

REPORTE DE CASO

Hiponatremia luego de uso de cisplatino: a propósito de un caso



Alan Ovalle^{a,b,*}, Diego González^{a,c}, Carlos Bonilla^{a,c}, Ricardo Bruges^{a,c}
y Catalina Rúa Marín^d

^a Departamento de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Facultad de Medicina, Medicina Interna, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, D. C., Colombia

^c Facultad de Medicina, Oncología Clínica, Universidad del Bosque, Bogotá, D. C., Colombia

^d Facultad de Medicina, Endocrinología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 13 de julio de 2015; aceptado el 4 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 9 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia;
Cisplatino;
Hiponatremia;
Secreción
inapropiada
de hormona
antidiurética (SIADH);
Riñón perdedor de sal

KEYWORDS

Chemotherapy;
Cisplatin;
Hyponatraemia;

Resumen Paciente de 26 años con diagnóstico de teratoma inmaduro de ovario derecho. Se le realizó resección del tumor más salpingooforectomía en junio de 2014. Recibió manejo adyuvante con carboplatino y ciclofosfamida por un ciclo en enero de 2015, pero sin respuesta. Se realizó laparotomía exploradora por obstrucción intestinal evidenciándose masa pélvica e implantes peritoneales a nivel hepático.

Valoró oncología clínica del INC en febrero del 2015, se inicia manejo con esquema PEB; recibió el primer ciclo sin complicaciones. El segundo ciclo fue retrasado por infección en la pared abdominal. Empezó tratamiento con sodio sérico normal, con posterior descenso sin alteración en el resto de electrolitos, función renal, ni estado ácido base. La paciente no presentó síntomas neurológicos y estuvo euvolémica. Se inició estudio de hiponatremia haciéndose diagnóstico de SIADH. Se indicó manejo con restricción hídrica y dieta hipersódica, con posterior ascenso gradual de niveles séricos de Na, considerándose SIADH secundario a uso de cisplatino. © 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hyponatraemia after cisplatin use: a case report

Abstract The case is presented of a 26 year-old patient diagnosed with an immature teratoma of the right ovary. Tumour resection plus salpingo-oophorectomy was performed in June 2014. She received one cycle of adjuvant treatment with carboplatin and cyclophosphamide, but with no response. An exploratory laparotomy was performed due to an intestinal obstruction, which showed a pelvic mass and peritoneal implants at hepatic level.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ovalle4@gmail.com (A. Ovalle).

Inappropriate
antidiuretic hormone
secretion (IADHS);
Renal salt wasting

She was assessed in the oncology clinic of the Colombian National Institute (INC) in February 2015, and treatment with a platinol (cisplatin), etoposide, and bleomycin (PEB) scheme was started. She received the first cycle without complications, but the second cycle was delayed due to an infection in the abdominal wall. She started the treatment with a normal serum sodium, with a subsequent decrease with no changes in the rest of the electrolytes, kidney function, or acid-base status. The patient showed no neurological signs and was euvolaemic. A hyponatraemia study was performed, ending up making the diagnosis of inappropriate antidiuretic hormone secretion (IADHS). A water restriction and high sodium diet was indicated, with the subsequent gradual increase in the serum Na levels. The IADHS was considered secondary to the use of cisplatin.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cisplatino es usado ampliamente en el tratamiento de una variedad de enfermedades malignas, incluyendo tumores germinales, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de células pequeñas y no pequeña de pulmón, sarcomas y tumores trofoblásticos. Los eventos adversos más frecuentes son: náuseas, vómito, ototoxicidad, mielosupresión, neurotoxicidad manifestada por neuropatía sensorial periférica, y nefrotoxicidad¹; esta última es causada por el acumulo a nivel de la corteza renal del medicamento con niveles hasta cinco veces mayores que en el plasma. El evento fisiopatológico central es el daño en el segmento S3 del túbulo proximal que lleva a la caída en la tasa de filtración glomerular con elevación secundaria de la creatinina y otros azoados, siendo este el principal hallazgo del daño renal². Otras manifestaciones secundarias a la alteración de la reabsorción son la caída en los niveles plasmáticos de electrolitos como el magnesio y sodio, entre otros³ (tabla 1). De esta forma se desarrolla el riñón perdedor de sal⁴, la principal causa de hiponatremia luego del uso de este quimioterapéutico, el cual se caracteriza por hipovolemia y pérdida de grandes cantidades de sodio en orina. Algunas veces,

