
Urgencias metabólicas en el paciente oncológico

Metabolic emergencies in the oncology patient

J.L. Elejalde

RESUMEN

Entre las principales situaciones metabólicas que pueden precisar atención urgente en el paciente oncológico se encuentran: hipercalcemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral, acidosis láctica, hiperuricemia, insuficiencia renal, hiperamonemia, hiperpotasemia, etc.

La hipercalcemia es la complicación metabólica más frecuente en oncología apareciendo en el 10-30% de estos pacientes. Sus principales mecanismos son dos, la lisis tumoral y la hipercalcemia humoral mediada por la PTHrP (proteína relacionada con la parathormona). Para su diagnóstico lo principal es su sospecha ya que algunos síntomas son inespecíficos y atribuibles a otras causas como somnolencia, estreñimiento, etc. El tratamiento estará basado en la intensidad y se inicia con medidas calciúricas con una intensa hidratación con suero fisiológico y en algunas ocasiones furosemida. Las medidas antiirreabsortivas incluyen la calcitonina, bifosfonatos, mitramicina, nitrato de galio y en ocasiones corticoides. Bifosfonatos como el pamidronato y el zolendronato parecen ser muy útiles en estos casos.

La hiponatremia se clasifica en función de la osmolaridad plasmática; cuando ésta es baja nos encontramos ante la verdadera hiponatremia que puede cursar con volumen extracelular elevado (insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico e insuficiencia renal), disminuido (pérdidas renales y extrarrenales de sodio) y normal (SIADH principalmente, relacionado con una eliminación alta de sodio en orina con alta osmolaridad urinaria a pesar de ser ésta baja en sangre). Varios tipos de tumor y diversos fármacos quimioterápicos pueden producir este SIADH. El tratamiento variará según el tipo y la intensidad pero, en general, éste se basa en una restricción hídrica y la reposición del sodio deficitario bien a través de suero fisiológico o de sueros salinos hipertónicos según el caso y en ocasiones furosemida para la eliminación del exceso de agua.

Palabras clave. Hipercalcemia. Hiponatremia. Urgencias metabólicas. Cáncer. Oncológico.

ABSTRACT

Amongst the principal metabolic situations that can require emergency attention in the oncology patient we find: hypercalcaemia, hyponatraemia, tumoural lysis syndrome, lactic acidosis, hyperuricaemia, renal failure, hyperammonaemia, hyperpotasaemia, etc.

Hypercalcaemia is the most frequent metabolic complication in oncology, appearing in 10-30% of these patients. It has two main mechanisms, tumoural lysis and humoral hypercalcaemia mediated by PTHrP (a protein related to parathormone). The principal factor for its diagnosis is suspicion, since some symptoms are non-specific and can be attributed to other causes such as somnolence, constipation, etc. Treatment will be based on intensity and is started with calciuretic measures with an intense hydration with physiological serum and on some occasions with furosemide. Anti-reabsorptive measures include calcitonin, bisphosphonates, mithramycin, gallium nitrate and on occasions corticoids. Bisphosphonates such as pamidronate and zoledronate seem to be highly useful in these cases.

Hyponatraemia is classified depending on plasmatic osmolarity; when this is low we find ourselves facing an authentic hyponatraemia that can develop with an extra-cellular volume that is high (cardiac insufficiency, cirrhosis, nephrotic syndrome and renal insufficiency), low (renal and extra-renal sodium losses) and normal (principally SIADH, related to a high elimination of sodium in the urine with high urinary osmolarity in spite of this being low in blood). Several types of tumour and different chemotherapy drugs can produce this SIADH. Treatment will vary according to the type and intensity, but in general this is based on hydric restriction and the replacement of the sodium deficit, either through physiological serum or through hypertonic saline serums depending on the case, and on occasions furosemide for the elimination of excess water.

Key words. Hypercalcaemia. Hyponatraemia. Metabolic emergencies. Cancer. Oncological.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 53-62.

Servicio de Urgencias. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Correspondencia:
D. J.L. Elejalde
Tfno. 848 429462
e-mail: jielejalde@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Entre las principales situaciones metabólicas que pueden precisar atención urgente en el paciente oncológico se encuentran¹: hipercalcemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral, acidosis láctica, hiperuricemia, insuficiencia renal, hiperamonemia y otros (hipoglucemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, etc).

