

**Artículo Original****Incidencia y mortalidad de la hiponatremia en pacientes con cáncer.**

Marcelo Zylberman, Fernando A. Díaz Couselo.

Instituto Alexander Fleming

**RESUMEN**

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común de la práctica clínica y aumenta la probabilidad de muerte en pacientes con cáncer y otras patologías.

**Objetivos**

a) Determinar la incidencia y el tipo de hiponatremia (definida como Na plasmático  $\leq$  130 mEq/l) al ingreso en pacientes con cáncer de pulmón, mama y gastrointestinal hospitalizados por complicaciones clínicas.

b) Determinar si la presencia de hiponatremia al ingreso hospitalario se asocia a mayor mortalidad hospitalaria en pacientes con cáncer de pulmón, mama y gastrointestinal.

**Materiales y Métodos**

Se realizó un estudio prospectivo observacional entre enero y diciembre de 2009 donde se incluyeron todos los pacientes internados en forma no programada en el Instituto Alexander Fleming con diagnóstico de cáncer de pulmón, mama y tracto gastrointestinal localmente avanzados o metastásicos. Se clasificaron las hiponatremias en hipotónicas (hipovolémicas, normo e hipervolémicas) e isotónicas en función de la osmolalidad plasmática medida y variables clínicas. Se registró el estado al alta.

**Resultados**

Se incluyeron en el estudio 357 internaciones; 221 (61,9%) fueron mujeres. La edad mediana (rango) fue 60 (27-85) años. Ciento diecinueve internaciones (33,3%) fueron en pacientes con cáncer de pulmón, 118 (33,1%) con cáncer de mama, y 120 (33,6%) con tumores del tracto gastrointestinal. La natremia mediana (rango) fue 135 (114-146) mEq/l.

La incidencia de hiponatremia fue 15,9% (57 casos). Se midió la osmolalidad plasmática en 53 casos de hiponatremia (92,9%). En los casos de hiponatremia, la osmolalidad plasmática mediana (rango) fue 266 (216-291) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. El 83% (43/53) de las

hiponatremias fueron hipotónicas. En los casos de hiponatremia, la osmolalidad urinaria mediana (rango) fue 371 (153-929) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Diez casos de hiponatremia fueron isotónicas (17%). De las 43 hiponatremias hipotónicas, 18 (42 %) fueron hipovolémicas, 5 (11,5%) isovolémicas (antidiuresis inapropiada) y 20 (46,5%) hipervolémicas.

La mortalidad fue 19,6% (70 óbitos en 357 internaciones). En las internaciones con hiponatremia la mortalidad fue 47,3% (27 óbitos en 57 internaciones) y en las internaciones con sodio normal fue 14,3% (43/300;  $p < 0,0001$ ). El odds ratio de mortalidad en las internaciones con hiponatremia fue 5,38 (IC 95%: 2,92-9,92).

Fallecieron 18 (41,8%) de los 43 casos de hiponatremia hipotónica (9 hipovolémicas, 8 hipervolémicas y 1 isovolémica). No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,4699$ ) en la mortalidad entre los subgrupos de hiponatremia hipotónica. De los 10 casos de las hiponatremias isotónicas, fallecieron 6.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad ( $p = 0,4823$ ) entre las hiponatremias hipotónicas e isotónicas.

**Conclusiones**

La incidencia de hiponatremia en pacientes con cáncer de pulmón, mama y tracto gastrointestinal fue 15,9%. El tipo de hiponatremia más común es la hipotónica y dentro de ellas la hipervolémica. La presencia de hiponatremia al ingreso se asocia con mayor mortalidad hospitalaria.

**Palabras clave:** Hiponatremia, Cáncer, Trastornos hidroelectrolíticos

**ABSTRACT**

Hyponatremia is the most common electrolytic disorder in the clinical practice and it is associated with an increase in mortality in cancer and other illnesses.

**Aim:**

a) To determine the incidence and type of hyponatremia (defined as plasmatic sodium  $\leq 130$  mEq/L) at admission in lung, breast and gastrointestinal cancer patients hospitalized due to clinical complications.

b) To determine if the hyponatremia at admission is associated with hospital-mortality in lung, breast and gastrointestinal cancer patients.

**Material and Methods**

A prospective observational study was conducted between January and December 2009; all patients with lung, breast and gastrointestinal cancer (locally advanced or metastatic) admitted in Alexander Fleming Institute due to non-scheduled consults were included. Hyponatremia was classified as hypotonic (hypovolemic, euvolemic and hypervolemic) or isotonic according to plasmatic osmolality and clinical data. Type of discharge was registered.

**Results**

Three hundred and fifty seven admissions were included; 221 (61.9%) were females. Median age (range) was 60 (27-85) years. One hundred and nineteen (33.3%) were in lung cancer patients, 118 (33.1%) in breast cancer and 120 (33.6%) in gastrointestinal cancer patients.

The median natremia (range) was 135 (114-146) mEq/L.

The incidence of hyponatremia was 15.9% (57 cases). Plasma osmolality was measured in 53 cases of hyponatremia (92.9%). The median plasma osmolality (range) was 266 (216-291) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Forty three of the 53 cases of hyponatremia (83%) were hypotonic. The median urinary osmolality (range) was 371 (153-829) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Ten cases were isotonic. Of the 43 hypotonic hyponatremia, 18 (42%) were hypovolemic, 5 (11.5%) were isovolemic (inappropriate antidiuresis) and 20 (46.5%) were hypervolemic. Global mortality was 19.6% (70 / 357). In the cases with hyponatremia the mortality was 47.3% (27/57) vs. 14.3% (43/300) in the cases without hyponatremia ( $p < 0.0001$ ). The odds ratio for mortality in cases with hyponatremia was 5.38 (IC 95% 2.92-9.92)

Eighteen of the 43 cases (41.8%) of hypotonic hyponatremia died (9 hypovolemic, 8 hypervolemic and 1 isovolemic). No statistical differences ( $p: 0.4699$ ) in mortality between the groups of hypotonic hyponatremia were found. Six of the 10 cases of isotonic hyponatremia died. No statistical differences ( $p: 0.4823$ ) in mortality between the hypotonic and isotonic hyponatremia were found.

