

## SINDROME HIPEROSMOLAR HIPERNATREMICO NO CETOSICO ASOCIADO A HIPOTIROIDISMO

\* Dr. Rafael E. Bello Díaz

\* Dr. Fernando Rondón

\* Dra. Teresa Rosario

\* Dr. Santiago Valenzuela Sosa

\* Dr. Luis Betances

\* Dra. Eneyda M. Almonte

### Resumen

#### Antecedentes

Siempre se ha destacado la fuerte asociación existente entre el Síndrome Hiperosmolar No Cetósico y patologías metabólicas como diabetes mellitus, diabetes insípida y tirotoxicosis. Solo dos casos se han reportado previamente en la literatura médica mundial asociadas a hipotiroidismo

#### Materiales y métodos

Reportamos el caso de una paciente de 80 años de edad admitida a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Dr. Betances, en Santo Domingo, República Dominicana que presentaba un estado progresivo de obnubilación del sensorio y estupor por una semana. El examen físico reveló edema duro de las extremidades inferiores, piel seca e hipoelástica, reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes.

Los estudios de laboratorio revelaron una osmolaridad del plasma de 440 mOsm/L, sodio 172 mEq/L, perfil hormonal tiroideo con los siguientes datos: T<sub>3</sub> 0.4 nG/dL (normal 0.8 a 2 nG/dL), T<sub>4</sub> 3.6 mg/dL (normal 4.4 a 12 mg/dL), TSH 1.46 micro UI/ml (normal 0.70 a 2.2 micro UI/mL, anticuerpos antitiroideos antimicrosomales positivos 1/640, antitiroglobulinas negativas, proteínas totales 7.2 G/L, con hiperganmaglobulinemia de 3.3 G/dL, por lo que se realiza el diagnóstico humoral y clínico de coma hiperosmolar no cetósico hipernatémico, asociado a hipotiroidismo (tiroiditis de Hashimoto) acorde a los criterios de Fisher y Beale

#### Conclusión

Se establece un tratamiento de glucosa al 5% en solución salina al 0.33% mediante bomba de infusión de 0.28 L/Hora, potasio 60 mEq/día, heparina de bajo peso molecular, dexametasona, nitratos, elementos trazas y furosemida 40 mg/día y la paciente responde bien y es dada de alta una semana después.

Síndrome hiperosmolar no cetósico

hipernatremia

hipotiroidismo

criterios de Fisher y Beale

\* De la Unidad de Cuidados Intensivos, Centro Médico Dr. Betances, Santo Domingo, R. D.

## Abstract

### Antecedents

It has always been pointed out the association between the Hyperosmolar Non Cetoic Syndrome and metabolic pathologies like diabetes mellitus, diabetes insipidus and thyrotoxicosis. Only two cases had been previously reported in the world literature associated to hypothyroidism.

### Materials and Methods

We report the case of an 80 years old patient admitted to the Intensive Care Unit of Dr. Betances Clinic in Santo Domingo, Dominican Republic that had a progressive state of obtundation of the sensorium and stupor for one week. Physical examination show a hard edema of the lower extremities, dry and hypoelastic skin, diminished or absent osteotendinous reflexes.

Laboratory studies show a plasma osmolarity of 440 mOsm/L, sodium 172 mEq/L, thyroid hormonal profile with the following data: T<sub>3</sub> 0.4 nG/dL (normal 0.8 to 2 nG/dL), T<sub>4</sub> 3.6 mg/dL (normal 4.4 to 12 mg/dL), TSH 1.46 micro IU/ml, (normal 0.70 to 2.2 micro IU/ml), antimicrosomal antithyroid antibodies positive 1/640, antithyroglobulines negative, total proteins 7.2 G/L, with hypergammaglobulinemia of 3.3 G/dL, reasons why the clinical and humoral diagnosis of Non Cetoic, Hypernatremic, Hyperosmolar Coma associated to hypothyroidism (Hashimoto's thyroiditis) was done, according to the criteria of Fisher and Beale.

### Conclusion

A treatment with 5% Dextrose in 0.33% saline solution with an infusion pump at 0.28 L/hour, potassium 60 mEq/day, heparine of low molecular weight, dexametasone, nitrates, trace elements and furosemide 40 mg/day was established and the patient responded well, being discharge a week later.

