

Hiponatremia en oncología

N. Pérez Romano, E. Poch López de Briñas

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.

Nefrología Sup Ext 2011;2(6):61-6

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Sep.11149

RESUMEN

La hiponatremia es un trastorno electrolítico muy habitual en los pacientes oncológicos. Su incidencia es variable según las diversas series y se estima en un 3-5%. En la mayoría de casos es de origen multifactorial, y puede relacionarse de forma directa con el tumor primario, con las metástasis o, en ocasiones, se debe a efectos secundarios de los fármacos usados durante el tratamiento con quimioterapia, el control del dolor o iatrogénicos, como la hidratación excesiva para evitar la toxicidad, por ejemplo, en el síndrome de lisis tumoral, o la profilaxis con el uso de contraste en las múltiples pruebas de imagen, ya sean diagnósticas o de seguimiento, a las que son sometidos los pacientes. La secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) es la causa más común de hiponatremia en los pacientes oncológicos, y representa alrededor de un 30% de todas las causas. Las neoplasias cerebrales, ya sean por tumores primarios o por metástasis, pueden ser causa de SIADH, pero también de síndrome cerebral perdedor de sal (*cerebral salt wasting*, CSW) que puede presentarse como complicación posquirúrgica en estos pacientes. El CSW cursa con un cuadro clínico prácticamente indistinguible del SIADH, y por ello es muy importante la sospecha clínica, ya que el abordaje terapéutico es radicalmente diferente en ambos cuadros. La hiponatremia en los pacientes oncológicos tiene el triple de mortalidad si se compara con lo que sucede en los normonatremicos. No sólo se asocia con mayor mortalidad, sino que la hiponatremia también tendría un valor predictivo sobre la respuesta al tratamiento y/o la evolución del paciente, como sucede en otras etiologías como la cirrosis, la insuficiencia cardíaca o las infecciones. Estudios observacionales demuestran que la corrección de la hiponatremia en estos pacientes se puede asociar con una menor morbimortalidad.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 59 años con antecedente de alergia a la penicilina. Fumador de 30 cigarrillos al día desde los 15 años. Presentaba antecedentes de hipertensión arterial diagnosticada 10 años antes y en tratamiento con un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARAI). Cinco años antes se le detectó una insuficiencia renal crónica que fue atribuida a nefroangioesclerosis y que permaneció estable con cifras de creatinina plasmática de alrededor de 1,4 mg/dl (filtrado glomerular estimado de 55 ml/min/1,73 m²). Fue intervenido quirúrgicamente de fractura expuesta de tibia en 1995.

Fue trasladado a urgencias por un familiar por un cuadro clínico de malestar general, cefalea y náuseas de una semana de evolución. Refería una pérdida de peso de 6 kg en el último mes. A su llegada, la exploración física mostró un paciente en regular estado general, afebril y hemodinámicamente estable, aunque presentaba cifras elevadas de presión arterial (168/93 mmHg), sin edemas en las extremidades inferiores, con roncus dispersos en ambos campos pulmonares y sin otros hallazgos patológicos de interés. Se realizó una analítica sanguínea que mostró: creatinina 1,5 mg/dl, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) 30 mg/dl, Na 123 mmol/l, osmolalidad 268 mOsm/kg, K 4,3 mmol/l y ligera anemia

(Hto 32%), de carácter normocítica normocrómica. El equilibrio ácido-base, así como el resto de iones, fueron normales. El perfil hepático y lipídico y el proteinograma en sangre fueron normales. El sedimento de orina mostró 2-4 hematíes/campo y 10 leucocitos/campo y la bioquímica urinaria mostró una osmolalidad de 502 mOsm/kg, Na 63 mmol/l, K 45 mmol/l con proteinuria de 24 horas de 836 mg/dl. La radiografía mostraba una imagen nodular perihiliar izquierda con ensanchamiento mediastínico. Se decidió el ingreso para completar el estudio.