HIPERCALCEMIA

Epidemiología

La hipercalcemia es la complicación metabólica más frecuente en oncología apareciendo en el 10-30% de estos pacientes y por otro lado es la causa principal de hipercalcemia de todos los pacientes hospitalizados. A pesar de su frecuencia a menudo no se diagnostica por falta de sospecha clínica al presentar síntomas que se atribuyen a otras causas en el contexto de la enfermedad impidiendo un adecuado tratamiento que podría conllevar una mejoría clínica y de la calidad de vida¹⁻⁴.

Las causas más importantes de hipercalcemia en general están recogidas en la tabla 1.

La frecuencia con que algunos tumores presentan hipercalcemia son: pulmón 27,3%; mama 25,7%; mieloma 7,3%; cabeza y cuello 6,9%; primario desconocido 4,7%;

linfoma/leucemia, renal y gastrointestinal alrededor del 4%.

Fisiopatología

El metabolismo del calcio está regulado por la parathormona¹⁻⁴ que aumenta la reabsorción tubular y ósea de calcio, la calcitonina que disminuye la reabsorción ósea y disminuye la reabsorción tubular induciendo hipercalcemia y los metabolitos activos de la vitamina D (calciferol) como el 1-25 (OH)2-D (calcitriol o D3) que promueven la reabsorción tubular de calcio.

Los mecanismos que producen la hipercalcemia tumoral son fundamentalmente osteolisis local y hipercalcemia humoral.

Osteolisis local

Es responsable del 20-30% de las hipercalcemias en pacientes oncológicos. Se presenta con cifras normales de fosfatos en sangre y disminuidas de parathormona; es frecuente en pacientes con metástasis óseas extensas y la hipercalcemia está mediada por la producción local de factores como citokinas [TGF- α y β (factor transformador de crecimiento), TNF- α (factor de necrosis tumoral), TNF- β , IL-1 (interleukina-1), IL-2 (interleukina-2) e IL-6] (mieloma múltiple), prostaglandinas y proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea (PTHrP).

Tabla 1. Causas más importantes de hipercalcemia.

• Hiperparatiroidismo primario	54%
• Tumores	26%
- Pulmón	35%
- Mama	25%
- Hematológicos (mieloma, linfoma)	14%
- Cabeza y cuello (carcinomas de células escamosas)	8%
- Riñón	3%
- Próstata	3%
- Origen desconocido	4%
- Otros	8%
• Otros: hipervitaminosis D y A, inmovilización, osteoporosis, E. Paget, hipertiroidismo, feocromocitoma, E. Adison, VIH, tuberculosis, sarcoidosis, síndrome leche-alcalinos, litio, tiazidas, insuficiencia renal crónica y fase diurética de la aguda e hipercalcemia hipocalciúrica familiar.	20%

Hipercalcemia humoral

El responsable del 70-80% de las hipercalcemias, aunque tradicionalmente se relacionaba con la sobreproducción de parathormona. El descubrimiento en 1987 de la PTHrP (proteína relacionada con la parathormona), con efecto similar a la anterior, se ha visto que es la causante principal de este tipo de hipercalcemia (estimula la adenilato ciclasa ósea y renal aumentando la reabsorción osteoclástica, promueve la reabsorción renal de calcio y disminuye la absorción renal de fosfato). El aumento de la propia parathormona y de la vitamina D3 (linfoma) son causas menos frecuentes. Se produce un aumento de la reabsorción ósea y una disminución del aclaramiento renal.

Estos mecanismos se ven potenciados por la inmovilización. La deshidratación, la anorexia, la náusea y el vómito agrava la deshidratación y por tanto la hipercalcemia. Las terapias hormonales y las tiazidas pueden desencadenar o agravar la hipercalcemia.

Diagnóstico

La hipercalcemia se define por una cifra de calcio sérico mayor de 10,4 mg/dL o 2,6 mmol/L; el calcio iónico (activo) representa sólo el 45% del sérico (5,6 mg/dL o 1,4 mmol/L), encontrándose el resto unido a otras sustancias fundamentalmente a proteínas (40%), por lo que una modificación en la concentración de las mismas obliga a corregir la cifra de calcio sérico con alguna de estas fórmulas:

Calcio corregido (mg/dL) = calcio medido (mg/dL) + 0,8 (4 - albúmina sangre)

Calcio corregido (mg/dL) = calcio medido (mg/dL) - (albúmina + 4)

Calcio corregido (mg/dL) = calcio medido (mg/dL)/0,6 + proteínas totales/18,5

Calcio corregido (mg/dL) = calcio medido (mg/dL)/(proteínas totales/16) + 0,55

La alcalosis aumenta la unión a proteínas al contrario que la acidosis (0,12 mg/dL con cada cambio de pH de 0,1).