por un mecanismo no claramente establecido, el cisplatino estimula la secreción de hormona antidiurética⁵ llevando a la presentación del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)⁶. El SIADH es un desorden osmoregulatorio que lleva a hiponatremia hipoosmolar euvolémica inicialmente asociado a elevación de la hormona antidiurética (ADH), pero eventualmente los niveles plasmáticos pueden ser normales e inclusive bajos, por lo cual otros recomiendan el nombre de síndrome de antidiuresis inapropiada⁷. Varios agentes antineoplásicos han sido vinculados con su desarrollo, los más frecuentes son los alcaloides de la vinca y ciclofosfamida, y rara vez cisplatino⁸.

En este artículo se reporta un caso de SIADH relacionado con el uso de platino en una paciente con diagnóstico de teratoma inmaduro durante el tratamiento con esquema PEB (cisplatino, etopósido y bleomocina), se hace hincapié en la importancia de un adecuado proceso diagnóstico que permita un manejo apropiado y la continuidad de la mejor alterativa terapéutica.

Reporte de caso

Se presenta el caso de una paciente de 26 años con diagnóstico de teratoma inmaduro grado 3 (alto grado) de ovario derecho, estadio inicial desconocido en mayo de 2014. Se realizó manejo quirúrgico no oncológico en junio de 2014 con resección de tumor ovárico derecho más salpingooforectomía derecha. Antes de ser conocida por el servicio de oncología del Instituto Nacional de Cancerología (INC) recibió manejo adyuvante con carboplatino y ciclofosfamida por un ciclo en enero de 2015 sin respuesta, en ese mismo mes se realizó laparotomía exploradora por cuadro de obstrucción intestinal evidenciándose masa pélvica e implantes peritoneales a nivel hepático, con toma de biopsia que confirmó en conjunto con la elevación de marcadores tumorales la sospecha diagnóstica (fig. 1). Fue valorada por oncología clínica del INC en febrero de 2015, considerándose manejo con esquema PEB; recibió el primer ciclo el 20 de febrero de 2015 sin mayores complicaciones. El segundo ciclo comenzó el 26 de marzo de 2015 retrasado por infección en la pared abdominal secundaria a fístula

Tabla 1 Manifestaciones renales del tratamiento con cisplatino⁵

Lesión renal aguda (20–30%)
Hipomagnesemia (40–100%)
Síndrome de Fanconi
Acidosis tubular renal distal
Hipocalcemia
Riñón perdedor de sal
Alteración de concentración renal
Hiperuricemia
Proteinuria transitoria
Deficiencia de eritropoyetina
Microangiopatía trombótica
Falla renal crónica

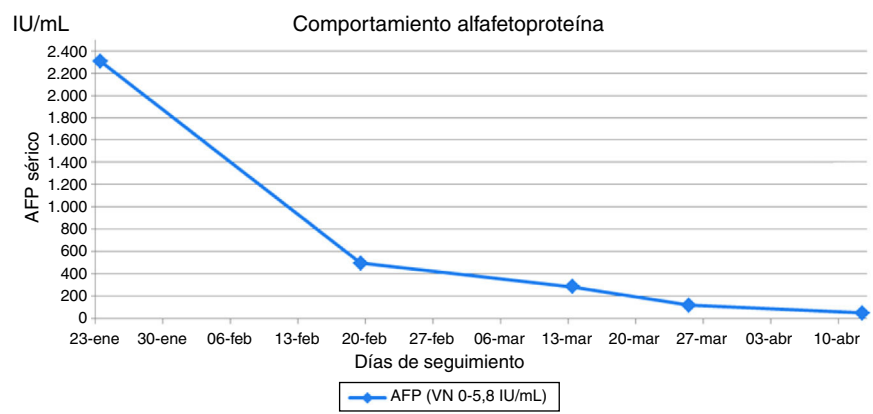


Figura 1 Comportamiento sérico de Alfafetoproteína.