**Conclusions**

The incidence of hyponatremia in patients with lung, breast and gastrointestinal cancer was 15.9%. The most common type of hyponatremia was the hypotonic and within them, the hypervolemic. Hyponatremia at admission was associated with an increase in hospital-mortality

**Keywords:** hyponatremia, cancer, water-electrolyte imbalance.

**INTRODUCCIÓN**

La hiponatremia, definida como una natremia menor a 136 mEq/l, es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente de la práctica clínica<sup>(1)</sup>.

La hiponatremia se asocia a mayor morbilidad en pacientes ambulatorios sin antecedentes de enfermedades graves<sup>(2)</sup>, y en pacientes hospitalizados por neumonía de la comunidad<sup>(3,4)</sup> o cáncer<sup>(5)</sup>.

En los pacientes oncológicos hospitalizados, la hiponatremia tiene una incidencia aproximada al 4%<sup>(5)</sup> y su presencia triplica la probabilidad de muerte, sin haberse demostrado aún que la hiponatremia per se contribuya a la mortalidad<sup>(6,7)</sup>.

La asociación entre cáncer e hiponatremia fue descrita en 1957 por Schwartz y colaboradores en dos pacientes con carcinoma broncogénico<sup>(8)</sup>. Diez años más tarde, se publicó lo que hoy conocemos como síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), relacionado con diferentes patologías<sup>(9)</sup>. El SIADH (hiponatremia hipotónica euvolémica) asociado al cáncer se relacionó históricamente con el tumor de células pequeñas del pulmón (SCLC), tanto en sus formas localizadas como avanzadas<sup>(10)</sup>. En los últimos años, el SIADH, ha sido descrito también en pacientes con tumores de páncreas, gastrointestinales, mama, vejiga, sarcomas, leucemias, linfomas, cabeza y cuello<sup>(5,11,12)</sup>. Algunos casos de SIADH en pacientes con cáncer se han relacionado a toxicidad inducida por drogas antineoplásicas<sup>(13)</sup>.

Aproximadamente un tercio de las hiponatremias en cáncer se deben a lo que hoy se denomina antidiuresis inapropiada y conocimos como SIADH<sup>(5,7)</sup>. Este cambio de denominación no es caprichoso, pues algunos estudios no pudieron demostrar elevación de hormona antidiurética en pacientes con hiponatremia hipotónica euvolémica<sup>(12)</sup>.

No se conocen resultados de publicaciones nacionales que exploren la relación entre hiponatremia y mortalidad hospitalaria en pacientes con cáncer. Siendo los tumores de mama, pulmón y tracto gastrointestinal

los más frecuentes en la práctica clínica, se estudió esa población con los siguientes objetivos:

a) determinar la incidencia y el tipo de hiponatremia al ingreso en pacientes con cáncer de pulmón, mama y gastrointestinal hospitalizados por complicaciones clínicas.

b) determinar si la presencia de hiponatremia al ingreso hospitalario se asocia a mayor mortalidad hospitalaria en pacientes con cáncer de pulmón, mama y gastrointestinal.

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo observacional con seguimiento hasta el alta donde se incluyeron consecutivamente todos los pacientes mayores de 18 años internados en forma no programada en el Instituto Alexander Fleming con diagnóstico de cáncer de pulmón, mama y tracto gastrointestinal (esófago, estómago, páncreas, vía biliar y colorrectal), localmente avanzados (estadío III) o metastásico (estadío IV). Se excluyeron los pacientes internados para cirugía o quimioterapia programada, insuficiencia renal (definida por un valor de creatinina mayor a 1,7 mg/dl al momento de la internación)<sup>(14-16)</sup>, antecedentes de insuficiencia cardíaca, shock séptico<sup>(17)</sup> y falsa hiponatremia.

Se eliminaron aquellos pacientes que requirieron internación en terapia intensiva dentro de las primeras 24 h de internación o a quienes se diagnóstico insuficiencia cardíaca durante la internación. Se establecieron los criterios de exclusión y de eliminación con el objeto de no incluir pacientes en estado crítico y con múltiples comorbilidades.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Instituto Alexander Fleming.

Se definió hiponatremia como un valor de sodio plasmático igual o menor a 130 mEq/l.

Se utilizó el valor 130 mEq/l como punto de corte para poder comparar con otros estudios de la literatura que encuentran poca utilidad en estudiar hiponatremias leves (entre 131 y 136 mEq/l)<sup>(5)</sup>. Cuando el valor de la natremia fue normal dentro de las 24 h de la primera determinación, sin medidas terapéuticas capaces de haberla mejorado, se definió como falsa hiponatremia. Se clasificó como hipotónica a aquella hiponatremia con osmolalidad plasmática menor a 275 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Cuando la osmolalidad plasmática fue menor a 275 mOsm/kg H<sub>2</sub>O y los sujetos tenían ascitis, edemas o derrame pleural se clasificó la hiponatremia como hipotónica hipervolémica o por exceso de agua y sodio. La hiponatremia con osmola-

lidad plasmática menor a 275 mOsm/kg H<sub>2</sub>O y antecedentes de diarrea, vómitos o incapacidad de ingesta de líquidos, asociada a elevación de la urea plasmática y elevada osmolalidad urinaria o historia reciente de ingesta de diuréticos con sodio urinario mayor de 20 mEq/l fue clasificada como hiponatremia hipotónica hipovolémica. La hiponatremia con osmolalidad plasmática menor a 275 mOsm/kg H<sub>2</sub>O con estimación de líquido extracelular normal o casi normal (ausencia de edemas, ascitis o derrame pleural y signos de hipovolemia) fue clasificada como hiponatremia hipotónica euvolémica o isovolémica.