Non cetoic hyperosmolar syndrome      hypernatremia      hypothyroidism  
Fisher and Beale criteria

## INTRODUCCION

El Síndrome Hiperosmolar No Cetósico (SHNC), es una entidad nosológica bien diferenciada, que cursa con una elevada mortalidad (40 - 70%)<sup>1-2</sup>.

A pesar de que fue descrita por vez primera en el siglo pasado<sup>3-4</sup> ya en los años sesenta se señala el papel primordial de la hiperosmolaridad, designándose este cuadro clínico con el nombre de Síndrome Hiperosmolar No Cetósico<sup>5</sup>.

En la actualidad, los estados hiperosmolares se clasifican en dos variantes, con características clínicas y fisiopatológicas particulares que son el Síndrome Hiperosmolar Hiperglucémico no cetósico (SHHNC) y el Síndrome Hiperosmolar Hipernatrémico.

El SHHNC es una complicación infrecuente de la Diabetes Mellitus que cursa con hiperosmolaridad a expensas de niveles elevados de glucemia, dislipidemia y un estado cetogénico leve o ausente<sup>6</sup>; otros

estados diabéticos, sobre todo en los trópicos cursan sin cetosis.<sup>7-11</sup>

El Síndrome Hiperosmolar Hipernatrémico se caracteriza por un estado de hiperosmolaridad plasmática a expensas de una marcada elevación de la natremia, y más moderada de la urea, en ausencia de cetosis.

Ambas variantes clínicas se presentan con un cuadro de deshidratación grave, estando asociados a signos neurológicos que varían desde confusión, delirio, convulsiones y coma, hasta la muerte.<sup>12</sup>

## CASO CLINICO

Paciente femenina S.M., historial clínico No. 31644 de 80 años de edad, sin antecedentes de diabetes, diagnóstico de demencia senil de unos 3 años de evolución, que presentaba un estado progresivo de obtundación del sensorio y estupor, una semana previa a su internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en fecha

TABLA NO. 1

EVOLUCION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

DIAS	I	II	V	VII
Azotemia (mg/dL)	318	184	91	55
Natremia (mEq/L)	172	162	150	148
Kalemia (mEq/L)	5.6	5.1	4.5	4.3
Creatinina (mg/dL)	14.3	3.1	1.5	1.0
Glucemia (mg/dL)	230	146	125	93
Osmolaridad plasmática (mOsm/L)	440	423	346	285
Uricemia	12	12	6.4	6.0
Ph sanguineo	7.27	7.32	7.25	7.35
PCO2 (mm Hg)	25	23	42	44
PO2 (mm Hg)	131	149	79	80
Bicarbonato (mEq/L)	14	15	17	23
Exceso base (mEq/L)	-13	-12	-8	-0.4

14-5-96.

A su ingreso a dicha unidad se constató un estado estuporoso, edema duro de las extremidades inferiores, palidez de piel y mucosas, piel seca e hipoelástica, además reflejos osteotendinosos disminuidos y aquileos ausentes y hemiparesia a predominio crural izquierda leve, con hipoventilación en los tercios inferiores de ambos campos pulmonares.

Signos Vitales:

TA 110/70 mm Hg, FC 79 1/minuto, Temp axilar 35.5 C, Presión Venosa central (PVC) 0 cm H<sub>2</sub>O.

Datos de laboratorio de la paciente los días I, II, V y VII ver Tabla No. 1.

Datos de laboratorio completos del primer día:

Osmolaridad plasmática 440 mOsm/L, Natremia 172 mEq/L, Kalemia 5.6 mEq/L, Creatinina 14.3 mg/dL, glucemia 230 mg/dL, hematócrito 29%, Urea 318 mg/dL, colesterol 179 mg/dL, CPK 35 IU/L, Eritrosedimentación 55mm, amonio 0.9 ug/ml, Magnesio 2.0

mg/dL, Cloro 117 mEq/L, Glóbulos blancos 11,200 /mm<sup>3</sup> (N84%, B 05%, L 09% y M 02%), Plaquetas 216 x 10<sup>3</sup>, VDRL (-), HIV (-) ácido úrico 12.3 mg/dL, densidad urinaria 1.020, ASL 5 UI/L, AST 5 UI/L, Bilirrubina total 0.5 mg/dL, Amilasa 100 Ud/dL, Calcio 10 mg/dL, Fósforo 5 mg/dL, gasometría arterial Ph 7.27, PCO<sub>2</sub> 25mm Hg, PO<sub>2</sub> 131 mm/Hg (FiO<sub>2</sub> = 50%). Bicarbonato 14 mEq/L, E. Base - 13 mEq/L, Sedimento urinario normal, glucosuria (-), acetonuria (-).