entre tumor y ésta. La paciente inició el tratamiento con sodio sérico normal (fig. 2), al quinto día de tratamiento se realizaron paraclínicos encontrándose sodio sérico (Na) de 115mEq/l sin alteración en el resto de electrolitos, función renal ni estado ácido base. La paciente no presentó durante el seguimiento signos neurológicos de hiponatremia y siempre estuvo eurolémica (sin deshidratación, hipotensión, ortostatismo o reducción del gasto urinario). Se inició estudio de hiponatremia encontrándose una osmolaridad plasmática baja que en una paciente eurolémica requería descartar causas de hiponatremia hipoosmolar eurolémica. Haciendo el diagnóstico de SIADH, se descartó hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal, se encontró sodio urinario alto (sin consumo de diuréticos) junto con ácido úrico y nitrógeno ureico bajos en sangre (tabla 2). Se indicó manejo con restricción hídrica a 800 ml/24 horas y dieta hipersódica, con posterior ascenso gradual de niveles séricos de Na hasta 127 mEq/l. Fue valorada por endocrinología quienes estuvieron de acuerdo con el diagnóstico y se continuó con el manejo instaurado, durante la evolución presentó caída nuevamente el Na sérico adicionándose al manejo solución salina hipertónica al 3%. Al haber tenido una respuesta serológica adecuada (fig. 1) y considerándose que PEB es la mejor opción de tratamiento en este tipo de tumores, se decidió continuarlo con vigilancia hospitalaria y con medidas generales para prevenir hiponatremia (restricción hídrica y dieta

Tabla 2 Reporte de laboratorios

Laboratorio	Valor del paciente
TSH	2,27 uIU/mL (VN 0,27–4,2 uIU/mL)
Cortisol	30,5 ug/dL (VN 5–25 ug/dL)
Na urinario	41 mmol/L (VN 10–40 mmol/L)
Ácido úrico	0,41 mg/dL (VN 2,6–6,0 mg/dL)
Creatinina	0,35 mg/dL (VN 0,5–1,2 mg/dL)
BUN	4,48 mg/dL (VN 7–21 mg/dL)
Osm sérica	240 mOsm/kg (VN 280–295 mOsm/kg)

hipersódica), además se usó furosemda iv luego de administración de líquidos endovenosos necesarios por el suministro de cisplatino (solo 500 cc día), sin complicaciones y con estabilidad del Na sérico (fig. 2).

Discusión

La hiponatremia es una anomalía electrolítica común en los pacientes oncológicos^{8,9}, siendo usualmente definida como un nivel sérico de sodio < 135 mEq/l. Puede ser evidenciada de manera incidental tanto en los laboratorios iniciales como en los exámenes previos a la administración de cada ciclo, o se puede manifestar clínicamente

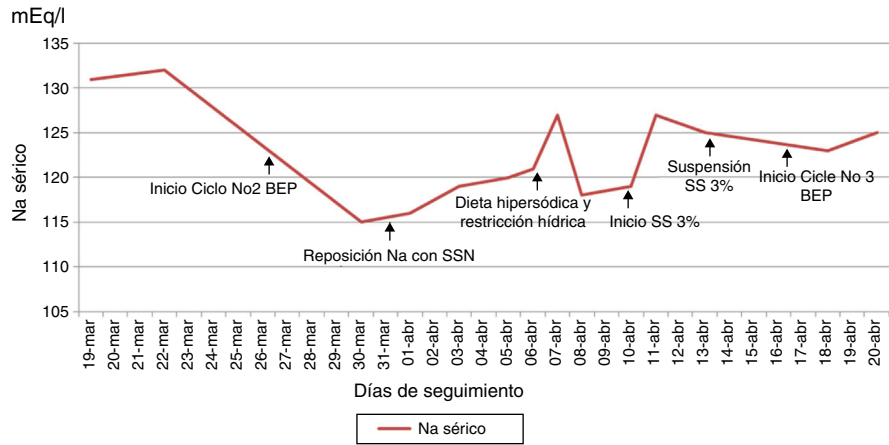


Figura 2 Comportamiento del sodio sérico.

