



## Trabajo Original

### Efectividad de la administración de un complemento dietético (urea oral) para el tratamiento de la hiponatremia en el SIADH

#### *Effectiveness of the administration of a dietary supplement (oral urea) for the treatment of hyponatremia in SIADH*

Ángel Martínez González<sup>1</sup>, Manuella González Nunes<sup>1</sup>, Luis Llópiz Castedo<sup>2</sup>, Pedro Rodeiro Escobar<sup>2</sup>, Joana Isabel Silva Sousa<sup>3</sup>, Julia Rodríguez Pulian<sup>3</sup>, Camila Sieiro Peña<sup>3</sup>, Thalia Chantal Rodríguez Castiñeira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Montecelo. Pontevedra. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Área Sanitaria de Vigo. Vigo, Pontevedra.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Área Sanitaria Pontevedra e O Salnés. Pontevedra

### Resumen

**Antecedentes y objetivos:** la causa más frecuente de hiponatremia en el ámbito hospitalario es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Este estudio compara la eficacia y la seguridad de la urea frente a la restricción hídrica en el tratamiento de la hiponatremia causada por SIADH.

**Material y métodos:** se realizó un estudio observacional de cohortes en 212 pacientes con hiponatremia ( $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/L}$ ) por SIADH en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra entre enero de 2015 y mayo de 2022. De estos, 112 recibieron urea (15 g/día) y 100 fueron tratados con restricción hídrica (1 litro/día). El objetivo principal fue normalizar los niveles de sodio ( $\text{Na} \geq 135 \text{ mmol/L}$ ).

**Resultados:** la urea fue significativamente más eficaz que la restricción hídrica. Los niveles de sodio aumentaron de 126,35 a 133,9 mmol/L con la urea, frente a un incremento de 126,44 a 130,5 mmol/L con la restricción hídrica ( $p < 0,001$ ). La normalización del sodio se logró de promedio en 6 días con la urea frente a 8 días con la restricción hídrica ( $p = 0,04$ ). Al alta, el 59,8 % de los pacientes tratados con urea alcanzaron niveles normales de sodio, en comparación con el 42 % del grupo tratado con restricción hídrica ( $p = 0,007$ ). La mortalidad a 60 días fue menor en el grupo de la urea (16,1 %) que en el grupo de la restricción hídrica (32,8 %) ( $p < 0,007$ ).

**Conclusión:** la urea es más eficaz que la restricción hídrica para normalizar los niveles de sodio, con un mejor perfil de seguridad y menor mortalidad a 60 días.

#### Palabras clave:

SIADH. Hiponatremia.  
Urea. Restricción hídrica.  
Euvolemia.

Recibido: 07/09/2024 • Aceptado: 01/10/2024

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Martínez González Á, González Nunes M, Llópiz Castedo L, Rodeiro Escobar P, Silva Sousa JI, Rodríguez Pulian J, Sieiro Peña C, Rodríguez Castiñeira TC. Efectividad de la administración de un complemento dietético (urea oral) para el tratamiento de la hiponatremia en el SIADH. *Nutr Hosp* 2025;42(2):349-355  
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05516>

#### Correspondencia:

Ángel Martínez González. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Montecelo. C/ Mourente, s/n. 36472 Pontevedra  
e-mail: [angelm88@hotmail.com](mailto:angelm88@hotmail.com)

## Abstract

**Background and objectives:** the most common cause of hyponatraemia in hospital settings is the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). This study compares the efficacy and safety of urea versus fluid restriction in the treatment of hyponatraemia caused by SIADH.

**Material and methods:** an observational cohort study was conducted with 212 patients suffering from hyponatremia ( $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/L}$ ) due to SIADH at the Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra between January 2015 and May 2022. Of these, 112 patients received urea (15 g/day) and 100 were treated with fluid restriction (1 liter/day). The primary objective was to normalize sodium levels ( $\text{Na} \geq 135 \text{ mmol/L}$ ).

**Results:** urea was significantly more effective than fluid restriction. Sodium levels increased from 126.35 to 133.9 mmol/L with urea, compared to an increase from 126.44 to 130.5 mmol/L with fluid restriction ( $p < 0.001$ ). Sodium normalization was achieved in an average of 6 days with urea, compared to 8 days with fluid restriction ( $p = 0.04$ ). At discharge, 59.8 % of patients treated with urea reached normal sodium levels, compared to 42 % in the fluid restriction group ( $p = 0.007$ ). The 60-day mortality rate was lower in the urea group (16.1 %) compared to the fluid restriction group (32.8 %) ( $p < 0.007$ ).

**Conclusion:** urea is more effective than fluid restriction in normalizing sodium levels, with a better safety profile and lower 60-day mortality.

