeras 24 horas también podría ser aconsejable. De particular reflexión, sobre todo para el internista o intensivista, es el tratamiento de la hiperglucemia-hipernatremia en donde la estrategia de inicio se enfoca a preservar un estado perfusorio adecuado, evitar o corregir la hipotensión arterial con una infusión inicial de salino al 0.9% para reexpander el volumen extracelular. Se estima, en general, que al existir hipotensión arterial hay un déficit de al menos 10-15%.

Con la restauración del volumen extracelular se promoverá la glucosuria, lo que reducirá, *per se*, la glucemia; se recomienda restaurar primero el volumen extracelular y, luego, iniciar la administración de insulina.

Enseguida será necesario iniciar el tratamiento de acuerdo con el déficit de agua calculado, sin olvidar hacer el ajuste de sodio porque la hiperglucemia causa movimiento osmótico del agua intracelular hacia el extracelular, lo que ocasiona hiponatremia por dilución. El sodio corregido se calcula al aumentar 1.6 mmol/L por cada 100 mg/dL de incremento en la glucosa sérica por arriba de lo normal.⁴⁰ Los cálculos del déficit de agua podrán realizarse de acuerdo con diferentes fórmulas publicadas,⁴¹ sin olvidar mantener el control en la reducción de la natremia y, obviamente, de la glucemia mediante la infusión de insulina.^{42,43}

En el futuro se requiere analizar un estudio propio para investigar la incidencia de hipernatremia en nuestro medio, particularmente la que sucede en el medio intra-hospitalario, como se ha reportado en varios estudios internacionales que incluyen pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna y en unidades de cuidados intensivos. La importancia radica en que la mortalidad se incrementa en los pacientes que resultan hipernatrémiticos. Hasta ahora se han estudiado varios factores, entre ellos los hormonales, que pueden inhibir la realización de vasopresina⁴⁴ o la prescripción de medicamentos, como: DFH, lactulosa, etc; sin embargo, la homeostasis del estado hidroelectrolítico en el paciente hospitalizado depende del médico tratante, por lo que la hipernatremia será originada por una inadecuada administración de líquidos, sobre todo intravenosos.

CONCLUSIÓN

Lo señalado en este escrito lleva a considerar que el manejo de líquidos y electrólitos es una herramienta común en el quehacer del médico clínico-hospitalario, pero también una fuente de complicaciones que pueden dividirse en: las derivadas del volumen y la tonicidad del líquido intravenoso empleado. Las consecuentes de la primera serían al sistema cardiorrespiratorio, las segundas con repercusión primaria al sistema neurológico. Considerando que la mortalidad es mayor en los casos de hipernatremia intrahospitalaria, conviene enfocar nuestros esfuerzos a vigilar estrechamente nuestros protocolos de fluidoterapia mediante:

- Monitoreo diligente de electrólitos séricos.
- Revisar el estado hídrico y el equilibrio de líquidos cuando el sodio sérico sea de 150 o mayor.
- La corrección de la hipernatremia en cuanto a velocidad deberá ser proporcional al tiempo de inicio.
- La meta del tratamiento no es normalizar números sino tratar los síntomas, así como la causa de origen.
- Las fórmulas propuestas son de interés para mejor entendimiento, pero no implica que deban seguirse al pie de la letra.

REFERENCIAS

1. Singer GG, Brenner MB. Alteraciones de líquidos y electrolitos. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 16^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005;303-310.
2. Marino LP. The ICU Book. 2^a ed. Baltimore: William Wilkins, 1998;631-640.
3. Rose BD. Post TW. Situaciones de hiperosmolaridad-hipernatremia. En: Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido. 5^a ed. Madrid: Marbán, 2002;747-793.
4. Ayus JC, Caramelo C. Trastornos del equilibrio del agua. En: Shoemaker. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 4^a ed. Buenos Aires: Panamericana, 2002;834-838.
5. Sterns RH, Narins RG. Hypernatremia and hiponatremia. En Adrogue. Acid-Base and electrolyte disorders. New York: Churchill Livingstone, 1991;161-174.
6. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. Ann Intern Med 1996;124:197-203.
7. Mahowald JM, Himmelstein DU. Hypernatremia in the elderly: relation to infection and mortality. J Am Geriatr Soc 1981;29:177-180.

