



# medicina *intensiva*

<http://www.medintensiva.org/>



## CARTA AL EDITOR

### Hiperamonemia inexplicada en pacientes oncológicos críticos: una complicación emergente del tratamiento con gemcitabina-cisplatino

#### Unexplained hyperammonemia in critically ill oncological patients: An emerging complication of gemcitabine-cisplatin therapy

Sr. Editor,

La encefalopatía hiperamonémica idiopática se caracteriza por una alteración del nivel de consciencia asociado a niveles elevados de amonio en sangre sin una causa identificable, que con frecuencia deriva en coma y asocia una alta mortalidad<sup>1</sup>.

El tratamiento combinado con gemcitabina y cisplatino es ampliamente utilizado en tumores sólidos avanzados, en particular en cáncer de vejiga, pulmón no microcítico, mesotelioma pleural y tumores de la vía biliar, entre ellos el colangiocarcinoma. Esta combinación ha demostrado eficacia en términos de respuesta tumoral y supervivencia, con un perfil de toxicidad generalmente predecible<sup>2</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen mielosupresión, náuseas, vómitos y toxicidad renal o hematológica. Sin embargo, la encefalopatía hiperamonémica no se contempla entre sus efectos adversos comunes, lo que puede retrasar su diagnóstico<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de un paciente con colangiocarcinoma en tratamiento con gemcitabina (995 mg) y cisplatino (30 mg), que desarrolló un cuadro de encefalopatía hiperamonémica severa 14 días después del tercer ciclo de quimioterapia. Acudió a consulta de Oncología por desorientación, lenguaje incoherente y progresiva alteración del nivel de conciencia. En las horas posteriores el paciente evolucionó a situación de coma. La analítica reveló una amonemia de 240  $\mu\text{mol/l}$  (VN < 75), con función hepática, renal y electrolítica dentro de la normalidad. Se descartaron causas infecciosas mediante cultivos y serologías, estructurales mediante pruebas de neuroimagen y metabólicas alternativas. El paciente fue ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde precisó intubación orotraqueal y ventilación mecánica por alteración grave del nivel de consciencia. Se instauró tratamiento con lactulosa por sonda

nasogástrica, rifaximina y soporte intensivo. La evolución fue favorable, con mejoría neurológica progresiva paralela al descenso de los niveles de amonio, que se normalizaron al tercer día. No se identificaron fármacos o suplementos hepatotóxicos concomitantes. En ausencia de otras causas, se consideró como diagnóstico más probable una encefalopatía hiperamonémica secundaria al tratamiento con gemcitabina o cisplatino. La evolución favorable, sin otra causa demostrable, apoyó esta hipótesis.

Si bien es una entidad rara, la asociación entre hiperamonemia y tratamiento con gemcitabina ya ha sido documentada en la literatura médica reciente. Verker et al. describen un caso similar en 2022 en un paciente con colangiocarcinoma tratado con el mismo esquema, donde plantearon como hipótesis una toxicidad mitocondrial con disfunción del ciclo de la urea<sup>4</sup>. Asimismo, Peng et al. (2024) reportan un caso de encefalopatía hiperamonémica tras gemcitabina, en ausencia de hepatopatía. En ambos casos, al igual que en el nuestro, el cisplatino podría tener un papel coadyuvante, ya que su toxicidad renal subclínica puede dificultar la excreción de amonio o potenciar los efectos neurometabólicos de la gemcitabina<sup>5</sup>. Además, se ha propuesto que el cisplatino puede alterar el microbiota intestinal y aumentar la producción bacteriana de amonio, favoreciendo la disbiosis intestinal como posible vía contributiva<sup>6</sup>. Aunque el papel individual de cada fármaco no está claramente establecido, la recurrencia del cuadro en contextos similares sugiere un efecto sinérgico<sup>7</sup>. Ogata et al. (2017) publicaron un caso con oxaliplatino y gemcitabina, lo que refuerza la hipótesis de toxicidad cruzada entre agentes alquilantes y antimetabolitos<sup>8</sup>. En la [tabla 1](#) se recogen los datos de los casos publicados en la literatura que relacionan el tratamiento con gemcitabina-cisplatino y la encefalopatía hiperamonémica idiopática. Estos hallazgos, aunque infrecuentes, apuntan a una entidad posiblemente infradiagnosticada.

En pacientes oncológicos, el deterioro del nivel de consciencia se atribuye con frecuencia a progresión tumoral, infección, fármacos psicótrópicos o alteraciones iónicas. Este caso destaca la necesidad de tener un alto índice de sospecha ante alteraciones del nivel de conciencia en pacientes oncológicos, incluso en ausencia de factores de riesgo hepáticos.

La evidencia existente en nuestro entorno sobre el perfil clínico de los pacientes ingresados en UCI, su situación inicial, evolución intrahospitalaria y desenlaces como la mortalidad es aún escasa<sup>9</sup>. Destaca el trabajo de Olaechea

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2025.502270>

0210-5691/© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cómo citar este artículo: P. Escudero-Acha, M. Arroyo Diez, A. Abajo Miranda et al., Hiperamonemia inexplicada en pacientes oncológicos críticos: una complicación emergente del tratamiento con gemcitabina-cisplatino, Medicina Intensiva, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2025.502270>

**Tabla 1** Casos publicados en la literatura de encefalopatía hiperamonémica idiopática en relación con tratamiento con gemcitabina