Ante la presencia de hiponatremia en un paciente normovolémico con sodio urinario mayor a 30 mmol/l, osmolaridad urinaria elevada y baja en plasma, debe realizarse el diagnóstico diferencial entre diversas entidades como síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), déficit de glucocorticoides e hipotiroidismo. Nuestro paciente tenía un perfil tiroideo normal y sin clínica que indicara la existencia de déficit de glucocorticoides. La presencia de un cuadro de deterioro general en un paciente fumador y de una imagen nodular orientó a la posibilidad de un proceso neoplásico en curso. Se realizó una tomografía computarizada (TC) torácica en la que se observó un nódulo de 3 cm en hilio, adenopatías mediastínicas y subcarinales bilaterales, con elevación de marcadores tumorales. La biopsia determinó que se trataba de un carcinoma de células pequeñas. Ante este hallazgo se orientó como una hiponatremia secundaria a un SIADH.

Correspondencia: Esteban Poch López de Briñas

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.

Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.

epoch@clinic.ub.es

Durante el ingreso se mantuvo restricción la hídrica estricta de 800 ml/día, junto con la administración de suplementos de ClNa oral (8 g/día) logrando a los dos días un Na plasmático de 132 mmol/l con mejoría de la clínica. Se inició tratamiento médico

con quimioterapia manteniendo la restricción hídrica y la ingesta elevada de sal. Después del segundo ciclo de quimioterapia, el Na plasmático fue de 140 mmol/l, que se mantuvo estable después de liberalizar parcialmente la ingesta de agua y sal.

CONCEPTOS CLAVE

1. El paciente oncológico puede sufrir múltiples trastornos electrolíticos como hiperfosforemia, hiperpotasemia o hiponatremia.
2. La hiponatremia puede ser de diversas etiologías, entre ellas las secundarias al tratamiento quimioterápico, pérdidas digestivas o secreción inadecuada de hormona antidiurética.
3. Los niveles bajos de sodio están asociados a mayor morbimortalidad en los pacientes con cáncer.
4. Estudios retrospectivos indican que la corrección de la hiponatremia en estos pacientes aumenta la supervivencia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas son, tras las cardiovasculares, la principal causa de mortalidad en la mayoría de los países. El paciente oncológico es complejo y hay que valorar múltiples aspectos relacionados con los efectos producidos directamente por su enfermedad como los secundarios relacionados con el tratamiento médico. Los trastornos electrolíticos como la hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia pueden presentarse en cualquier momento a lo largo de toda la enfermedad¹. En este artículo trataremos algunos de los aspectos relevantes asociados con la hiponatremia en estos pacientes.

La hiponatremia es un trastorno electrolítico muy habitual en los pacientes oncológicos. Su incidencia es variable según las diversas series y se estima en un 3-5%. Un estudio prospectivo realizado durante 11 meses en Bélgica sobre 106 pacientes oncológicos hospitalizados mostró una incidencia de hiponatremia (<130 mmol/l) del 3,7%².

TIPOS DE HIPONATREMIA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

La hiponatremia en estos pacientes es en la mayoría de casos multifactorial, y puede relacionarse de forma directa con el tumor primario o con las metástasis, o en ocasiones se debe a efectos secundarios de los fármacos usados durante el tratamiento con quimioterapia, al control del dolor o a efectos iatrogénicos, como la hidratación excesiva para evitar la toxicidad, por ejemplo, del síndrome de lisis tumoral, o la profilaxis del uso de contraste en las múltiples pruebas de imagen, ya sean diagnósticas o de seguimiento a las que son sometidos. La tabla 1 muestra un resumen de los factores que favorecen desarrollo de hiponatremia en los pacientes oncológicos³.