8. Himmelstein DU, Jones AA, Woolhandler S. Hypernatremic dehydration in nursing home patients: an indicator of neglect. *J Am Geriatr Soc* 1993;31: 466-471.
9. Lianis G, Nasilist, Donnas M, Spyron A, et al. Clinical and laboratory characteristics of hypernatremia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:136-143.
10. Paleusky PM. Hypernatremia. *Semin Nephrol* 1998;18:20-30.
11. Borra SI, Beredo R, Kleinfeld M. Hypernatremia in the aging; causes, manifestations and outcome. *J Natl Med Assoc* 1995;87:220-224.
12. Snyder NA, Feigal DW, Areff AI. Hypernatremia in elderly patients: a heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 1987;107:309-319.
13. Polderman KN, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJM, et al. Hypernatremia in the intensive care unit: An indicator of quality of care? *Crit Care Med* 1999;27:1105-1108.
14. Devita MU, Gardenswartz MH, Konechy A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hypernatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* 1990;34:163-166.
15. Mandal AK, Saklayen MG, Hillman NM, Market RJ. Predictive factors for high mortality in hypernatremia patients. *An J Emerg Med* 1997;15:130-132.
16. Alyagari U, Derbert E, Diringer HN. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *J Crit Care* 2006;21:163-172.
17. Lianis G, Kalogiron M, Sangus V, Elisa FM. Therapeutic approach in patients with dysnatremias. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1564-1569.
18. Adrogue HJ, Madias NF. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1493-1499.
19. Mac Manus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995;333:1260-1266.
20. Kang SK, Kim W, Nan S. Pathogenesis and treatment of hypernatremia. *Nephrol* 2002;92:14-17.
21. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anaesth* 2009;56:151-167.
22. Chasagne P, Druesne L, Capet C, Menard JF, Borcoff E. Clinical presentation of hypernatremia in the elderly patients: a case control study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1225-1230.
23. Milionis HJ, Lianis G, Elisaf MS. Plasma sodium changes in the hyperglycemic state: clinical aspects of pathophysiology and management. *Int J Diabete Met* 2001;9:60-66.
24. Mc Gee S, Abernethy W, Simel DL. Is this patient hypovolemic. *JAMA* 1999;28:1022-1209.
25. Katz MA. Hyperglycemia induced hyponatremia calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973;289:843-844.
26. Lianis G, Giannoutsos C, Elisaf MS. Hyperosmolar Nonketotic syndrome with hypernatremia: how can we monitor treatment? *Diabetes-Metabolism* 2000;26:403-405.
27. Gennari FJ. Serum Osmolality: uses and limitations. *N Engl J Med* 1984;310:102-105.
28. Nguyen MK, Kurtz I. A new quantitative approach to the treatment of the dysnatremias. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:125-137.
29. Nguyen MK, Kurtz I. Analysis of current formulas used for treatment of the dysnatremias. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:12-16.
30. Adrogue HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997;23:309-316.
31. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 2000;13:691-697.
32. Moder KG, Hurley DL. Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature Mayo Clin Proc 1990;65:1587-1594.
33. Hilton A, Pellegrino Va, Scheinketcl CD. Avoiding common problems associated with intravenous fluid therapy. *MJA* 2008;189(9):509-513.
34. Stoner DF. Hyperosmolar hyperglycemic state. *An Fam Physician* 2005;71:1723-1730.
35. Moghissi ES, Korytkowsky MT, DiNardo M, et al. American Association of clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119-1131.
36. Ferg PU. Hypernatremia and hypertonic syndromes. *Med Clin North Am* 1981;65:271-290.
37. Worthley LI. Hyperosmolar coma treated with intravenous sterile water. A study of three cases. *Arch Intern Med* 1986;146:945-947.
38. Tanaka S, Kabayashi T, Kamanami D, et al. Paradoxical glucose infusion for hypernatremia in diabetic hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *J intern Med* 2000;248:166-168.
39. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 2000;13:691-697.
40. Franke DA, Scheinkestel DC, Hilton KA, Pellegrino AN. Avoiding common problems associated with intravenous fluid therapy. *Med J Aust* 2009;190:718-725.
41. Minhtri K, Nguyen MJ, Kurtz I. Analysis of current formulas used for treatment of the dysnatremias. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:12-16.
42. Smiley D, Rhee M, Pengl R, Mulligan P, et al. Safety and efficacy of continuous insulin infusion in noncritical care settings. *J Hosp Med* 2010;5:212-217.
43. Taylor BE, Schallom ME, Sona CS, Buchman TG, et al. Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *J Am Coll Surg* 2006;200:1-9.
44. Joeberger S, Mayr Nd, Luckner G, et al. Serum Vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:293-299.