Se definió como SIADH o antidiuresis inapropiada a aquella hiponatremia hipoosmolar con natriuresis mayor a 20 mEq/l, osmolalidad urinaria anormalmente alta en relación a la osmolalidad plasmática, hipouricemia, función renal y suprarrenal normal en ausencia de edemas. Se definió SIADH relacionado con quimioterápicos cuando el paciente había recibido drogas capaces de producirlo hasta una semana antes de su ingreso.

Se definió como hiponatremia isotónica a aquella con osmolalidad plasmática entre 275 y 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Shock séptico fue definido por: a) evidencia clínica de infección; b) taquicardia (mayor a 90 latidos/minuto); c) taquipnea (mayor a 20 respiraciones/minuto) o requerimiento de asistencia respiratoria mecánica; d) hipotensión refractaria (caída sostenida de la tensión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg) a pesar de reposición con fluidos (40 ml/kg) o requerimiento de drogas inotrópicas y e) evidencia de falla orgánica dentro de las 12 horas del inicio, manifestada por alguna de las siguientes: alteración aguda del estado mental, hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 280), lactato aumentado o acidosis metabólica, oliguria (volumen urinario menor a 0,5 ml/kg/hora) o coagulación intravascular diseminada<sup>(18)</sup>.

Al ingreso a la internación, se determinó la natremia, glucemia, uremia y creatininemia. En los pacientes con hiponatremia, se determinó también el sodio urinario y la osmolalidad (plasmática y urinaria) de una muestra aislada. En el caso de sospecha de antidiuresis inapropiada (SIADH), se determinó la cortisolemia (excepto en aquellos pacientes que estaban recibiendo corticosteroides).

Se registraron los datos clínicos útiles para clasificar la hiponatremia (diarrea, vómitos, uso de diuréticos, presencia de edemas, ascitis o derrame pleural).

Todas las determinaciones de laboratorio se realizaron en el Laboratorio de Análisis Clínicos y Biología

Molecular del Instituto Alexander Fleming. La osmolaridad se midió a través de un osmómetro Fiske One Test, modelo 110. La natremia se determinó por el método de ion selectivo a través un equipo OMNI-C (Roche Diagnostics).

Se completó una ficha por internación que incluyó las variables ya mencionadas y se registró en una hoja de cálculo Excel 2003 que luego se exportó al programa Statistix 7.0.

Se emplean medidas de estadística descriptiva y distribución de frecuencias. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Dado que las variables cuantitativas no evidenciaron distribución normal, los resultados se expresan como mediana y rango. Los resultados de las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes.

La comparación entre dos grupos de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  y de  $\chi^2$  con grados de libertad cuando se compararon más de dos grupos. Cuando el valor esperado en alguna de las celdas fue menor a 5 se empleó la prueba exacta de Fisher y la extensión de Freeman-Halton de la prueba exacta de Fisher<sup>(19,20)</sup>.

Como medida de asociación se calculó el odds ratio y su intervalo de confianza del 95%. La comparación entre grupos de las variables cuantitativas se realizó a través de métodos no paramétricos. La comparación entre dos grupos se realizó mediante la prueba de la suma de los rangos de Wilcoxon. La comparación de más de 2 grupos se realizó mediante análisis de varianza de una vía con el procedimiento de Kruskal-Wallis. En todos los casos se definió como estadísticamente significativo un p-valor a dos colas  $<0,05$ .

## Resultados

Se evaluaron 359 internaciones en 255 pacientes con cáncer de mama, pulmón y gastrointestinal internados en forma consecutiva no programada en la sala de internación general del Instituto Alexander Fleming entre enero y diciembre de 2009. Se incluyeron en el estudio 357 internaciones, dado que 2 casos fueron eliminados por requerimientos de terapia intensiva dentro de las primeras 24 horas del ingreso. Doscientos veintiuna internaciones (61,9%) fueron mujeres y 136 (38,1%) hombres.

La mediana de la edad fue 60 (rango: 27-85) años. Ciento diecinueve internaciones (33,3%) fueron en pacientes con cáncer de pulmón (4 casos a células pequeñas), 118 (33,1%) con cáncer de mama, y 120 (33,6%) con tumores del tracto gastrointestinal.

Veintiocho casos (7,8%) se hallaban en estadio III y 329 (92,2%) en estadio IV de su enfermedad. Cuarenta y siete pacientes (13 %) recibían opiáceos y 47 (13%) tenían diagnóstico previo, o durante su internación, se realizó el diagnóstico de metástasis en sistema nervioso central (SNC) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población estudiada; n: 357	
Característica	
Edad mediana (rango) — años	60 (27-85)
Sexo femenino — n° (%)	221 (61,9)
Localización del tumor primario — n° (%)	
Pulmón	119 (33,3)
Mama	118 (33,1)
Tracto gastrointestinal	120 (33,6)
Estadio — n° (%)	
Estadio III	28 (7,8)
Estadio IV	329 (92,2)
Utilización de opiáceos — n° (%)	47 (13)
Metástasis en sistema nervioso central — n° (%)	47 (13)
Resultados de laboratorio	
Natremia mediana (rango) — mEq/l	135 (114-146)
Glucemia mediana (rango) — mg/dl	105 (70-365)
Uremia mediana (rango) — mg/dl	38 (6-138)

La natremia mediana en la población total fue 135 (rango: 114-146) mEq/l.

La glucemia mediana fue 105 (70-365) mg/dl. La uremia mediana fue 38 (6-138) mg/dl (Tabla 1).

La incidencia de hiponatremia fue 15,9% (57 casos en 357 internaciones). Treinta y nueve casos fueron en mujeres (68,4%) y 18 en hombres (31,6%). Hubo 17 hiponatremias en cáncer de mama (29,8%), 29 en tumores gastrointestinales (50,9%) y 11 en cáncer de pulmón (19,3%). De los 115 casos de cáncer de pulmón no de pequeñas células (NSCLC), 9 tuvieron hiponatremia, con una incidencia de 7,8%.