El diagnóstico etiológico de la hiponatremia en los pacientes con cáncer debe realizarse de forma similar al del paciente no oncológico. Una exhaustiva historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio son básicas. Una vez que se descartan causas de pseudohiponatremia y nos encontremos ante un caso de hiponatremia *vera* es indispensable la valoración del estado de hidratación del paciente clasificándolo como hipovolémico, hipervolémico o normovolémico.

La presencia de natremia baja con *volumen extracelular aumentado* clásicamente encuadra a la cirrosis hepática, a la insuficiencia cardíaca y al síndrome nefrótico. La enfermedad oncológica hepática puede deberse a tumores primarios o metástasis o a toxicidad farmacológica, favoreciendo estados de hipervolemia como las ascitis refractarias o la enfermedad venooclusiva. El corazón tiene una muy baja incidencia de tumores primarios y de metástasis, aunque sí podemos observar cardiotoxicidad secundaria al empleo de fármacos antineoplásicos como la adriamicina. También la afección por depósito amiloide, presente sobre todo en algunas neoplasias hematológicas, condiciona la calidad de vida y la supervivencia en estos pacientes.

La *hipovolemia* producida por pérdidas gastrointestinales asociadas con la toxicidad farmacológica o con la acción directa tumoral, incluso la baja ingesta, son un estímulo potente para la ADH en los barorreceptores ubicados en el ventrículo izquierdo y en las venas pulmonares. En este caso, la ADH actúa sobre los receptores V1 localizados en los vasos y produce vasoconstricción para optimizar la volemia efectiva. En el riñón, la ADH actúa sobre los receptores V2 localizados en el túbulo colector y causa la activación intracelular de adenilciclase que aumenta la producción de adenosín monofosfato ciclase relacionado con la localización de las AQP2 en la membrana apical del túbulo, que son responsables de la permeabilidad al agua libre, reduciendo su excreción y disminuyendo la osmolaridad del plasma.

Tabla 1. Factores de riesgo de hiponatremia en los pacientes oncológicos

Ciclofosfamida
Cisplatino
Vincristina
Vinblastina
Melfalán
Mórficos y derivados
Inmunomoduladores (interferón, interleukina-2, levamisole)
Náuseas-vómitos
Hidratación excesiva
Depleción por pérdidas
Dolor-estrés

La hiponatremia relacionada con la hipovolemia se caracteriza por la presencia de un Na urinario bajo (<10 mmol/l). Con menor frecuencia la hiponatremia puede asociarse con una insuficiencia suprarrenal primaria por metástasis o infiltración local frecuente en algunas neoplasias como los linfomas; ésta se asocia con niveles bajos de aldosterona, hiperpotasemia, acidosis metabólica y pérdida de sodio urinario con depleción de volumen. Si la afección es secundaria a la implicación del hipotálamo puede producirse un déficit de glucocorticoides con conservación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

En los pacientes *euvolémicos*, la causa más probable de hiponatremia es la secreción inadecuada de ADH (SIADH), que es la causa más común de hiponatremia en los pacientes oncológicos, y que representa alrededor de un 30% de todas las causas, como se detalla en otro artículo de esta monografía. El diagnóstico se realiza ante un paciente con hiponatremia hipoosmolar y osmolaridad en orina >100 mOsm/kg, euvolemia clínica y en quien no haya afección renal, suprarrenal ni tiroidea. El SIADH puede ser el resultado de la producción ectópica de ADH por parte del tumor, por afección neurológica, asociada al tratamiento médico o en respuesta a estímulos potentes y frecuentes en estos pacientes como son las náuseas, el dolor o el estrés⁴. Los tumores que se asocian más frecuentemente con el SIADH se resumen en la tabla 2³. Se describió por primera vez en 1957 en dos pacientes con carcinoma de células pequeñas que sufrían hiponatremia grave⁵. Más recientemente se han descrito casos de hiponatremia relacionada con la producción ectópica de péptido natriurético auricular (ANP) sin evidencia de aumento de ADH en pacientes en tumores pulmonares de células pequeñas^{6,7}.