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia¹⁻⁴ está en la tabla 1.

Los síntomas van a depender del grado de hipercalcemia aunque no hay una correlación exacta, influyendo también la velocidad de instauración. Con cifras <13 mg/dL suelen estar asintomáticos; los síntomas iniciales son inespecíficos e incluyen anorexia, estreñimiento, náuseas, vómitos, polidipsia y poliuria. A largo plazo se puede desarrollar nefrolitiasis e insuficiencia renal crónica (Tabla 2).

La valoración del paciente oncológico con sospecha de hipercalcemia incluye su historia oncológica (tipo de tumor, estadio actual, tratamientos recibidos y respuesta a los mismos), motivo de consulta y exploración física completa. Entre las exploraciones complementarias no olvidar hemograma, coagulación bioquímica con glucemia, electrolitos con calcio, urea, creatinina, proteínas totales, orina con electrolitos y gasometría arterial, ECG, Rx de tórax y a valorar serie ósea.

Tratamiento

El tratamiento más eficaz es el tratamiento del tumor con cirugía o quimio/radioterapia aunque en algunos

Tabla 2. Síntomas que dependen del grado de hipercalcemia.

Generales	Deshidratación, pérdida de peso, prurito, astenia.
Gastrointestinales	Anorexia, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
Músculo esquelético	Debilidad, dolor óseo, ataxia y cansancio.
Genitourinarios	Polidipsia, poliuria, nefrolitiasis, insuficiencia renal crónica.
Sistema nervioso	Hiporreflexia, convulsiones, dolor de cabeza, psicosis, confusión, somnolencia, letargia, coma.
Cardíacos	Bradycardia, bloqueos, arritmias, asistolia, alargamiento del PR, acortamiento del QT, ensanchamiento QRS, alteraciones en el ST-T (ST acortado, T ancha), aumento de sensibilidad a los digitálicos.

casos la hipercalcemia puede persistir a pesar de erradicar el tumor^{1-3,5,6}. En el caso de no disponer de un tratamiento activo disponible o deseado que permita invertir el proceso primario de la enfermedad la decisión de corregir o no la hipercalcemia es algo que debe tomarse dentro del contexto de las metas terapéuticas acordadas entre el paciente, los cuidadores y personal médico ya que si no se trata evoluciona a coma que puede ser el curso deseado en el final de una vida en la que los síntomas y el sufrimiento pueden volverse poco manejables.

Es importante asimismo la educación del paciente y de la familia en el reconocimiento de los síntomas y no olvidar la prevención (mantener la movilidad, asegurar hidratación adecuada, etc).

La decisión de tratamiento se hará en función de las cifras de calcio: leve <12 mg/dL, moderada 12-13,5 mg/dL y severa >13,5 mg/dL.

En hipercalcemias leves asintomáticas puede no ser necesario más tratamiento que una correcta hidratación y suplementos de sal. La restricción de calcio sólo es necesaria en tumores productores de 1-25(OH)2-D como los linfomas. Se evitará la inmovilización y los fármacos que inhiben la excreción renal de calcio (tiazidas, etc).

En pacientes con niveles superiores de calcio el tratamiento se realizará con:

1. Tratamiento calciurético: los pacientes pueden tener una depleción de hasta 5-10 litros por lo que la medida inicial consistirá en expansión de volumen, corrección de la deshidratación, aumentar el filtrado glomerular y promover la excreción renal de calcio (el sodio y el calcio se excretan paralelamente en los túbulos renales).

En casos leves la hidratación puede ser oral, cuando es moderada o severa se hará con cloruro sódico al 0,9% por vía intravenosa a 300-500 ml/hora las primeras 3 horas y posteriormente 500 ml cada 3 horas resultando un total de 3-5 litros en 24 horas siempre teniendo en cuenta el grado de hipercalcemia, la hidratación previa y la situación cardiovascular y renal del paciente la cual se puede controlar mediante la

medida de PVC y en todo caso con una saturación de oxígeno por pulsioximetría y diuresis horaria (1-2 ml/kg/hora). Esta medida comienza su efecto en las primeras 24 horas y dura 2-3 días con unas reducciones de 0,5-2 mg/dl del calcio. Actualmente se considera que no es necesaria una hidratación muy agresiva sino orientada a reponer la pérdida de agua.