Tres (5,2%) de los casos de hiponatremia se hallaban en estadio III y 54 (94,8%) en estadio IV. Siete (12,2%) recibían opiáceos y sólo 1 (1,7%) tenía diagnóstico de metástasis en SNC (Tabla 2). La natremia mediana en los casos de hiponatremia fue 127 (114-130) mEq/L. La glucemia mediana fue 117 (73-232) mg/dl. La uremia mediana en este grupo fue 42 (14-127) mg/dl. Se midió la uricemia en 48 casos, su mediana fue 4,1 (1-10) mg/dl. La comparación de las características basales de la población con y sin hiponatremia se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de la población según la presencia de hiponatremia al ingreso; n: 357

	Na > 130 mEq/l	Na ≤ 130 mEq/l	p-valor
Nº	300	57	
Edad mediana (rango) — años	60 (27-85)	61 (30-81)	0,7520
Sexo femenino — nº (%)	181 (60,4)	39 (68,5)	0,2961
Localización del tumor primario — nº (%)			
Pulmón	108 (36)	11 (19,3)	0,0060
Mama	101 (33,6)	17 (29,8)	
Tracto gastrointestinal	91 (30,3)	29 (50,9)	
Estadio — nº (%)			
Estadio III	25 (8,3)	3 (5,2)	0,5937
Estadio IV	275 (91,7)	54 (94,8)	
Utilización de opiáceos — nº (%)	40 (13,3)	7 (12,2)	0,8294
Metástasis en sistema nervioso central — nº (%)	46 (15)	1 (1,7)	0,0430
Resultados de laboratorio			
Glucemia mediana (rango) — mg/dl	102 (70-365)	117 (73-232)	0,0060
Uremia mediana (rango) — mg/dl	38 (6-138)	42 (14-127)	0,0857

Se midió la osmolalidad plasmática en 53 casos de hiponatremia (92,9%). La osmolalidad plasmática mediana en los casos de hiponatremia fue de 266 (216-291) mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

La osmolalidad urinaria mediana de los casos de hiponatremia fue 371 (153-929) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Diez casos de hiponatremia fueron isotónicas (17%). La comparación entre las hiponatremias hipotónicas e isotónicas se encuentra en la Tabla 3.

Tabla 3. Comparación entre las hiponatremias hipotónicas e isotónicas\*

	Hipotónicas n: 43	Isotónicas n: 10	p-valor
Natremia mediana (rango) — mEq/l	127 (114-130)	128 (123-130)	0,2188
Localización del tumor primario — nº			
Pulmón	9	2	
Mama	15	0	
Tracto gastrointestinal	19	8	
Osmolalidad plasmática (rango) — mOsm/kg H <sub>2</sub> O	262 (216-274)	282 (275-291)	<0,0001
Osmolalidad urinaria (rango) — mOsm/kg H <sub>2</sub> O	366 (153-929)	408 (220-683)	0,5373
Uremia mediana (rango) — mg/dl	38 (17-120)	62 (14-127)	0,1653
Uricemia mediana (rango) — mg/dl	3,6 (1-10)	4,9 (7-14)	0,2877
Glucemia mediana (rango) — mg/dl	114 (73-232)	136 (78-174)	0,4462
Natriuria mediana (rango) — mEq/l	31 (3-228)	44 (5-145)	0,3289
Mortalidad — nº (%)	18 (41,8)	6 (60)	0,4823

\*. En cuatro casos de hiponatremia no se determinó la osmolalidad plasmática.

### Tipo de hiponatremia:

#### Hiponatremias hipotónicas

Dentro de los 53 casos de hiponatremia con osmolalidad plasmática medida, 43 correspondieron a hiponatremias hipotónicas (81%). Diecinueve fueron en pacientes con tumores gastrointestinales, 15 en cáncer

de mama y 9 en cáncer de pulmón.

En las hiponatremias hipotónicas, la natremia mediana fue 127 (114-130) mEq/l. La glucemia mediana fue 114 (73-232) mg/dl. La uremia mediana fue 38 (17-120) mg/dl y la uricemia mediana fue 3,6 (1-10) mg/dl.

En este tipo de hiponatremias, la osmolalidad plasmática mediana fue 262 (216-274) mOsm/kg H<sub>2</sub>O y la urinaria 366 (153-929) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. La mediana del sodio urinario fue 31 (3-228) mEq/l.

#### Subgrupos de hiponatremias hipotónicas

De las 43 hiponatremias hipotónicas, 18 (42%) fueron hipovolémicas, 5 (11,5%) isovolémicas y 20 (46,5%) hipervolémicas (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación entre los tipos de hiponatremia hipotónica

	Tipo de hiponatremia hipotónica			p-valor
	Hipovolémica n: 18	Isovolémica n: 5	Hipervolémica n: 20	
Natremia mediana (rango) — mEq/l	127 (114-130)	128 (124-130)	127 (120-130)	0,7031
Osmolalidad plasmática mediana (rango) — mOsm/kg H <sub>2</sub> O	261 (236-274)	269 (254-272)	263 (216-274)	0,5179
Osmolalidad urinaria mediana (rango) — mOsm/kg H <sub>2</sub> O	322 (153-677)	328 (280-781)	493 (193-929)	0,0739
Uremia mediana (rango) — mg/dl	42 (17-79)	34 (17-48)	41 (18-127)	0,2312
Uricemia mediana (rango) — mg/dl	3,1 (1-10)	2,6 (1,8-4,3)	3,7 (1,3-8,5)	0,6552
Sodio urinario mediana (rango) mEq/l	22,5 (7-224)	88 (29-228)	37(3-113)	0,0887
Glucemia mediana (rango) mg/dl	114 (78-182)	134 (103-201)	114(73-232)	0,4492
Mortalidad — nº	9	1	8	0,4699

#### Hiponatremias hipovolémicas

Las causas más comunes de las hiponatremias hipovolémicas fueron diarrea y vómitos asociados a quimioterapia (7 casos), probable déficit de ingesta de líquidos (7 casos), ingesta de diuréticos (2 casos) y probable toxicidad tubular renal por carboplatino (2 casos).