Las neoplasias cerebrales, ya sea por tumores primarios o por metástasis, pueden ser causa de SIADH, pero también de síndrome cerebral perdedor de sal (*cerebral salt wasting*, CSW) que puede presentarse como complicación posquirúrgica de los mismos. En la actualidad parece más adecuado nombrar este síndrome como pérdida renal de sodio (*renal salt wasting*, RSW), ya que se ha demostrado, en primer lugar, que puede

asociarse a patología no cerebral y, en segundo lugar, porque la fisiopatología del síndrome corresponde a una disfunción del túbulo proximal del riñón que comporta una natriuresis excesiva. El RSW o CSW cursa con un cuadro clínico prácticamente indistinguible del SIADH, con hiponatremia, hipoosmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria alta y natriuresis excesiva que conduce a la depleción de volumen. Aunque ambos casos se presentan inicialmente como una hiponatremia euvolémica, a medida que progresa el CSW/RSW se produce depleción de volumen que podría orientar la etiología y el tratamiento. Aunque ambos síndromes cursan con hipouricemia, con aumento de la fracción de excreción de ácido úrico, estos trastornos persisten después de la corrección de la hiponatremia en el CSW/RSW. Otros datos que pueden ir a favor de éste son la actividad de renina plasmática y de aldosterona no suprimidas o elevadas, el ANP o el BNP bajos, como reflejo de la depleción de volumen, y un aumento de la fracción de excreción de fosfatos mayor al 20%, como reflejo de la disfunción del túbulo proximal⁸.

Hiponatremia y tratamiento antineoplásico

El tratamiento del paciente con cáncer ha de abarcar un amplio campo de acción. Se incluyen los agentes utilizados en la quimioterapia que pueden producir variados y en ocasiones graves efectos secundarios. En cuanto a la producción de hiponatremia, pueden estar asociados bien a SIADH, como los alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina), los agentes alquilantes (ciclofosfamida⁹ y melfalán) o bien a nefrotoxicidad con daño tubular, como ocurre con los compuestos de platino (cisplatino, carboplatino¹⁰). Los fármacos asociados con el tratamiento del dolor (morfina y derivados o los antiinflamatorios no esteroideos) o al síndrome depresivo habitual en estos pacientes (inhibidores de recaptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos) también pueden ser causa de hiponatremia¹¹. La inmunosupresión producida por la terapia antineoplásica hace que los pacientes con cáncer sean blanco de infecciones, las cuales en muchas ocasiones son la causa de muerte y no la

Tabla 2. Tipos de cáncer asociados con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Pulmón (microcítico)
Cerebro (primarios y metástasis)
Cabeza y cuello
Hematológicos (linfoma de Hodgkin, no hodgkiniano, mieloma múltiple)
Melanoma
Gastrointestinales (esófago, gástrico, páncreas, duodeno, colon)
Ginecológicos, prostáticos, vejiga
Tiroides
Otros: timomas, sarcomas, mesotelioma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma olfatorio

neoplasia en sí misma. La neumonía por *Legionella*, la tuberculosis, las meningitis víricas, bacterianas o incluso parasitarias, etc., son algunas de las que se asocian con concentraciones de sodio plasmático por debajo de los valores de referencia. En este caso, una vez descartadas otras causas de hiponatremia el tratamiento de elección es el de la infección, lo que supondría una mejoría de los niveles de sodio plasmático.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son similares a las del resto de la población y son importantes no sólo las cifras de sodio sino también el tiempo en el que la hiponatremia se produce. La presentación clínica asintomática o con afección leve-moderada como pueden ser cefaleas, náuseas, astenia, incluso cuadros más larvados como deterioro cognitivo, o el aumento riesgo de fracturas en la población geriátrica es lo más habitual. Los casos graves en general se producen con natremias inferiores a 115-120 mmol/l y en especial cuando se producen de forma aguda (menos de 48 horas) presentan clínica neurológica variada como letargia, convulsiones, alucinaciones, cuadros psicóticos o coma, así como edema pulmonar de origen no cardiogénico y riesgo de muerte si el paciente no recibe tratamiento médico inmediato¹². En los pacientes oncológicos a veces es difícil discernir entre los síntomas generales debidos a la neoplasia (astenia, náuseas) y los debidos a la hiponatremia. Por ello es importante monitorizar la respuesta clínica a la corrección de la hiponatremia en estos pacientes.