Electrocardiograma muestra ritmo sinusal con trastornos de la repolarización.

Tomografía cerebral mostró atrofia cerebral e higroma subdural derecho.

La radiografía de tórax era normal

Se realiza el Diagnóstico de Síndrome Hiperosmolar de tipo Hipernatémico, Anemia, Insuficiencia Renal con acidosis metabólica con elevación en la diferencia de aniones (Anion Gap) según esquema [(Na+) - (Cl-) (HCO 3-)] = 41 mEq/L, VN: 8 - 14 MEq/L].

Durante las primeras 24 horas se instala el siguiente esquema terapéutico bajo control de OVC, según el volumen de agua necesario para corregir el exceso de sodio, mediante la fórmula: RBua (litros) = 0.6 x (peBRg) x (Nai/Naf) - 1) = 6.8 litros, administrándose por bomba de infusión 0.28 L/h de solución dextrosa 5% en salina al 0.33% + potasio para un total de 60 mEq/día. Además heparina de bajo peso molecular, dexametasona, nitratos, elementos trazas, y furosemida 40 mg/día.

La paciente a las 24 horas recupera el estado de conciencia, y debido a la persistencia de la hiperosmolaridad (423 mOsm/L), a la acidosis metabólica con incremento en la diferencia de aniones, además de hiporeflexia, hipotermia (35°C), voz gruesa con bradipsiquia y una bradicardia sinusal (42 l/m) que ameritó administración de atropina, se realiza un perfil hormonal tiroideo resultando: T3 0.4 ng/dL (VN=0.8 - 2.0), T4 3.6 mg/dL (VN=4.5 - 12.0),

TSH 1.46 micro UI/ml VN = 0.70 - 2.2),

Anticuerpos antitiroideos: antimicrosomales (+) 1/640 y antitiroglobulinas (-), Proteínas totales 7.2 G/L; con hipergammaglobulinemia (3.3 G/dL) por lo que se realiza el diagnóstico humoral y clínico de Hipotiroidismo (Tiroiditis de Hashimoto) acorde a los criterios de Fisher y Beale.<sup>20</sup>

En consecuencia, se instala tratamiento

sustitutivo a una dosis de 50 Ug/día de L-tiroxina. Lo cual permitió el descenso de la osmolaridad a 285 mOsm/L. Al regreso de la UCI los valores de urea, creatinina, ácido úrico y del equilibrio ácido base, fueron normales, junto a los cultivos negativos. Una semana después, la paciente fue externada del centro hospitalario.

## DISCUSION

Para el diagnóstico del SHNC se utilizó la medición de la osmolaridad efectiva en el suero {  $Osm = 2 (Na^+ + K^+) (mEq/L) + \text{glucosa sanguínea (mg/dL)}/18 + \text{urea (mg/dL)}/2.8$  } según la Ecuación de Jackson-Forman-Holmes<sup>13</sup>, (VN=285-290mOsm/L).

La osmolaridad es el número de osmoles (partículas osmóticamente activas) de una sustancia disuelta en un litro de solución. Se habla de hiperosmolaridad cuando la osmolaridad plasmática alcanza y/o supera los 340 mOsm/L.

Siempre se ha destacado la fuerte asociación existente entre el Síndrome Hiperosmolar y las patologías metabólicas como Diabetes Mellitus<sup>14</sup>, Tirotoxicosis<sup>15</sup>, Acromegalia<sup>16</sup>, Diabetes Insípida<sup>17</sup>. El SHNC, hiperglicémico o hipernatrémico, a pesar de contar con más de un siglo en la literatura médica, incluso desde la era pre-insulínica y desde antes del advenimiento de la antibioterapia, continúa siendo una complicación metabólica aguda, de pronóstico muy grave, cuya supervivencia ha aumentado en nuestros tiempos apenas un 30 - 40%<sup>21-25</sup>, quedando hasta el momento sin comprenderse muchos aspectos relacionados, a su fisiopatología así como a su morbimortalidad<sup>26</sup>, pero sí persiste su status epidemiológico de: mayor prevalencia en la mujer (4:1), sobretodo envejeciente<sup>27</sup> siendo realmente infrecuente en las etapas tempranas de la vida<sup>28-38</sup>.