Dentro del grupo de hiponatremias hipovolémicas, la osmolalidad plasmática mediana fue 261 (236-274) mOsm/kg H<sub>2</sub>O y la osmolalidad urinaria fue 322 (153-677) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. La natriuria mediana fue 22,5 (7-224) mEq/l, siendo 22,5 (7-41) mEq/l para los casos debidos a déficit de ingesta, diarreas o vómitos y 108,5 (101-116) mEq/l para los casos debidos a toxicidad tubular por drogas o por diuréticos. La osmolalidad urinaria mediana fue 326 (153-616) mOsm/kg H<sub>2</sub>O en los casos de pérdidas extrarrenales (déficit de ingesta, vómitos y diarrea) y 480 (284-677) mOsm/kg H<sub>2</sub>O en los casos de pérdidas renales (diuréticos y carboplatino).

Hiponatremias isovolémicas (antidiuresis inapropiada)

Cinco casos fueron hiponatremias hipotónicas isovolémicas o por antidiuresis inapropiada (9,4 % del total de hiponatremias y 11,6% de las hiponatremias hipotónicas). En estos casos, la natriuria mediana fue 88 (29 -228) mEq/l, la osmolalidad plasmática mediana fue 269 (254-272) mOsm/kg H<sub>2</sub>O y la osmolalidad urinaria mediana fue 328 (280-781) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. La uremia mediana fue 34 (17-48) mg/dl y la uricemia mediana fue 2,6 (1,8-4,3) mg/dl. La glucemia mediana fue 134 (103-201) mg/dl.

Hiponatremias hipervolémicas

Se diagnosticaron 20 casos de hiponatremias hipervolémicas. Se encontró ascitis en 10 casos, edemas en ocho y derrame pleural en dos.

En estos casos, la natriuria mediana fue 37<sup>(3-113)</sup> mEq/l, la osmolalidad plasmática mediana fue 263 (216-274) mOsm/kg H<sub>2</sub>O y la osmolalidad urinaria mediana fue 493 (193-929) mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

La uremia mediana fue 41 (18-120) mg/dl, la uricemia mediana fue 3,7 (1,3-8,5) mg/dl y la glucemia mediana fue 114 (73-232) mg/dl.

Hiponatremias isotónicas

Se diagnosticaron 10 hiponatremias isotónicas (17,5%). Cinco casos se interpretaron con aumento del LEC (por ascitis o derrame pleural) y 5 como hipovolémicas (por diarrea o déficit de ingesta). La natriuria mediana fue 128 (123-130) mEq/l.

La glucemia mediana de este grupo fue 136 (78-174) mg/dl. La osmolalidad plasmática mediana fue 282 (275-291) mOsm/kg H<sub>2</sub>O y la osmolalidad urinaria mediana fue 408 (220-683) mOsm/kg H<sub>2</sub>O. La uremia mediana fue 62 (14-127) mg/dl, la uricemia mediana fue 4,9 (7-14) mg/dl y la natriuria mediana fue 44 (5-145) mEq/l.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la glucemia ( $p=0,4462$ ), la uremia ( $p=0,1653$ ) y el sodio urinario ( $p=0,3289$ ) entre las hiponatremias hipotónicas y las isotónicas (Tabla 3).

### Mortalidad

La mortalidad general en esta serie fue 19,6% (70 fallecidos/357 internaciones). En las internaciones con hiponatremia la mortalidad fue 47,3% (27/57) y en las internaciones con natriuria normal fue 14,3% (43/300;  $p<0,0001$ ). El odds ratio (OR) de mortalidad en internaciones con hiponatremia fue 5,38 (IC 95% 2,92-9,92; Tabla 5).

De los 43 casos de hiponatremia hipotónica, fallecieron 18 (41,8%). Dentro de las hiponatremias hipotó-

	Na > 130 mEq/l	Na ≤ 130 mEq/l	p-valor	OR (IC 95%)
Localización del tumor primario — n° óbitos (%)				
Tracto gastrointestinal	14 (15,4)	11 (37,9)	0,0092	3,36 (1,31-8,61)
Pulmón	16 (14,8)	6 (54,5)	0,0052	6,90 (1,88-25,32)
Mama	13 (12,8)	10 (58,8)	<0,0001	9,67 (3,13-29,87)
Total	43 (14,3)	27 (47,3)	<0,0001	5,38 (2,92-9,92)

nicas, fallecieron nueve de 18 casos de hiponatremias hipovolémicas y ocho de 20 casos de las hipervolémicas. Falleció uno de los cinco pacientes con hiponatremia isovolémica. No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,4699$ ) en la mortalidad entre los grupos de hiponatremia hipotónica (Tabla 4).

De los 10 casos con hiponatremia isotónica, fallecieron 6.

Hubo tres óbitos entre los cuatro casos de hiponatremia en los cuales no se determinó la osmolalidad plasmática.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad ( $p=0,4823$ ) entre las hiponatremias hipotónicas y las isotónicas (Tabla 3).

Si bien la glucemia fue más alta en los casos con hiponatremia ( $p=0,006$ ), no resultó estadísticamente significativa como variable asociada a mortalidad ( $p=0,5108$ ).

En los casos con tumores del tracto gastrointestinal la mortalidad fue 20,8%. La mortalidad fue mayor en los casos con hiponatremia que en los normonatremicos (37,9% vs. 15,4%;  $p=0,0092$ ). En tumores gastrointestinales, el OR de mortalidad del grupo con hiponatremia fue 3,36 (IC 95% 1,31-8,61; Tabla 5).

En los casos con cáncer de pulmón la mortalidad fue 18,4%. En los casos con hiponatremia fue 54,5% y en los casos con sodio normal fue 14,8% ( $p=0,0052$ ). En cáncer de pulmón, el OR de mortalidad del grupo con hiponatremia fue 6,90 (IC 95% 1,88-25,32; Tabla 5).