Consecuencias de la hiponatremia en el paciente oncológico

En un estudio prospectivo realizado en población oncológica hospitalizada, con un total de 106 pacientes afectados de cáncer de pulmón, de mama, de cuello, gastrointestinal o hematológicos con un seguimiento de 11 meses, se observó que las causas más frecuentes de hiponatremia (Na plasmático <130 mmol/l) fueron el SIADH (30%), seguido de la depleción de volumen (28%). Otras causas fueron el uso de diuréticos o la hipovolemia. En este estudio los pacientes con hiponatremia presentaron una mortalidad del 19,5% mientras que era del 6,3% en los que tenían un sodio plasmático normal².

No sólo se asocia a mayor mortalidad, sino que la hiponatremia también tendría un valor predictivo sobre la respuesta al tratamiento y/o evolución del paciente, como ocurre en otras etiologías como la cirrosis, la insuficiencia cardíaca, las infecciones, etc. Así, en un estudio realizado en 110 pacientes mayores de 15 años afectados de linfoma no hodgkiniano, se demostró que de los 30 pacientes con un sodio <137 mmol/l, sólo cinco (17%) tuvieron remisión después de la quimioterapia en comparación con el 81% (65 de 80) de los pacientes con un sodio mayor o igual a 137 mmol/l¹³.

En un estudio retrospectivo realizado en Japón, que incluyó a 50 pacientes con neoplasia gástrica avanzada en tratamiento con 5-fluorouracilo y cisplatino, se evidenció que la hiponatremia, sobre todo con cifras <125 mmol/l después del inicio de la quimioterapia, se produjo en el 20% de los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento, con un nadir en el día 8 (intervalo de 2 a 14 días), y se asociaba con mayor toxicidad farmacológica hematológica (leucopenia y trombocitopenia) y con una peor respuesta clínica¹⁴.

La importancia de la corrección de la hiponatremia asociada al cáncer se destaca en un estudio reciente que analizaba de forma retrospectiva a 453 pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas durante los años 1995-2005. Estos pacientes recibieron tratamiento quimioterápico de seis ciclos con carboplatino y etopósido. La natremia al inicio fue >136 mmol/l en el 56% de los pacientes, <125 mmol/l en 47 (11%) y entre 126 y 135 mmol/l en 151 (33%). La media de supervivencia fue de 11,2 meses en los pacientes con natremias normales y de 7,1 meses en los que presentaban hiponatremia (figura 1). Otros factores pronósticos independientes de mortalidad en este grupo fueron los niveles bajos de albúmina y la edad. También mostraban peor pronóstico relacionado con más recidivas o más ciclos de quimioterapia los pacientes con hiponatremia, sobre todo si persistían dentro de los dos primeros ciclos de quimioterapia (figura 2)¹⁵.

Estos datos se apoyan en un estudio reciente que analiza el valor predictivo de la hiponatremia en una cohorte de 120 pacientes afectados de carcinoma renal avanzado. Un 20% presentaban valores por debajo de 136 mmol/l. Se evidenció una mayor supervivencia en el grupo con sodio normal al inicio del tratamiento, con una media de 18,6 meses mientras que ésta