con síntomas neurológicos como cefalea, náuseas, emesis, debilidad muscular, letargia, desorientación e hiporreflexia, o con cuadros graves como convulsiones, coma o paro respiratorio. Estos últimos se explican por hipertensión endocraneana secundaria a edema cerebral por la osmolaridad sérica baja que genera un gradiente osmótico que favorece el movimiento de agua del plasma al cerebro. El diagnóstico diferencial de la hiponatremia es importante para seleccionar un tratamiento apropiado y corregir la anormalidad, basados en la evaluación clínica y de laboratorio.

En el caso de la paciente, su hiponatremia se asoció con el inicio de quimioterapia con etopósido, bleomicina y cisplatino; entre estos el agente principalmente relacionado con esta alteración es el cisplatino. La hiponatremia asociada al uso de este último casi siempre es explicada por nefrotoxicidad^{8,10,11}, secundaria a daño en distintos niveles de la nefrona, especialmente en el túbulo proximal, resultando en alteración para la reabsorción de sodio y agua. Esto condiciona un mayor estímulo sobre la mácula densa en el túbulo distal que activa un mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular, lo que lleva a la reducción en el flujo sanguíneo renal desencadenando un descenso de la filtración glomerular. El asa de Henle⁸ también se puede ver afectada por el cisplatino, ya que la pérdida de los gradientes favorecen un defecto en la concentración de la orina, limitando la reabsorción de agua. Además se ha reportado que el cisplatino puede reducir la expresión de aquaporinas en los túbulos colectores, lo que favorece mayor alteración en la reabsorción de agua. Todo lo anterior lleva a la presencia del síndrome de riñón perdedor de sal, que en resumen se caracteriza por aumento de la natriuresis, con incremento en el sodio urinario y el gasto urinario. En nuestro reporte de caso, el diagnóstico de síndrome de riñón perdedor de sal está en contra, dado que la paciente siempre estuvo euvolémica, por lo que se deben descartar causas de hiponatremia euvolémica.

La secreción inapropiada de hormona antidiurética^{11,12} es una alteración que puede relacionarse con el cisplatino pero que se presenta en menos de 1% de los casos, y se caracteriza por presencia de hiponatremia secundaria a retención de agua por una producción persistente de hormona antidiurética o un péptido similar, a pesar de la hipotonicidad del agua corporal y un adecuado volumen circulante. De acuerdo a lo descrito, la hiponatremia y la concentración inapropiada de sodio en orina pueden ser dados por un efecto central del cisplatino sobre la secreción de ADH, al igual que el efecto directo en la función tubular renal^{10,13,14}; este efecto dual hace que la hiponatremia y el deterioro neurológico puedan ser más graves.

El síndrome también ha sido documentado después del tratamiento con vincristina¹⁵ ciclofosfamida¹⁶, además del incremento de las concentraciones de hormona antidiurética asociados con emesis¹⁷ inducida por la quimioterapia, por lo que todos estos desencadenantes deben ser tenidos en cuenta. Es de resaltar que si bien nuestro caso se orienta más al desencadenamiento de SIADH por uso de cisplatino, no se debe dejar de lado otra potencial causa de dicha alteración como lo puede ser el teratoma inmaduro de ovario *per se*, teniendo en cuenta el reporte de dicha asociación¹⁸, en el que se expone el caso de una paciente de 17 años de edad, quien presenta una masa pélvica asociada a hiponatremia,

Tabla 3 Criterios para definición de síndrome de secreción de hormona antidiurética (SIADH)¹

Hiponatremia
Hipoosmolaridad plasmática
Ácido úrico y nitrógeno ureico bajos en sangre
Osmolaridad urinaria elevada
Excreción renal de sodio elevada
Ausencia de evidencia clínica de depleción de volumen
Función renal normal
Función adrenal normal
Función tiroidea normal