En los casos con cáncer de mama la mortalidad fue 19,4%. En los casos con hiponatremia fue 58,8% y 12,8% en el grupo de pacientes con sodio normal ( $p<0,0001$ ) (Tabla 5). En cáncer de mama, el OR de mortalidad del grupo con hiponatremia fue 9,67 (IC 95% 3,13-29,87; Tabla 5).

### Discusión

En una población de pacientes hospitalizados con cáncer, la incidencia comunicada de natriuria menor a 130 mEq/l fue 3,7%<sup>(5)</sup> y 4%<sup>(21)</sup>. En 500 pacientes con cáncer bajo cuidados paliativos, en un estudio realiza-

do en el Hospital MD Anderson, la incidencia de hiponatremia fue 9%<sup>(22)</sup>. La incidencia de hiponatremia al ingreso en nuestro estudio fue 15,9%, mayor a la comunicada por otros investigadores. La diferencia en la incidencia podría deberse a que en nuestro estudio excluimos pacientes internados en forma programada (cirugía y/o quimioterapia programadas) en quienes se espera una menor frecuencia de trastornos hidroelectrolíticos que en las internaciones no programadas.

En nuestra serie, la incidencia de hiponatremia en cáncer de pulmón fue 9,2%; entre los casos de NSCLC fue 7,8% y, de los cuatro casos con SCLC, dos tuvieron hiponatremia. En el estudio de Stone y Lund, que incluyó pacientes ambulatorios e internados, la incidencia de hiponatremia en cáncer de pulmón fue 19,2%<sup>(23)</sup>, casi el doble de lo hallado en nuestra serie. Hansen y colaboradores, comunican una incidencia de hiponatremia de 1,6% en pacientes con NSCLC<sup>(24)</sup>.

Se acepta que el SCLC es responsable de hasta el 75% de los casos de SIADH en la población de pacientes con cáncer<sup>(25)</sup>. La escasa cantidad de pacientes con SCLC en nuestra serie impide analizar datos de este tipo de hiponatremia y es, probablemente, la causa de la baja incidencia de SIADH en nuestro estudio.

En nuestra serie, la incidencia de hiponatremia asociada a antidiuresis inapropiada fue 1,4% en la población total y representó el 11,5% de las hiponatremias. La incidencia de este tipo de hiponatremia en pacientes con cáncer se aproxima al 2% en estudios previos<sup>(26,27)</sup>.

En los casos de NSCLC de nuestra serie, la hiponatremia asociada a antidiuresis inapropiada se observó en el 2,6%, más alta que la incidencia del 0,7% comunicada en estos pacientes por Sorensen y colaboradores<sup>(28)</sup>.

En nuestro estudio, la incidencia de hiponatremia en cáncer de mama fue 14,4% (29,8% del total de hiponatremias). En el estudio de Berghmans y colaboradores, las hiponatremias en cáncer de mama fueron el 16% de las 106 hiponatremias estudiadas<sup>(5)</sup>.

En nuestra serie, no se observaron casos de hiponatremia por antidiuresis inapropiada en las pacientes con cáncer de mama. Este tipo de hiponatremia raramente se asocia a cáncer de mama, salvo que sea inducida por quimioterapia; sólo dos casos fueron publicados en pacientes vírgenes de tratamiento con enfermedad localizada<sup>(29,30)</sup> y un caso en enfermedad metastásica<sup>(31)</sup>.

En este estudio, se halló hiponatremia en el 24,2% de los casos de tumores gastrointestinales, que repre-

sentaron el 50,9% del total de las hiponatremias. En el estudio de Berghmans y col., 10,3% de las hiponatremias correspondieron a tumores gastrointestinales, sin comunicarse la incidencia de SIADH en estos tumores<sup>(5)</sup>.

En nuestra serie, la hiponatremia por antidiuresis inapropiada se presentó en 2 (1,6%) de los 120 casos de tumores gastrointestinales y representó el 6,8% de las hiponatremias. Los casos publicados de SIADH en tumores gastrointestinales son escasos en la literatura y se han asociado a cáncer de esófago, colon, gástrico y páncreas<sup>(28)</sup>.

Si bien la hiponatremia post quimioterapia con cisplatino y carboplatino se asocia a SIADH<sup>(13,32)</sup>, en nuestro estudio los pacientes con hiponatremia que habían recibido quimioterapia con cisplatino o carboplatino, tuvieron signos de toxicidad tubular renal.

Hacia fines de la década del 80 y principios de los años 90<sup>(33-36)</sup>, se comunicó que el cisplatino era capaz de inducir hiponatremia por pérdida renal de sodio sin insuficiencia renal, hecho ya aceptado por bibliografía más reciente<sup>(37,38)</sup>. Una revisión reciente de complicaciones hidroelectrolíticas en pacientes con cáncer reconoció al carboplatino como responsable de hiponatremia vinculada al síndrome de pérdida renal de sal<sup>(39)</sup>.

Entre los distintos tipos de hiponatremia hipotónica no hubo diferencias estadísticamente significativas. Si bien estos resultados son inesperados, la definición de hipo, iso o hipervolemia fue según los antecedentes clínicos y el examen físico. En el caso de la natriuria, en los casos de hipovolemia la mediana fue menor que en los casos de iso e hipervolémica, si bien el rango es amplio, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,0887$ ). Debido a que las hiponatremias hipovolémicas incluyen las pérdidas renales y extrarrenales de sodio se incluyeron en este grupo los casos de toxicidad tubular por carboplatino que tuvieron natriuresis más elevada que aquellos casos de hipovolemia por vómitos y diarrea.

En nuestro estudio se diagnosticaron 10 casos de hiponatremia isotónica. Ocho se observaron en tumores gastrointestinales y 2 en cáncer de pulmón.