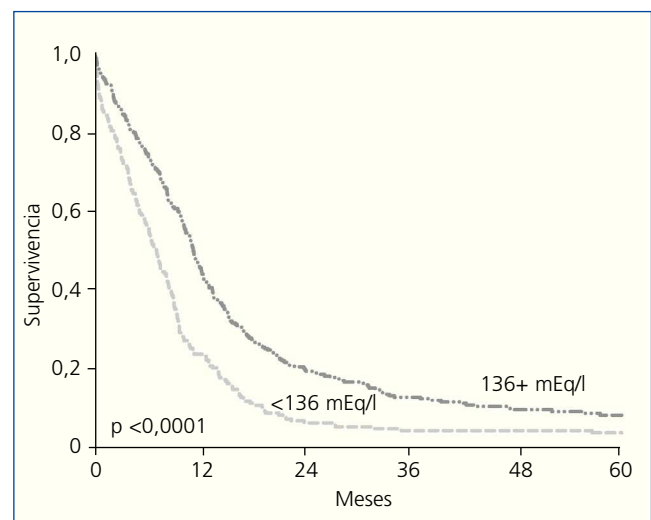


Figura 1. Supervivencia bruta en una serie retrospectiva de 453 pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas de acuerdo con el valor inicial de Na plasmático¹⁵.

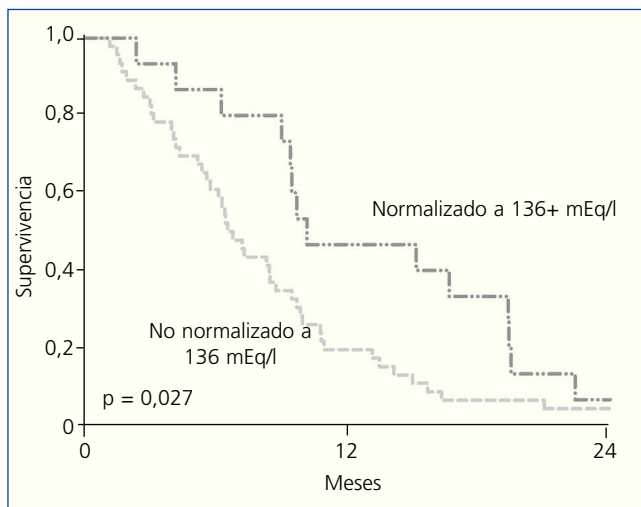


Figura 2. Supervivencia bruta de los 61 pacientes evaluables con carcinoma de células pequeñas con Na plasmático inicial <130 mmol/l que recibieron dos o más ciclos de quimioterapia¹⁵.

fue de sólo 5,5 meses en el grupo que presentaba hiponatremia. Los pacientes hiponatémicos presentaron, además, un menor intervalo libre de metástasis, más metástasis óseas, peor estado general o peores parámetros analíticos como albúmina o lactato deshidrogenasa (LDH). Este estudio apoya la posibilidad de usar la hiponatremia como factor predictivo independiente; ésta fue estadísticamente significativa en esta cohorte de pacientes, aunque faltan estudios más amplios que avalen estos resultados¹⁶.

Tratamiento de la hiponatremia asociada con el cáncer

El tratamiento de la hiponatremia relacionada con el cáncer debe iniciarse una vez determinada su etiología de base. En el caso del SIADH, el tratamiento de elección es el de la enfermedad neoplásica. En un estudio realizado en 350 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), 40 de ellos (11%) presentaban niveles de sodio inferiores a 130 mmol/l atribuibles a SIADH. El 80% de los pacientes presentaban natremias normales después de tres semanas de tratamiento con quimioterapia¹⁷.

La hiponatremia grave sintomática se debe tratar igual que en los pacientes no oncológicos, como se detalla en el artículo correspondiente de la monografía.