La terapia calciurética se completa con la administración de furosemida iv a dosis de 20-40mg/6-12 horas indicada fundamentalmente para el control del exceso de volumen (tras rehidratación) y además aumenta la eliminación renal de calcio, aunque actualmente no se recomienda en todos los casos porque puede producir una mayor eliminación de sodio que de calcio lo que llevaría a producir un efecto paradójico con disminución de la eliminación renal tanto de sodio como de calcio.

No debemos olvidar monitorizar y suplementar las pérdidas que se producen de potasio y magnesio. En caso de insuficiencia renal el tratamiento será con diálisis.

2. Tratamientos antirreabsortivos: disminuyen la reabsorción ósea y aunque son más lentos que las medidas calciuréticas su duración es mayor. Se pueden iniciar a la vez o después que éstas.

Calcitonina

Inhibe la reabsorción ósea, aumenta moderadamente la calciuresis y tiene un ligero efecto analgésico. Es un fármaco importante porque es el de acción más rápida comenzando la misma a las 2-6 horas con un máximo a las 24-48 horas, pero breve (2-4 días) por la taquifilaxia que desarrolla. Otra ventaja es que se puede utilizar en pacientes deshidratados y con insuficiencia renal. Se administran a dosis de 4-8 UI/kg cada 6-12 horas subcutáneo o intravenoso en dosis ascendentes un máximo de 8 días y consigue descensos del calcio de 2-3 mg/dL.

Corticoides

Son útiles en la hipercalcemia causada por enfermedades granulomatosas, toxicidad por vitamina D y neoplasias sensibles a corticoides como mieloma, linfoma y leucemias y a veces, en el de mama, en el

resto de tumores su efecto es imprevisible y no deben utilizarse dados sus efectos secundarios. El mecanismo es una disminución de los niveles de 1-25 (OH)₂-D. Se administran 100-400 mg/día de hidrocortisona ó 40-100 mg/día de prednisona (u otro a dosis equivalente), su efecto se inicia a la semana, dura 3-4 días y disminuye 0,5-3 mg/dL los niveles de calcio.

Bifosfonatos

Se adhieren a la superficie de la hidroxiapatita e inhiben la reabsorción de calcio por los osteoclastos. Se han convertido en el estándar de tratamiento y son los que más novedades han aportado en los últimos años con nuevos fármacos como el zolendronato que puede sustituir al pamidronato como primera elección, además ha demostrado seguridad y eficacia a largo plazo en el tratamiento de metástasis óseas en un gran número de tumores sólidos y en el mieloma múltiple⁷, otros bifosfonatos son etidronato, alendronato y clodronato. Disminuyen >1mg/dL la cifra de calcio. Normalizan el calcio en >70% de los pacientes. Además pueden tener efecto analgésico en metástasis óseas y prevenir fracturas en vertebrales en procesos como el mieloma (Tabla 3).

En estudios comparativos el pamidronato parece ser más efectivo que etidronato y clodronato a bajas dosis (600 mg) pero igual que clodronato a altas dosis (1.500 mg), no encontrándose diferencias entre alendronato y clodronato⁸.

Los bifosfonatos de más reciente introducción son ibandronato, disponible por vía oral e intravenosa⁹ e incadronato.

También ha demostrado utilidad la utilización de vías alternativas a las habituales como la infusión subcutánea de clodronato¹⁰.

Mitramicina o plicamicina

Inhibe la síntesis de RNA de los osteoclastos. Es el segundo más rápido de inicio (12-72 horas) aunque la duración de la respuesta es impredecible (2-14 días) con disminuciones de 1-2 mg/dL. Además produce una gran cantidad de efectos secundarios como hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, trombopenia, supresión medular, náuseas, vómitos y disminución de factores de la coagulación. Se administra por una vía central (vesicante) a dosis de 25 mg/kg durante 4-6 horas, la dosis se puede repetir a las 24-48 horas.

Nitrato de galio

Es un potente inhibidor de la reabsorción ósea pero precisa una administración intravenosa continua durante 5 días (200 mg/m² superficie corporal/día). Sus principales efectos secundarios son la nefrotoxicidad, las náuseas, vómitos e hipofosfatemia.

Otros

El fosfato se usa como tratamiento crónico oral en casos leves-moderados, diálisis en hipercalcemia complicada con insuficiencia renal, inhibidores de la síntesis de

Tabla 3. Bifosfonatos.