En el estudio de Berghmans y colaboradores que incluyó pacientes con cáncer no se identificaron pacientes con hiponatremia isotónica<sup>(5)</sup>.

Elejalde afirma que las hiponatremias iso o hipertónicas en pacientes con cáncer se deben, como en la población general, al efecto osmótico de ciertos solutos, como la glucemia, los lípidos o proteínas de alto peso molecular. Por ello, agrupa a estas hiponatremias

isotónicas como pseudohiponatremias<sup>(32)</sup>.

En nuestro estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de glucemia, uremia y uricemia entre las hiponatremias iso e hipotónicas. No se determinaron lípidos en plasma. No se determinaron inmunoglobulinas plasmáticas, pero el tipo de tumores estudiados en esta serie, no son aquellos donde se esperaría encontrarlas.

En el estudio de Berghmans y colaboradores, la mortalidad general de los pacientes hospitalizados con cáncer fue 6,3%<sup>(5)</sup> y, en una serie que incluyó pacientes admitidos a la unidad de cuidados paliativos, la mortalidad global fue 25%<sup>(22)</sup>. En nuestra serie, la mortalidad hospitalaria fue 19,6%.

En pacientes con cáncer, internados para cuidados paliativos, la presencia de hiponatremia resultó una variable independiente asociada con mortalidad hospitalaria (OR 3,02, IC95% 1,76–5,17)<sup>(22)</sup>, al igual que en nuestra serie (OR 5,38 IC95% 2,92-9,92).

En el estudio de Waikar y colaboradores, la mortalidad hospitalaria de los pacientes con tumores metastásicos e hiponatremia al momento de la internación fue mayor (OR: 2,05; IC 95% 1,67-2,53) que en aquellos que ingresaron con sodio normal<sup>(40)</sup>.

En el estudio de Berghmans y colaboradores, la mortalidad de los pacientes con cáncer e hiponatremia fue 19,5%, tres veces mayor que la mortalidad de la población general<sup>(5)</sup>. En nuestra serie, la mortalidad de los pacientes con hiponatremia fue 47,3% y la de la población con sodio normal fue 14,3%.

En nuestra serie, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad de los tres grupos de hiponatremias hipotónicas (hipo, iso o hipervolémicas). La mortalidad de los pacientes con hiponatremia isotónica fue más alta que la mortalidad de los casos de hiponatremia hipotónica, pero sin alcanzar significación estadística.

Como conclusión, nuestro estudio confirma la importancia de la hiponatremia al ingreso como marcador de mal pronóstico en pacientes con cáncer.

## Bibliografía

- 1- Adrogue H, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-9.
- 2- Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen M, Nielsen O, Hansen S, Haugaard S. Mild hyponatremia carries poor prognosis in community subjects. *Am J Med* 2009; 122: 679-86.
- 3- Barcia R, Castiglia N, Villaverde M, et al. Hiponatremia como factor de riesgo de mortalidad en pacientes internados por neumonía aguda de la comunidad. *Medicina BsAs* 2006; 66: 505-11.
- 4- Zilberberg M, Exuzide A, Spalding J, et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Med* 2008; 8, 16. Disponible en

[www.biomedcentral.com/1471-2466/8/16](http://www.biomedcentral.com/1471-2466/8/16).