El mecanismo del coma y la clínica neurológica en el SHNC, podría estar relacionada al paso de agua libre del espacio cerebral extravascular al espacio intravascular hipertónico, con la subsecuente deshidratación cerebral intracelular<sup>39</sup>. Además de la hipótesis metabólica de la acumulación de metabolitos o moléculas osmoprotectoras, que pudieran provenir de la degradación de aminoácidos y

carbohidratos<sup>40</sup>. En consecuencia, la hiperosmolaridad asociada a una pérdida de osmoles idiogénicos, típicos de los estados hipercatabólicos sería responsable de la clínica neurológica<sup>41-43</sup>.

Entre los mecanismos que llevan a la hipernatremia se ha postulado una falla en el mecanismo de regulación del sodio a nivel renal. Si bien, desde sus primeras descripciones, el síndrome hiperosmolar se ha relacionado a la diabetes Mellitus, en la actualidad es bien conocido el rol que tienen otras entidades en el desarrollo de esta grave complicación como son: quemaduras, pancreatitis, hemodiálisis, diálisis peritoneal, cirugía cardiovascular, nutrición parenteral, insulinoma, carcinoma del páncreas, tumores hipotalámicos, gastroenteritis, meningitis purulenta, pre-eclampsia, craniostomía; hiperplasia, glándula pituitaria, así como de algunos fármacos como: fenitoína, propanolol, clorpromazina, didanosine, somatostatina, metolazone, corticosteroides, diazoxide, litio, además L-asparaginasa y diuréticos entre otros.

Las elevaciones excesivas de la osmolaridad son inducidas en general por la hiperglucemia y/o hipernatremia o el aumento en la concentración de urea; la estimación de la osmolaridad, es el elemento clave en el diagnóstico.<sup>54</sup> En el síndrome hiperosmolar hiperglicémico, que es la variante más frecuente, el sodio sérico puede estar elevado, normal o bajo, pues el componente a destacar es la hiperglucemia<sup>55</sup>.

En estos casos, la reducción de la utilización de la glucosa y el incremento de su producción hepática lleva a hiperglicemia, el incremento progresivo de esta, condiciona poliurea, pérdida de agua e hiperosmolaridad. En nuestro caso, no existía una hiperglucemia que proporcionara hipertonicidad, la paciente no presentaba Diabetes Mellitus, no se utilizó insulina o hipoglucemiantes orales. Si bien, al ingreso en nuestra unidad los valores de glucemia reportaron 230 mg/dL. Probablemente debido al uso de corticosteroides y durante su hospitalización se mantuvieron en rangos normal, y los estudios ambulatorios de hemoglobina glucosilada y curva oral de tolerancia fueron normales, resultando esta variante clínica con hiperosmolaridad a predominio del sodio y la

urea. Esta variante presenta deshidratación grave que se asocia a una importante reducción del flujo renal, con retención de nitrógeno uréico que puede llegar en casos extremos al shock hipovolémico<sup>55</sup>.

La insuficiencia renal producto de la extrema deshidratación existente contribuye a la producción de acidosis metabólica, por retención de metabolitos ácidos<sup>56</sup> como en el caso reportado por nosotros. Aunque una característica de este síndrome es la ausencia de cetosis, se reportan casos que cursan con descenso del Ph asociando hiperosmolaridad con acidosis metabólica, que parece ser más propio de la variante hipernatémica, más que la hiperglucémica.

En nuestro caso, la acidosis metabólica (exceso de base negativo; VN =  $\pm$  2,5 mEq/L) y bajo bicarbonato estándar ( $\text{HCO}_3^-$ ; VN = 22-26 mEq/L, se acompañó de disminución de la  $\text{PCO}_2$ , debido a hiperventilación, indicando una alcalosis

CUADRO No. 1

ENTIDADES CON ACIDOSIS METABOLICA Y AUMENTO DE LA DIFERENCIA DE ANIONES (ANION GAP)

---

Síndrome hiperosmolar no cetósico  
 Insuficiencia renal  
 cetoacidosis  
 Acidosis láctica  
 Toxinas

---

respiratoria compensatoria acompañante<sup>57</sup>. Como causas de acidosis metabólica se han planteado: acumulación de lactato por insuficiencia renal, existencia de ácidos orgánicos no identificados, o incremento de los ácidos grasos no esterificados.