	Posología	Inicio	Duración	Efectos secundarios
Etidronato	7,5mg/kg/d en 2-4 horas iv, 3-7 días	2-6 días	1-3 sem	Fiebre, rash, náuseas, alt. función renal, hiperfosfatemia
Pamidronato (el más utilizado)	60-90 mg iv en 2-4 h	24-72 h	3-4 sem	Síntomas GI, fiebre, reacción local, hipoK, hipoMg, hipofosfat.
Zolendronato	4mg iv en 15 minutos	24-48 h	>4 sem	Fiebre, vómitos reacción cutánea local, hipoK, hipoMg, hipofosfat.
Clodronato	5mg/kg en 2-3 h, 2-5 d	24 h	2 sem	(También útil SC con poca toxicidad)
Alendronato	10-15 mg en 2 horas			
Incadronato	2,5-10 mg			
Ibandronato	0,6-4 mg			Menos nefrotóxico

la prostaglandina, cisplatino, etc. Son tratamientos en experimentación la osteoprogesterina y anticuerpos monoclonales anti-PTHrP. Estos últimos normalizan los niveles séricos de calcio y mejoran toda la sintomatología asociada en modelos animales¹¹.

Pronóstico

La aparición de hipercalcemia tiene un significado pronóstico grave observándose que el 50% de pacientes mueren en un mes y el 75% en 3 meses después de iniciado el tratamiento, siendo algo mejor el pronóstico de los pacientes que responden al tratamiento antineoplásico específico. En cambio el tratamiento sí aporta una mejoría sintomática significativa, diferente para los distintos síntomas.

HIPONATREMIA

La osmolaridad plasmática es el determinante de la distribución del agua corporal. El sodio es responsable de más del 90% de la osmolaridad del líquido extracelular. El sodio y el agua están estrechamente relacionados. Cuando la osmolaridad cambia en uno de los dos compartimentos, el agua atraviesa libremente las membranas celulares equilibrando de nuevo la osmolaridad intra y extracelular para mantenerla dentro de los límites normales (285-290 mOsm/Kg). El incremento de la osmolaridad estimula la sed y la secreción de la hormona antidiurética (ADH) que promueve la retención de agua libre. Además de estos mecanismos el contenido de sodio y el volumen vienen determinados por el

manejo renal de sodio en el que intervienen las variaciones del volumen eficaz (su disminución estimula la reabsorción renal de sodio mediante estímulo simpático directo y activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona) y los péptidos natriuréticos (promueven la natriuresis renal).

La hiponatremia se define como sodio plasmático <135 mEq/L e indica que los líquidos corporales están diluidos por un exceso de agua en relación con el soluto total. La respuesta normal es la diuresis acuosa que necesita de una supresión de la ADH y cantidades suficientes de sodio y agua que alcancen lugares de dilución de la nefrona donde se debe reabsorber normalmente el sodio permaneciendo impermeables al agua¹²⁻¹⁴.

Para su clasificación se utiliza en primer lugar la osmolaridad plasmática.

Osmolaridad normal (pseudohiponatremia)

Parte del volumen extracelular está ocupado por sustancias que no alteran la osmolaridad (hiperlipemias, hiperproteinemias) y por tanto se reduce la proporción de líquido acuoso que contiene sodio en cada unidad de plasma tomada para el análisis.

Osmolaridad elevada

Hay acúmulo de sustancias osmóticamente activas diferentes del sodio (glucosa, manitol, glicerol) que provocan la sali-

Tabla 4. Clasificación de la hiponatremia con osmolaridad disminuida.

	VEC aumentado		VEC normal	VEC disminuido	
Clínica	Estados edematosos e Insuficiencia renal			Sequedad de piel y mucosas, hipotensión ortostática, colapso venoso	
Diagnóstico	Na o >20	Na o <20		Na o >20	Na o <10
Etiología	IRC	ICC Cirrosis Nefrótico	SIADH Hipotiroidismo Insuf. suprarrenal Polidipsia psicog Postoperatorios IECA, tiazidas	Diuréticos Nefropatía pierde sal Déficit Mineralocorticoides Diuresis osmótica	Vómitos Diarreas Tercer espacio

da de agua del interior de las células, diluyendo el sodio plasmático.

Osmolaridad disminuida (<280 mOsm/kg)

Es la verdadera hiponatremia que a su vez se clasifica en función del estado de volemia (Volumen extracelular = VEC) que se estima mediante exploración clínica. Asimismo una urea elevada suele indicar depleción de volumen (Tabla 4).