- 5- Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatremia in medical cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 8: 192-7.
- 6- Dhaliwal HS, Rohatiner A., Gregory W, Richards M, Johnson P, Welan C et al. Combination chemotherapy for intermediate and high grade non-Hodgkin lymphoma. *Br J Cancer* 1993; 68: 767-74.
- 7- Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1341-7.
- 8- Schwartz W, Bennett W, Curelop S, Bartter F. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probable resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-42.
- 9- Bartter F, Schwartz W. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790-806.
- 10- Tai P, Yu E, Jones K, Sadikov E, Mahmood S, Tonita J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53: 211-5.
- 11- Baylis P. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int Jour Biochem & Cell Biol* 2003; 35: 1495-9.
- 12- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-72.
- 13- Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 1996; 4: 341-50.
- 14- Mc Coullough PA., Duc P, Omland T, et al. B-Type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
- 15- Mc Lean A., Huang S, Nalos M, Tang B, Stewart D. The confounding affects of age, gender, serum creatinine and electrolyte concentrations on plasma B-Type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2611-18.
- 16- Mokart D, Sannini A, Brun JP, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Crit Care* 2007; 11: R37.
- 17- Burjonrappa S, Tong A, Xiao L, Johnson MM, Yusuf SW, Lenizan DJ. Cancer patients with markedly elevated B-type natriuretic peptide may not have volume overload. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 287-93.
- 18- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
- 19- Freeman GH, Halton JH. Note on exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Biometrika* 1951; 38: 141-9.
- 20- Lowry R. VassarStats: Web Site for Statistical Computation [Internet]; Vassar College, Poughkeepsie, NY, USA. [Citado en: Mayo 25, 2008]. Disponible en: <http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>.
- 21- Callahan MA, Do H, Caplan K, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 2009; 121: 186-91.
- 22- Elsayerm A, Mori N, Parsons H, et al. Predictors of inpatients mortality in an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2010; 18: 67-76.
- 23- Stone P, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Ann Oncology* 2007; 18: 971-6.
- 24- Hansen O, Sorensen P, Hansen K. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis. A retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010; 68: 111-4.
- 25- 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: 1061-5.
- 26- Glover DJ, Glick JH. Metabolic oncologic emergencies. *Ca Cancer J Clin* 1987; 37: 302-20.
- 27- Silverman P, Distelhort CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 1989; 16: 504-15.
- 28- Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238: 97-110.
- 29- Howard A, Laing R, Hussain F. Breast carcinoma presenting with inappropriate ADH secretion. *Eur J Cancer* 1993; 29: A233.
- 30- Gupta A, Sarasula S, Rao P. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a case of carcinoma of the breast. *JAPI* 1986;34: 441-2.
- 31- Andersen MK, Sorensen JB. Development of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone during progression of metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 1997; 36: 5345-7
- 32- Elejalde, JL. Urgencias metabólicas en el paciente oncológico. *Anales Sis San Navarra* 2004; 27(suppl 3): 53-62.
- 33- Hutchinson F, Perez E, Gandara D, Lawrence H, Kayten G. Renal salt-wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Int Med* 1988; 108: 21-5.
- 34- Mariette X, Paule B, Bennet P, Clerc D, Bisson M, Massias P. Cisplatin and hyponatremia. *Letter. Ann Int Med* 1988; 108: 770-1.
- 35- Orbo A, Simonsen E. Cisplatin-induced sodium and magnesium wastage. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1294.
- 36- el Washi A, Thieblemont C, Cottin V, Barbet N, Catinel G. Cisplatin-induced hyponatremia and renal sodium wasting. *Acta Oncol* 1995; 34: 264-5.
- 37- Cao L, Joshi P, Sumoza D. Renal salt-wasting syndrome in a patient with cisplatin-induced hyponatremia: case report. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 344-6.
- 38- Iyer A, Krasnow S, Dufourt R, Arcenas A. Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in a patient with small-cell lung cancer. *Clinic Lung Cancer* 2003; 5: 187-9.
- 39- Karprowicz R, Lloyd J. Electrolyte complication of malignancy. *Emerg Med Clin N Am* 2009; 27: 257-69.
- 40- Waikar S, Mount D, Curhan G. Mortality after hospitalization with mild, moderate and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122: 857-65.
- Transplant* 2003;18:2024-31.
- 53 Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR CystC) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:801-09.
- 54 Bakoush O, Grubb A, Rippe B. Inaccuracy of GFR predictions by plasma cystatin C in patients without kidney dysfunction and in advanced kidney disease. *Clin Nephrol* 2008;69:331-38.
- 55 Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and Beta2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218:499-03.
- 56 Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-01.
- 57 Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006;69:399-05.
- 58 Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40:1921-6.
- 59 Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J, Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:524-8
- 60 Jenkins MA, Brown DJ, Ierino FL, Ratnaike SI. Cystatin C for estimation of glomerular filtration rate in patients with spinal cord injury. *Ann Clin Biochem* 2003;40:364-8.
- 61 Bökenkamp A, Domanezki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:125-9.
- 62 Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger M, Akbari A, Althaus H, Jung K.  $\beta$ -trace protein, cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48:729-36.
- 63 Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, Scheen AJ, Krzesinski JM. Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa. *Nephron Clin Pract* 2008; 110:c158-c 63.
- 64 Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
- 65 Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976;51:875-8
- 66 Sjostrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65:111-24.
- 67 Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000;35:63-99
- 68 Knight E, Verhave J, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65:1416-21.
- 69 Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:346-49.
- 70 Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela S, Irjala K. Serum cystatin C in the aged: relationships with health status. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:36-43.
- 71 Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-83.
- 72 Stevens LA, Manzi J, Levey AS, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:21-35.
- 73 Greene T. Effect of Source Population on the Relationship of GFR Estimates with "True GFR". *Am Soc Nephrol.* 2006;17:142A.
- 74 Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Neph Hyper.* 2006;15:610-16.
- 75 Flodin M, Hansson L, Larsson A. Variations in assay protocol for the Dako cystatin C method may change patient results by 50% without changing the results for controls. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:1481-85.
- 76 Blirup-Jensen S, Grubb A, Lindström V, Schmidt C, Althaus H. Standardization of cystatin C: Development of primary and secondary reference preparations. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(Suppl. 241):67-70.
- 77 Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK Trial. *JAMA.* 2002;288:2421-31.

- 78 Lewis EJ, Kunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1456–62.
- 79 Klahr S, Levey A, Beck G, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877–84
- 80 Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the MDRD and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:763–73.
- 81 Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD, Zhang Y, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using Serum Cystatin C Alone and in Combination with Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3418 Individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008 March; 51(3): 395–06.
- 82 Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex equations. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:619–27
- 83 Grubb A. Replacing invasive with non-invasive methods for estimating renal function. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(Suppl.):S58.
- 84 Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chatelut E. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1299–06.
- 85 Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, Huang SM, Wang LN, Huang W, Wang M, Xu GB, Wang HY. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007;72:1535–42.
- 86 Tidman M, Sjöström P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154–60.
- 87 Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629–37.
- 88 Grubb A, Department of Clinical Chemistry, University Hospital, Lund, Sweden. [www.cgfr.se](http://www.cgfr.se)
- 89 Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2010; 70: 65–70.
- 90 Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049–60.
- 91 Shlipak M, Katz R, Sarnak M, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:237–46.
- 92 Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:497–05.
- 93 Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3728–3735.
- 94 Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease in the elderly -- How to assess risk? [Editorial]. *N Engl J Med.* 2005;352:2122–24.
- 95 Cockcroft DW, Gault MHT Prediction of creatinine clearance as an index of renal function. *Nephron.* 1976. 16: 31-41
- 96 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- 97 Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141:929-37
- 98 Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Modification of the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 2007;50:927–37.
- 99 Stevens LA, Coresh J, Feldman H, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2749-57
- 100 Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141 (12):929-37
- 101 Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. The Mayo clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects, *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (3): 813 - 18
- 102 Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007 Apr;53(4):766-72.
- 103 Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D et al. African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:744-53.
- 104 Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with Type I diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1051-60.
- 105 Nelson RG, Bennet PH, Berck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetic Renal Disease Study Group.* *N Engl J Med.* 1996; 335: 1636-42.
- 106 Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, Cifelli D, Cizman B, Daugirdas J, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Designs and Methods. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: S148-53

---

Recibido en su forma original: 16 de mayo de 2010

En su forma corregida : 27 de julio de 2010

Aceptación Final: 12 de agosto de 2010

Dr. Marcelo Zylberman

Instituto Alexander Fleming

Cráter 1180

C1426ANZ- Ciudad Autónoma de Buenos Aires – argentina

[mzylberman@alexanderfleming.org](mailto:mzylberman@alexanderfleming.org)