A su vez, los pacientes con acidosis pueden ser reclasificados en dos variantes: con diferencia de aniones normal (Anion Gap; VN = 16 mEq/L) debido a la acumulación de aniones ácidos anormales, como en nuestra paciente, que pudiera deberse a la incrementada azotemia.

Otras causas de diferencia de aniones anormal, se demuestra en cetoacidosis

diabética, por salicilatos, alcohol etílico y acidosis láctica.<sup>58</sup> En nuestro caso, no realizamos mediciones de lactato/piruvato pues el paciente no presentó shock, sepsis, pancreatitis o hipoxemia severas, ni hipoglucemia o hiperfosfatemia.

Este es un caso inusual de hipernatremia en los paciente con patología tiroidea, pues la hiponatremia es la complicación más frecuente en casos severos de hipotiroidismo;<sup>59</sup> los datos humorales y clínicos de hipotiroidismo con anticuerpos antimicrosomales (+), anemia, hiperganmaglobulinemia y eritrosedimentación acelerada, son elementos confirmativos de

CUADRO No. 2

COMPLICACIONES EN PACIENTES CON SINDROME HIPEROSMOLAR

---

Trombosis vasculares/Embolismo pulmonar  
 Insuficiencia renal aguda  
 Infarto del miocardio  
 Pancreatitis  
 Rabdomiólisis  
 Miocarditis  
 Mielinólisis  
 Opsoclonus  
 Afasia sensorial  
 Atetosis aguda  
 Convulsiones  
 Corea-balismo  
 Retención urinaria aguda  
 Hidrocefalia obstructiva  
 Acidosis Metabólica  
 Edema agudo del pulmón

---

la tiroiditis de Hashimoto, en nuestro caso. La anemia, puede deberse al efecto directo de la disfunción tiroidea sobre la médula ósea<sup>60</sup>.

En el hipotiroidismo tanto el volumen intravascular como el flujo sanguíneo renal

están disminuidos, pudiendo ocurrir hiperuricemia por la disminución de la excreción de uratos.<sup>61</sup>

En la terapéutica, utilizamos la heparina de bajo peso molecular, como preventivo, pues, en los diversos estudios con necropsias de pacientes fallecidos, se reporta trombosis vascular (meséntrica, cerebral, miocárdica, venosa, pulmonar) como causa de morbimortalidad<sup>62-64</sup>. (Ver Cuadro No. 2).

La evolución de nuestra paciente fue satisfactoria y al egreso se mantiene consciente y orientada, resultando en un síndrome pseudodemencial.