1. Las situaciones con un VEC (volumen extracelular) aumentado son las asociadas a una alteración de la excreción de agua (insuficiencia renal) que produce hiponatremia dilucional por incapacidad del riñón para eliminar el exceso de agua y a los estados edematosos (insuficiencia cardíaca, cirrosis y síndrome nefrótico) en los que el VEC (volumen circulante efectivo) está disminuido por lo que disminuye la perfusión tisular (detectado por barorreceptores). Para contrarrestarlo existe un aumento en la retención de sodio y mayor aún en la reabsorción tubular de agua así como una disminución en la dilución de la orina, dependiente de una secreción apropiada de ADH (mediada por los barorreceptores), pudiendo dar lugar a una hiponatremia dilucional. Globalmente es la anomalía electrolítica más frecuente en el paciente con cáncer debido a múltiples causas: enfermedad hepática infiltrativa, toxicidad farmacológica, infecciones, enfermedad veno-oclusiva, ascitis maligna, insuficiencia cardíaca, obstrucción tumoral venosa etc. Estos estados edematosos se caracterizan por oliguria con aumento de peso, aumento de la cantidad total de sodio con descenso de su concentración por el exceso de agua libre y orina con $\text{Na} < 15 \text{ mEq/L}$ con disminución de la excreción fraccionada de sodio.

2. El cuadro más representativo de hiponatremia con VEC normal es el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) en el que la ADH es liberada inadecuadamente a pesar de la dilución de los líquidos corporales. La pérdida renal de sodio se debe a la retención de agua y a la ligera expansión del volumen consiguiente que incrementa la excreción de sodio¹⁵. Es

la causa más frecuente de hiponatremia en pacientes con cáncer hospitalizados.

Los criterios diagnósticos del SIADH son:

- 1- Hiponatremia e hipoosmolaridad.
- 2- Osmolaridad urinaria inapropiadamente alta (mayor a 100 mosml/kg).
- 3- Sodio urinario mayor a 40 mEq/L.
- 4- Normovolemia.
- 5- Función renal, suprarrenal y tiroidea normales.
- 6- Equilibrio ácido-base y balance de potasio normales.

El criterio clásico respecto a la osmolaridad urinaria (OSM_{U}) es considerar a ésta mayor a la osmolaridad plasmática, condición que conduce a una infravaloración de este síndrome. En un estado de sobrehidratación, la osmolaridad urinaria "apropiada" debe estar en el rango comprendido entre 40–80 mOsm/kg, valor que refleja una adecuada y total supresión de la secreción de ADH, situación que permite al organismo desembarazarse del exceso de líquido. La hiponatremia con hipoosmolaridad debe abolir la secreción de ADH conduciendo a la Osm_{U} a un valor inferior a 100 mOsm/kg (Polidipsia primaria). En presencia de hiponatremia una Osm_{U} mayor de 100 mOsm/kg constituye un valor "inapropiadamente" alto y refleja la pérdida de supresión de ADH, tal como acontece en el SIADH y en la depleción de volumen. Por lo tanto, una Osm_{U} mayor a 100 mOsm/kg, aún siendo menor a la osmolaridad plasmática constituye sin duda un criterio para el diagnóstico de SIADH.

La etiología del SIADH está en relación con tumores (carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de cabeza y cuello, tumores cerebrales (neuroblastoma), carcinoma de próstata, neoplasias hematológicas como linfoma y timoma, gastrointestinales como páncreas y duodeno, suprarrenales, mesotelioma, urológicas, ovario, mama, etc), alteraciones del SNC (traumatismos, infecciones, hemorragias, tumores), enfermedades pulmonares (TBC, neumonía, neoplasias, insuficiencia respiratoria), fármacos (narcóticos, fenotiazinas, IMAO, tricíclicos, tiazidas, sulfonilureas, carbamacepina, clofibrato, bromo-

criptina), hipotiroidismo, dolor, náuseas, postoperatorios y antineoplásicos que se comentarán más adelante, etc.

Los fármacos utilizados para la quimioterapia son causas posibles de hiponatremia, potenciados por el estímulo para la ADH que produce las náuseas que provocan estos fármacos y las vigorosas hidrataciones que se suelen administrar para prevenir la nefrotoxicidad (cisplatino) y las cistitis hemorrágicas (ciclofosfamida)¹⁶:

- Alcaloides de la vinca: vincristina y vinblastina, el mecanismo de acción propuesto es el SIADH.
- Compuestos con platino: cisplatino y carboplatino. Los mecanismos de acción propuestos son una pérdida renal de sal (nefropatía pierde sal) y por otro lado SIADH.
- Agentes alquilantes: ciclofosfamida, melfalan e ifosfamida. Los mecanismos de acción propuestos son intoxicación por agua o SIADH y efecto tóxico directo en túbulo renal distal con modificación de la permeabilidad al agua y la sal o cambio de la sensibilidad a la ADH.
- Inmunoterapia: interferón alfa y gamma, levamisol, anticuerpos monoclonales. Los mecanismos de acción propuestos son SIADH e intoxicación por agua.