Tabla 4 Diferencia entre SIADH y RSWs (Síndrome de riñón perdedor de sal)^{1,11}

	SIADH	RSWS
Volúmen	Euvolémico	Hipovolémico
Sodio sérico	Bajo	Bajo
Sodio urinario	> 40mmol/L	≥40 mmol/L
Osmolaridad plasmática	Bajo	Bajo
Osmolaridad urinaria	>osm plasmática	>osm plasmática
Gasto urinario	Reducido	Aumentado
Niveles de ADH	Elevado	Disminuido

con posterior evidencia de SIADH y un teratoma inmaduro de ovario grado 2, sin que se encontraran otras causas de SIADH, comportándose como un síndrome paraneoplásico, la cual se resolvió posterior al manejo con cirugía curativa y quimioterapia, y postulándose que el teratoma inmaduro está constituido por estructuras neurohipofisarias que favorecen la liberación de ADH¹⁸.

El diagnóstico¹ se realiza ante un paciente con euvolemia clínica, hiponatremia hipoosmolar, sodio urinario elevado, estado ácido base y potasio normales, con función renal, suprarrenal y tiroideas normales (tabla 3). El caso reportado desarrolló hiponatremia hipoosmolar con signos de dilución sérica (ácido úrico y nitrógeno ureico bajos) y sodio urinario elevados, sin signos de hipovolemia, falla renal ni uso de diuréticos, además se descartó déficit hormonal, por lo cual se consideró que la hiponatremia que presentaba fue secundaria a SIADH (tabla 4).

Littlewood y Smith¹⁴ reportaron un caso de SIADH asociado con uso de cisplatino en dos pacientes, uno con cáncer de célula pequeña indiferenciado de pulmón y otro con carcinoma escamocelular indiferenciado de pulmón, uno de los pacientes desarrolló una profunda hiponatremia con presencia de convulsiones que se presentaron un día después de la administración de cisplatino. Porter¹⁹ también describió un caso de una paciente con antecedente de un carcinoma endometrioide de ovario, que fue admitida al hospital al sexto día de inicio del tercer ciclo de quimioterapia con cisplatino, quien cursaba con 5 días de alteración del estado mental dado por letargia y confusión, con tensión arterial normal y clínicamente bien hidratada. Le realizan estudios y encuentran Na 108mEq/L, osmolaridad

plasmática 201mosm/l, osmolaridad urinaria en 538mosm/l, y hacen diagnóstico de SIADH e inician manejo con restricción hídrica.

En los casos reportados y en el caso actual, la hiponatremia se presentó en los primeros días del suministro de cisplatino. Se debe tener en cuenta que SIADH es infrecuente, pero es una condición que potencialmente puede comprometer la vida del paciente, como complicación de la quimioterapia con cisplatino³. Además es de vital importancia reconocer que la hiponatremia de este síndrome puede verse agravada por la sobrehidratación intravenosa con cristaloides, usada en los pacientes a quienes se les suministra cisplatino para evitar la nefrotoxicidad.

La hiponatremia debe ser considerada cuando se presentan síntomas o signos neurológicos en el paciente que recibe cisplatino. No existe descripción clara en la literatura sobre el manejo estandar de estos pacientes²⁰ a la mayoría se les suspendió el tratamiento quimioterapéutico y recibieron tratamiento estándar descrito para SIADH como restricción hídrica, dieta hipersódica, solución salina hipertónica y en algunos casos furosemida^{9,14,19}.