### REFERENCIAS

- 1.- Novik Assnel V. Síndrome Hiperosmolar, Bol Hosp Viña del Mar 1993; 49(2)
- 2.- Espinosa Brito A, Roche J. Coma Hiperosmolar: Veinte años después. Rev. Acta Medica 1990; 4 (1): 83-94
- 3.- Dreschfeld J. The Bradshaw Lecture on Diabetic Coma. Brit. Med J 1886; 2: 358-363
- 4.- Frerichs F T. Veber der Plötzlichen Tod us über das coma bei. Diabetes. Z Klin Med 1883; 6: 3
- 5.- Paille J F et al.; Le coma per hiperosmolarité chez les diabétiques. J. Med Lyon 1970; 51:2067
- 6.- Bello Díaz RE, Sang Luk E. Síndrome Hiperosmolar en tres pacientes diabéticos del Instituto Nacional de Diabetes y Endocrinología y Nutrición (INDEN). Act Méd. Dom 1993; 15: 51-55
- 7.- Bello Díaz R E. Diabetes Tropical: relacionada a lípidos, lipoproteínas séricas y otros tipos de Diabetes Mellitus. 3er Congreso Internacional de Medicina Interna del Hospital de Clínicas José de San Martín (resúmenes), Buenos Aires, Argentina 25-27 Abril, 1990.
- 8.- Bello Díaz R E, Hazoury Balhes J, Perrota V, et al. Hallazgos clínicos y radiológicos de la diabetes tropical. Boletín Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) 1987; 10: 30-40
- 9.- Bello Díaz R E, San Luk E. Diabetes Tropical: Reportes de casos clínicos en el Instituto de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN). Act Med Dom 1989; 11(2): 42-46
- 10.- Bello Díaz R E. Diabetes Tropical: Diabetes relacionada a la desnutrición. Revista Dominicana de Diabetes 1987; 12(1): 6-18
- 11.- Bello Díaz R E, Hazoury Balhes J et al. Prevalencia de Hipocolesterolemia en Diabetes Tropical. VII Congreso Argentino de Diabetes (resúmenes) Buenos Aires, Argentina, 23-26 Septiembre 1990.
- 12.- Manford M, Fuller G N et al. Silent diabetes. Non-ketotic hyperglycaemia presenting as aphasic status epilepticus (letter) J Neurol Neurosrg Psychiatry 1995; 59 (1); 99-100
- 13.- Jackson W P, Forman R. Hyperosmolar Nonketotic diabetic coma. Diabetes 1966; 15; 714
- 14.- Sarment S. Severe diabetic stupor without ketosis. South Afr Med J 1957; 31: 839
- 15.- Jacobson R, Horenstein H, et al. Hyperglycemia and hyperosmolarity in a brittle diabetic with thyrotoxicosis. Diabetes 1970; 19; 10-17
- 16.- Millory P. Hyperosmolar non-ketotic coma in acromegaly. JAMA 1972; 222; 814-16
- 17.- Hyperosmolar coma due to lithium-induced diabetes insipidus (clinical conference). Lancet 1995; 346 (88972): 413-417
- 18.- Rinaldi C, Giallonardo G, et al.: Hyperglycemia hyperosmolar nonketotic coma in a subject with postthyroidectomy hypothyroidism. Minerva Endocrinol 1985; (1083): 193-196
- 19.- Miwa U. Transient hypothalamic hypothyroidism associated with hyperglycemic hyperosmolar nonketoacidotic coma precipitated by acute myocardial infarction in an aged diabetic. Nippon Naika Gakkai Zasshi, 1995.
- 20.- Fisher D A, Beall G N. Hashimoto's thyroiditis. Pharmacol Ther 1976; 1: 445-448
- 21.- Espinosa Brito A, Roche J. Coma Hiperosmolar: Veinte años después. Rev Acta Médica 1990; 4 (1): 83-94
- 22.- Rimailho A S, et al.: Prognosis factors in hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. Critical Care Medicine 1986; 14(6): 552-554
- 23.- Watched J, et al. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. Arch Intern Med 1987; 147: 499
- 24.- Vázquez Conues ME. Coma hiperglicémico hiperosmolar, no cetósico: realidad del servicio de medicina de adultos del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar 1984-1993. Bol Hosp Viña del Mar 1994; 50 (3): 180-184
- 25.- Pope D W, Dansky D. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. Emerg Med Clin North Am 1989; 74: 84-87
- 26.- Gómez M et al: ¿Es útil la heparina cálcica en la prevención de las complicaciones en el coma hiperosmolar?. Rev Esp Geriatr Gerontol 1987; 22: 212