Los mecanismos por los que puede haber un exceso de ADH son una secreción ectópica de ADH (producción paraneoplásica en tumores, que puede hacerse más intensa en el periodo de lisis tumoral por el tratamiento), aumento de secreción por el hipotálamo de una sustancia ADH-like en las alteraciones neurológicas, fármacos que producen SIADH y finalmente administración exógena de ADH u oxitocina.

En los SIADH relacionados con cánceres, la hiponatremia puede mejorar con el tratamiento del tumor (cirugía, quimio y/o radioterapia), aunque existe controversia sobre la relación entre pronóstico de la enfermedad y el SIADH.

3. En las situaciones con VEC disminuido por depleción de volumen a la que se puede llegar por pérdidas renales de sal (nefropatías pierde sal, insuficiencia supra-

renal, tiazidas, etc.) o extrarrenales (diarreas, sangrados, drenaje de ascitis o derrame pleural, vómitos, tercer espacio, etc.) se estimula la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal. Por lo tanto la hiponatremia se produce inicialmente por pérdida predominante de sodio pero ésta se perpetúa por incapacidad para excretar el agua libre (por estímulo del mecanismo de la sed y secreción de ADH). En las pérdidas renales el Na en orina será $> 20\text{mEq/L}$ y en las extrarrenales $< 20\text{mEq/L}$. En la hiponatremia por diuréticos intervienen múltiples factores como la pérdida de sal que puede causar depleción de volumen que limita la diuresis acuosa por la estimulación de ADH y el mecanismo de la sed.

Un tipo especial de hiponatremia con disminución del VEC es la producida por lesiones cerebrales, incluidas las tumorales, denominado síndrome perdedor de sal de origen cerebral (*Cerebral Salt Wasting syndrome*) caracterizado por la presencia de hiponatremia, hipoosmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria mayor que osmolaridad plasmática, natriuresis excesiva y depleción de volumen. Parece que un exceso de péptido natriurético atrial circulante puede tener un rol importante en su génesis, pero en presencia de otros factores asociados como una disminución de la actividad simpática entre otros. Estos pacientes presentarán una ADH elevada, pero apropiada por la hipovolemia y un hipoaldosteronismo hiporeninémico.

La intensidad y la gravedad de la clínica dependen más de la velocidad con que aparece que con su grado. Los síntomas digestivos aparecen precozmente, la clínica neurológica depende del edema neuronal por entrada de agua en las células que puede llegar a causar enclavamiento del uncus y herniación de amígdalas cerebelosas. En casos crónicos se puede tener cifras 115-120 de forma asintomática, los síntomas severos aparecen con cifras < 110 .

Los síntomas que pueden aparecer son: anorexia, náuseas, vómitos, calambres musculares, apatía, cefalea, confusión, letargia, convulsión y coma. Los signos más importantes son: íleo paralítico, alteraciones sensoriales, hiporreflexia,

Cheyne-Stokes, hipotermia, convulsiones y parálisis pseudobulbar.

Diagnóstico

En el diagnóstico la osmolaridad y la volemia permiten el enfoque inicial. El sodio urinario distingue entre las pérdidas renales o extrarrenales y las situaciones con VCE aumentado o disminuido.

La gasometría puede detectar anomalías como alcalosis metabólica con hipopotasemia (vómitos, diuréticos) o acidosis metabólica con hiperpotasemia (insuficiencia renal, depleción de volumen, insuficiencia suprarrenal).

Tratamiento

El tratamiento¹⁷⁻¹⁸ se basará en la intensidad, en la clínica y en la enfermedad de base. Si es asintomática o no muy intensa ($\text{Na} > 120\text{-}125$ mEq/L) puede ser suficiente el tratamiento de la enfermedad de base. En casos severos pero crónicos y asintomáticos puede ser suficiente la restricción de líquidos. Si es aguda (< 48 horas), sintomática o severa ($\text{Na} < 115$ mEq/L) la actuación será más enérgica.

La cantidad de sodio a administrar es de $0,6 \times (\text{peso kg}) \times (\text{Na deseado-actual})$.