Características	Caso 1: Ogata et al. (2017)	Caso 2: Verkerk et al. (2022)	Caso 3: Peng et al. (2024)	Caso 4: Escudero et al. (2025)
Tipo de tumor	Adenocarcinoma pancreático	Colangiocarcinoma	Colangiocarcinoma	Colangiocarcinoma
Esquema de quimioterapia	Gemcitabina + oxaliplatino	Gemcitabina + cisplatino	Gemcitabina	Gemcitabina + cisplatino
Tiempo hasta aparición de síntomas	2 días	No especificado	Coincide con la administración de gemcitabina	15 días
Síntomas clínicos	Letargo y coma	Encefalopatía sin focalidad neurológica	Alteración del nivel de consciencia	Encefalopatía grado IV
Niveles de amonio	Elevado, 202 µg/dl	Elevado, > 100 µg/dl	Elevado, 153 µg/dl	Elevado, 245 µg/dl
Función hepática	Normal AST 101, ALT 69	Normal	Normal	Normal
Tratamiento aplicado	Aminoácidos de cadena ramificada	Lactulosa, suspensión de quimioterapia	Lactulosa, suspensión de quimioterapia	Lactulosa, rifaximina
Evolución clínica	Mejora tras tratamiento	Mejora tras tratamiento	Mejora tras tratamiento	Mejora tras tratamiento

et al. llevado a cabo a través del registro ONCOENVIN, que muestra que el coma es la complicación de la neoplasia que motiva el ingreso en UCI en el 4,5% de los pacientes<sup>10</sup>. Por tanto, parece razonable considerar la monitorización de niveles de amonio en pacientes que desarrollen síntomas neurológicos tras tratamiento con gemcitabina y cisplatino, y es aconsejable reevaluar la continuación del tratamiento si se confirma esta toxicidad. Es fundamental recordar que el pronóstico de los pacientes oncológicos críticos ha mejorado notablemente en la última década, gracias a la integración de equipos multidisciplinares, la optimización del soporte de órganos y la identificación precoz de complicaciones<sup>11</sup>.

Futuros estudios deberían evaluar la prevalencia real de esta complicación y los posibles factores predisponentes. Mientras tanto, la difusión de estos casos puede ayudar a generar conciencia sobre una toxicidad potencialmente reversible, pero aún infradiagnosticada.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Contribución de los autores

El trabajo de revisión se ha realizado de la siguiente manera; 2 autores realizaron la revisión de los casos clínicos, otros 2 autores se encargaron de la búsqueda y revisión de la literatura sobre la gemcitabina y sus efectos adversos. Los 2 autores restantes redactaron y dieron forma final a la carta científica. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Uso de inteligencia artificial

No se ha utilizado inteligencia artificial en ninguna fase del proceso de elaboración del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Mitchell RB, Wagner JE, Karp JE, Watson AJ, Brusilow SW, Przepiorka D, et al. Syndrome of idiopathic hyperammonemia after high-dose chemotherapy: review of nine cases. *The American Journal of Medicine*. 1988;85:662–7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(88\)80239-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(88)80239-0).
2. Kroep JR, Peters GJ, van Moorsel CJ, Catik A, Vermorken JB, Pinedo HM, et al. Gemcitabine-cisplatin: A schedule finding study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 1999;10:1503–10, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1008339425708>.
3. Park JO, Oh DY, Hsu C, Chen JS, Chen LT, Orlando M, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced biliary tract cancer: A systematic review. *Cancer Research and Treatment*. 2015;47:343–61, <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2014.308>.
4. Verkerk K, Otten HM, Huitema ADR. Idiopathic hyperammonemic encephalopathy secondary to gemcitabine-cisplatin treatment. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2022;90:417–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-022-04476-6>.
5. Thompson LE, Ghimire A, Wen X, Kim C, Choza J, Doherty CL, et al. A pharmacokinetic/toxicodynamic model of cisplatin nephrotoxicity using the kidney injury molecule-1 biomarker. *Journal of Pharmacology & Clinical Toxicology*. 2024;12:1184, <http://dx.doi.org/10.47739/pharmacology1184>.

6. Sun J, Song S, Liu J, Chen F, Li X, Wu G. Gut microbiota as a new target for anticancer therapy: From mechanism to means of regulation. *NPJ Biofilms and Microbiomes*. 2025;11:43, <http://dx.doi.org/10.1038/s41522-025-00678-x>.
  7. Peng T-R, Wu T-W, Chen H-F, Kao W-Y, Chan C-H. Gemcitabine associated hyperammonemia in a patient with cholangiocarcinoma. *American Journal of Therapeutics*. 2024;31:e439–40, <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000001653>.
  8. Ogata T, Satake H, Ogata M, Hatachi Y, Yasui H. Oxaliplatin-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with metastatic pancreatic cancer: A case report. *Case Reports in Oncology*. 2017;10:885–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000481398>.
  9. Cabrera Losada A, Correa Oviedo MA, Herrera Villazón VC, Gil-Tamayo S, Molina CF, Gimenez-Esparza Vich C. Towards better mortality prediction in cancer patients in the ICU: A comparative analysis of prognostic scales: Systematic literature review. *Medicina Intensiva*. 2024;48:e30–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2024.07.009>.
  10. Olaechea Astigarraga PM, Álvarez Lerma F, Beato Zambrano C, Gimeno Costa R, Gordo Vidal F, Durá Navarro R, et al., ENVIN-HELICS Study Group, & List of supervisors and units participating in the ONCOENVIN study, ordered by number of patients contributed to the epidemiological study. Epidemiology and prognosis of patients with a history of cancer admitted to intensive care. A multicenter observational study. *Medicina Intensiva*. 2021;45:332–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2021.05.003>.
  11. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:1366–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z>.
- Patricia Escudero-Acha\*, Marta Arroyo Díez, Alfredo Abajo Miranda, Junkal Martínez Elizalde, Lourdes Fisac Cuadrado y José Antonio Fernández Ratero
- Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [patricia.escudero.acha@gmail.com](mailto:patricia.escudero.acha@gmail.com) (P. Escudero-Acha).