- 27.- Podolsky S. Hyperosmolar non-ketotic coma in elderly diabetics. *Med Clin North Am* 1987; 62: 815-28
- 28.- Rother K, Schuenk W F. An unusual case of the nonketotic hyperglycemic syndrome during childhood. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (1): 62-65
- 29.- Eidlitz-Markus T, et al. Non ketotic hyperosmolar coma in children. *Isr J Med Sci* 1994; 30:8, 585-87
- 30.- Coén J, Pimentel RD, et al. Coma hiperosmolar no cetósico. A propósito de un caso. *Act Med Dom* 1987; 8 (1): 24-26
- 31.- Mitsu H, Takahasbi S, et al. Magnetic Resonance Imaging finding of nonketotic hyperglycemia: 2 cases of neonatal onset. *Nippon Igaku Hoshsen Gaikkai Zasshi* 1994; 25 (10): 1047
- 32.- Caron K, Sennema GE. Non ketotic hyperglycemic hyperosmolar diabetic coma in children. *Ned Tijdschr Geneekd* 1986; 130(27): 1227-30
- 33.- Yang Jy, Cui X L, et al. Non-ketotic hyperosmolar coma complicating steroid treatment in childhood nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(5): 621-22
- 34.- Samuelsson U, Edenwall H. Case of a child with hyperglycemic hyperosmolar syndrome. A description of a very unusual case. *Lakartidningen* 1995; 92 (12): 1222-27
- 35.- Gupta R C, Sharma S K, et al. Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma (case report in a juvenile diabetic) *J Assoc Physicians India* 1981; 29(10): 861-63
- 36.- Alonso M, Ruiz M, Puchulu F. Estudio comparativo entre diabéticos infantiles y juveniles. Revisión de 209 casos. *Día Médico* 1977; XLIX: 418
- 37.- John H J. Diabetes Mellitus in children. Review of 500 cases. *J Paediatr* 1949; 35: 723
- 38.- Leite H P, Pinho D A. Coma hipersomolar hiperglicémico no cetótico como primeira manifestacao de diabetes Mellitus na infancia. *J. Pediatr (Rio de J)* 1991; 67 (1/2): 51-53
- 39.- Novik Assnel V. Síndrome hipersomolar. *Bol Hosp Viña del Mar* 1993; 49(2)
- 40.- Fujioka M, Okuchi K, et al. Acute obstructive hydrocephalus due to brain-stem edema caused by hypersomotic insult. Case report. *J Neurosurg* 1994; 81: (4) 627-28
- 41.- Ferreiro J L, Caride A E. Mielinolisis cedntral pontina. *Rev Neurol Argent* 1992; 17(1):13-16
- 42.- Guisado R, Arieff A. Neurological manifestations of diabetics coma: correlation with biochemical alterations in the brain. *Metabolism* 1975; 24: 665
- 43.- Arieff A E, Carroll H J. Cerebral edema and depression of sensorium in nonketotic hyperosmolarity coma. *Diabetes* 1974; 23: 525
- 44.- Skra J Glucose metabolism in a patient with insulinoma complicated by hypersomolar non-ketotic state. *Diabet Med* 1995.
- 45.- Davidson A I. Diabetic coma without ketoacidosis in a patient with acute pancreatitis. *Br Med J* 1964; 1: 356
- 46.- Gross J, et al.: Síndrome hiperosmolar hiperglicémico nao-cetótica: experiencia clínica laboratorial e terapéutica. *Rev AMRIGS* 1989, 33(3): 222-26
- 47.- Danawsky TS. Coma no cetósico. *Trib Med (Bogotá)* 1988; 78(5): 18-21
- 48.- Evans CC, et al. Hyperosmolar hyperglycemic non ketotic complicating open heart surgery. *Br Heart J* 1972; 34: 1075-77
- 49.- Lorber D. Nonketotic hypertonicity in diabetes Mellitus. *Med Clin North Am* 1995; 79(1): 39-52
- 50.- Lices Puig M. Coma hiperosmolar no cetósico. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Cuba Med* 1987; 26 (7): 812-24
- 51.- Rolfee M et al.: Hyperosmolar non-ketotic diabetic coma as a cause of emergency. *S Afr Med J* 1995; 85 (3): 173-76
- 52.- Inglis A, Hinnie J, et al. A metabolic complication of severe burns. *Burns* 1995; 21(3): 212-14
- 53.- Kidani M, Lida S, et al. Case of hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic coma following mitral valve replacement. *Kyobu Geka* 1983; 36(2): 119-21
- 54.- Ellis E. Concepts of fluid therapy in diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic coma. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37 (2): 313-21
- 55.- Cruz-Caudillo J C, Sabatini S. Diabetic Hypersomolar syndrome (editorial). *Nephron* 1995; 69 (3): 201-10,
- 56.- Holmes J H. Measurements of osmolality in serum urine and other biologic fluids by thed freezing point determination. *Am Soc Clin Path* 1962
- 57.- Siggard-Anderson O, Engle K. A new acid-base monogram. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12: 186
- 58.- Pelegri A, Fonollosa V, et al. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 1971; 51: 41
- 59.- De Rubertis F R, Mhaelis F, et al. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 1971; 51: 41
- 60.- Dasko Mukherjee M, et al. Erythropoiesus and erythropoitin in hypo and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 218

- 61.- Discala V A, Jinney J M. Effects of myxedema on the renal diluting and concentrating mechanism. *Am J Med* 1971; 5:-325
- 62.- Conejero García R et al. Complicaciones cardiovasculares en el coma hiperosmolar. *Terapia Intensiva* 1984; 3 (2): 16
- 63.- Manford M, et al. Non-ketotic hyperglycemia presenting as aphasia status epilepticus (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:(1): 99-100
- 64.- García V, Esquerdo G, et al. Acute athetosis and hyperosmolar state (letter). *Medicina Crítica (Barc)* 1991; 96 (3): 116