VEC aumentado (estados edematosos)

El objetivo es eliminar el exceso de agua libre mediante la restricción hídrica y diuréticos de asa (furosemida 1mg/kg iv). Poner atención a la posible hipopotasemia concomitante.

VEC normal (SIADH)

Restricción de líquidos ($< 600\text{-}800$ ml al día), que en casos asintomáticos puede ser suficiente (disminuciones $< 0,5$ mEq/L/h). En sintomáticos o casos severos el sodio se aporta con el menor volumen posible mediante suero salino hipertónico al 3% que tiene 51 mEq/100ml (2-4 ml/kg/h en síntomas severos y 1-2 ml/kg/h en moderados) o añadiendo ampollas de ClNa al 10-20% al mínimo volumen -unos 200 ml- de SS (0,9%). La tasa de corrección será lenta, la mitad del déficit estimado se restituirá en 12 horas o a un ritmo de corrección de la

natremia menor de 1-1,5 mEq/h en los casos agudos en las primeras 24 horas (en total $< 12\text{-}15$ mEq) con frecuentes controles plasmáticos, hasta alcanzar niveles de seguridad (Na de 125 mEq/L) ya que una corrección excesivamente rápida puede causar lesiones cerebrales desmielinizantes (mielinolisis pontina). La administración de furosemida puede favorecer la excreción de agua libre (1mg/kg/4-6 horas) sobre todo si la osmolaridad urinaria es > 400 mOsm/kg. En casos crónicos no controlados se puede administrar antagonistas de la ADH como litio (900-1.200 mg/día), urea, difenilhidantoina o demeclociclina (300-600 mg/8h vo, que tarda 4-7 días en comenzar su efecto) que provoca una diabetes insípida farmacológica.

Se están realizando estudios con varios fármacos orales con actividad antagonista del receptor V2 de la vasopresina que median la reabsorción de agua en el túbulo colector, como el conivaptán que posiblemente en un futuro próximo puedan ser utilizados en la práctica clínica habitual.

VEC disminuido

Infusión de suero salino al 0,9% en cantidad necesaria para reponer la volemia. Poner atención a la posible hipopotasemia concomitante.

BIBLIOGRAFÍA

1. FLOMBAUM CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 322-334.
2. SOLIMANDO DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 38 (Suppl 3): S4-S7.
3. Hipercalcemia en Cancer.com (actualización 8/2004).
4. LAMY O, JENZER-CLOSUIT A, BURCKHARDT P. Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease. *J Inter Med* 2001; 250: 73-79.
5. RAMOS JC, RINCÓN C, LOZANO C, NAVARRO F. Protocolo terapéutico de la hipercalcemia tumoral. *Medicine* 2001; 8 : 3179-3181.
6. DAVIDSON TG. Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 38 (Suppl 3): S8-S15.

7. PERRY CM, FIGGITT DP. Zoledronic acid: a review of its use in patients with advanced cancer. *Drugs* 2004; 64: 1197-1211.
8. SAUNDERS Y, ROSS JR, BROADLEY KE, EDMONS PM, PATEL S. Steering Group. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med* 2001; 18: 418-431.
9. BARRETT J, WORTH E, BAUS F, EPSTEIN S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 951-965.
10. ROEMER-BECUWE C, VIGANO A, ROMANO F, NEUMANN C, HANSON J, QUAN HK, WALKER P. Safety of subcutaneous clodronate and efficacy in hypercalcemia of malignancy: a novel route of administration. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 843-848.
11. SATO K, ONUMA E, YOCUM RC, OGATA E. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia and cachexia with humanized anti-parathyroid hormone-related protein antibody. *Semin Oncol* 2003; 30: 167-173.
12. ADROGUÉ HJ, MADIAS N. Hyponatremia. *N Eng J Med* 2000; 342: 1581-1589.
13. GROSS P, WEHRLE R, BUSSEMARKER E. Hyponatremia: pathophysiology, differential diagnosis and new aspects of treatment. *Clin Nephrol* 1996; 46:273-276.
14. BERHMANS T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 1996; 4: 341-350.
15. MILLER M. Syndromes of excess antidiuretic hormone release. *Crit Care Clin* 2001; 17: 11-23.
16. VANHEES SL, PARIDAENS R, VANSTEENKISTE JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: Case report and literature review. *Ann Oncol* 2000; 11: 1061-1065.
17. GROSS P, REIMANN D et al. The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int Suppl* 1998; 64: S6-11.
18. GROSS P. Treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int* 2001; 60: 2417-2427.