En los casos menos sintomáticos, asociados al SIADH, se debe realizar restricción hídrica, junto con aumento de la ingesta de sal (en forma de cápsulas o comprimidos), así como una ingesta rica en proteínas. La efectividad de estas medidas es variable tanto en la magnitud del efecto (corrección total o parcial de la

hiponatremia), como en el tiempo que se tarda en lograr un nivel de sodio plasmático aceptable (alargamiento de la estancia hospitalaria, retrasos en la aplicación de quimioterapia). El uso de demeclociclina (no disponible en España), urea (mala tolerancia por parte del paciente por la mala palatabilidad) y el litio (desaconsejado por su efecto no predecible y potencial toxicidad) no ha logrado una aceptación general por parte de los clínicos¹⁸.

En la actualidad, los antagonistas de receptores de ADH son otra opción al tratamiento de la hiponatremia producida por SIADH. Los antagonistas específicos V2 son, por ejemplo, el tolvaptán y los que poseen efecto dual (V1-V2), como el conivaptán. Su mecanismo acción permite la excreción de agua libre, mejorando cifras de natremia de forma consistente, efectiva y segura en comparación con el placebo, como se ha demostrado en diversos ensayos clínicos (revisados en otro artículo de la monografía). No obstante, el uso de antagonistas de los receptores del receptor V2 de la vasopresina no ha demostrado hasta ahora una reducción en la mortalidad de estos pacientes (aunque no se ha evaluado de forma independiente en pacientes oncológicos)¹⁸.

Aunque diversos estudios observacionales han relacionado la hiponatremia con la mortalidad o la falta de respuesta a la quimioterapia en pacientes oncológicos, la evidencia de que su corrección mejora el pronóstico vital es todavía relativamente débil (estudios observacionales y retrospectivos). No obstante, la experiencia clínica demuestra que la corrección de la hiponatremia mejora la sintomatología del paciente y la calidad de vida. Son necesarios estudios prospectivos que avalen la necesidad de corregir en lo posible la hiponatremia en estos pacientes para la mejora de su morbimortalidad y calidad de vida.

En los casos de depleción de volumen se repondrá el mismo con suero salino isotónico y en cuando exista un estado hipervolémico deberá realizarse restricción hídrica.

En cuanto a la prevención, es importante evitar el uso o la combinación de fármacos inductores de hiponatremia.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes oncológicos pueden sufrir hiponatremia asociada a la neoplasia en sí misma, a la quimioterapia, en respuesta a estímulos como dolor o náuseas, o como consecuencia de complicaciones (infección, pérdida de volumen).
2. Dado el aumento de mortalidad o menos respuesta al tratamiento, en los pacientes con natremias bajas son muy importantes el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.
3. Se debe evitar la combinación de fármacos con capacidad demostrada de inducir hiponatremia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. *Semin Nephrol* 2010;30:534-47.
2. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000;8:192-7.
3. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15:1341-7.
4. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995;238:97-110.
5. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529-34.
6. Johnson BE, Damodaran A, Rushin J, Gross A, Le PT, Chen HC, et al. Ectopic production and processing of atrial natriuretic peptide in a small cell lung carcinoma cell line and tumor from a patient with hyponatremia. *Cancer* 1997;79:35-44.
7. Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG, Bliss DP, Jr., Brennan J, Le PT, et al. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. *Cancer Res* 1993;53:67-74.
8. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* 2009;76:934-8.
9. Bruining DM, Van Roon EN, De Graaf H, Hoogendoorn M. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatraemia. *Neth J Med* 2011;69:192-5.
10. 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.
11. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 1996;4:341-50.
12. Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res* 2007;5:228-37.
13. Dhaliwal HS, Rohatiner AZ, Gregory W, Richards MA, Johnson PW, Whelan JS, et al. Combination chemotherapy for intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1993;68:767-74.
14. Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, Muto M, Shinkai T, Yoshida S. Retrospective study of hyponatremia in gastric cancer patients treated with a combination chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin: a possible warning sign of severe hematological toxicities? *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:382-7.
15. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. 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.
16. Jeppesen AN, Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Von der Maase H. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2010;102:867-72.
17. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1191-8.
18. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:493-8.