En el caso reportado se evidenció hiponatremia en el primer control de sodio que se realizó, la cual empeoró con el inicio del ciclo de quimioterapia, dado la presencia de hiponatremia severa, sin que se presentaran síntomas asociados a la misma, y sin que aún se hubiese realizado el diagnóstico de SIADH, teniendo en cuenta que dicho diagnóstico se realiza habiéndose descartado inicialmente otras patologías como lo son hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Por lo anterior se inició manejo con SSN, sin mejoría adecuada de los niveles de sodio, con posterior confirmación del diagnóstico de SIADH, realizándose el manejo inicial descrito para la misma, con persistencia de hiponatremia decidiéndose el inicio de manejo con solución salina hipertónica, con lo que se logró mejoría del nivel sodio, con posterior estabilidad del valor en plasma aún luego del inicio del tercer ciclo del mismo esquema de quimioterapia (fig. 2). Es de resaltar que dentro del manejo inicial del SIADH se encuentra el control de la causa desencadenante, y además junto a las medidas como restricción hídrica y dieta hipersódica, se debe tener en cuenta el uso temprano de solución salina hipertónica ante la presencia de hiponatremia severa. El diagnóstico apropiado y oportuno sumado al conocimiento fisiopatológico y la aplicación de medidas generales permitieron continuar con el mejor esquema de tratamiento en primera línea para tumores germinales²¹, que ha demostrado respuesta serológica en esta paciente (fig. 1).

La hiponatremia asociada a cisplatino, aunque es una condición relativamente rara, puede asociarse a morbilidad importante y puede llegar a ser potencialmente fatal. El diagnóstico acertado de las posibles causas favorece la mejor intervención, ya que estas pueden ser tan distintas como hidratación vigorosa para el síndrome de riñón perdedor de sal o restricción hídrica estricta en el SIADH. El reconocimiento de estas causas, el proceso diagnóstico y el tratamiento acertado, permitieron continuar con el manejo quimioterapéutico ideal en esta paciente. Se propone que el seguimiento estricto permite continuar el platino en casos donde este sea la mejor alternativa terapéutica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Dr. Brugés, Instituto Nacional Cancerología, Jefe del Departamento de Oncología Clínica.

Bibliografía

1. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JB. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int.* 1984;25:753-8.
2. Dobyan DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J, Weiner MW. Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;213:551-6.
3. Litterst CL, Torres IJ, Guarino MA. Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dog-fish shark following single intravenous administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *J Clin Hematol Oncol.* 1977;7:169-79.
4. Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med.* 1988;108:21-5.
5. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol oncol.* 1993;50:147-58.
6. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1967;42:790-806.
7. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abdini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2005;352:1884-90.
8. Farris FF, Dedrick RL, King FG. Cisplatin pharmacokinetics: applications of a physiological model. *Toxicol Lett.* 1988;43:117-37.
9. Otsuka F, Hayashi Y, Ogura T, Hayakawa N, Ikeda S, Making H, Ota Z. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following intra-thoracic cisplatin. *Intern Med.* 1996;35:290-4.
10. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med.* 1978;65:307-14.
11. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist.* 2012;17:756-65.
12. Mariette X, Paule B, Bennet P, Clerc D, Bisson M, Massias P. Cisplatin and hyponatraemia. *Ann Intern Med.* 1988;108:770-1.
13. Hamdi T, Latta S, Jallad B, Kheir F, Alhosaini MN, Patel A. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *South Med J.* 2010;103:793-9.
14. Littlewood TJ, Smith AP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to treatment of lung cancer with cisplatin. *Thorax.* 1984;39:636-7.

15. Fine RN, Clark RR, Shore NA. Hyponatraemia and vincristine therapy. Syndrome possibly resulting from inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Dis Child.* 1966;112: 256–9.
16. Steele TH, Serpick AA, Block JB. Antidiuretic hormone response to cyclophosphamide in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973;185:245–53.
17. Fisher RD, Rentschler RE, Nelson JC, Godfrey TE, Wilbur DW. Elevation of plasma antidiuretic hormone (AQH) associated with chemotherapy-induced emesis in man. *Cancer Treat Rep.* 1982;66:25–9.
18. Lam CM, Yu VS. SIADH associated with ovarian immature teratoma: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25:107–8.
19. Porter AT. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion during cis-dichlorodiammineplatinum therapy in a patient with an ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1985;21:103–5.
20. Ishii K, Aoki Y, Sasaki M, Tanaka K. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by intraarterial cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2002;87:150–1.
21. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25:2938–43.