### Keywords:

SIADH. Hyponatremia. Urea. Fluid restriction. Euvolemia.

## INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es la anomalía electrolítica más frecuente, afectando al 7-8 % de los pacientes ambulatorios de edad avanzada y al 15-20 % de los hospitalizados. Los síntomas varían desde leves (mareos, náuseas) hasta graves (convulsiones, coma). La causa principal es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). El tratamiento del SIADH depende de la duración y la gravedad de la hiponatremia. La corrección mejora los síntomas, aunque su impacto a largo plazo es debatido. No obstante, una corrección rápida puede ser perjudicial (1,2).

Incluso la hiponatremia leve se asocia con morbilidad significativa, como inestabilidad de la marcha, caídas y osteoporosis. Su prevención y tratamiento son esenciales, especialmente en el contexto hospitalario, donde se relaciona con estancias prolongadas y peores resultados clínicos (3,4).

La restricción de líquidos es el tratamiento principal para la hiponatremia moderada por SIADH, aunque es incómoda y desafiante para los pacientes, especialmente durante tratamientos como la quimioterapia, debido al riesgo de deshidratación y lesión renal aguda. Si no se tolera o el paciente no responde en 24-48 horas, se consideran las intervenciones farmacológicas. Se han utilizado diversos tratamientos farmacológicos, como demeclociclina, litio, diuréticos de asa y tabletas de urea, sin que exista un consenso claro sobre la mejor estrategia (5).

El tolvaptán, un antagonista del receptor de vasopresina autorizado en Europa, tiene mayor afinidad y selectividad por el receptor V2 que la AVP endógena. Esto reduce la reabsorción de agua y aumenta la excreción de agua libre (acuarexis), elevando las concentraciones séricas de sodio sin aumentar la excreción de iones de sodio o potasio. Los estudios han mostrado que los bloqueadores de los receptores V2 pueden mejorar de manera segura el sodio sérico y la calidad de vida de los pacientes (6-11).

La urea es un suplemento dietético que actúa como un diurético osmótico no tóxico y económico que aumenta su concentración en la médula renal, mejorando la extracción de agua y la concentración de sodio. Esto reduce las pérdidas de sodio por la orina y aumenta la excreción de agua por efecto osmótico. La principal limitación era su mal sabor pero las nuevas formulaciones con sabores de frutas han mejorado su aceptación, estando disponibles en sobres de 21 gramos con 15 gramos de urea (12,13).

El presente estudio se llevó a cabo debido a la ausencia de estudios comparativos y de ensayos clínicos que evaluaran la eficacia y la seguridad de la urea y la restricción hídrica, dos estrategias terapéuticas de uso frecuente en el tratamiento del SIADH.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivas en un ámbito de vida real.

### OBJETIVOS EVALUADOS

Se evaluó como objetivo principal con ambos fármacos la eficacia en la normalización del sodio ( $\text{Na} \geq 135 \text{ mmol/L}$ ) en términos tanto de la velocidad de normalización en días como del porcentaje de pacientes que alcanzan niveles normales de sodio.

También se evaluaron el perfil de seguridad y la mortalidad a los 60 días con ambas estrategias terapéuticas.

### ÁMBITO

El estudio se llevó a cabo en el Complejo Hospitalario de Pontevedra (norte de España).

### PERIODO DE ESTUDIO

Los datos se recolectaron desde enero de 2015 hasta mayo de 2022.

### PARTICIPANTES

#### Criterios de inclusión

Pacientes con hiponatremia ( $\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$ ) y diagnóstico de SIADH, definido según los siguientes criterios:

- Sodio sérico  $< 135 \text{ mmol/L}$ .

- Osmolaridad plasmática < 275 mOsm/kg.
- Osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg.
- Hiponatremia hipotónica con euvolemia clínica.
- Ausencia de signos de hipovolemia (valores normales de presión ocular, presión venosa normal, sin ortostatismo).
- Ausencia de signos de hipervolemia (ascitis, edemas).
- Sodio urinario > 40 mmol/l (en presencia de sodio en la dieta).
- Ausencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal (hipocortisolismo) o insuficiencia renal.
- Sin ingesta reciente de diuréticos.
- Ausencia de estímulos fisiológicos para la secreción de AVP (cirugía reciente, dolor severo, fármacos que estimulen la secreción de AVP, etc.).

### **Criterios de exclusión**

Edad menor de 18 años y disfunción hepática o renal grave antes del tratamiento.

### **CRITERIOS DE ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO**

El tratamiento con urea o restricción hídrica se seleccionó según el perfil clínico de cada paciente. En aquellos pacientes con dificultades para cumplir con la restricción hídrica o en los que se anticipaba un fracaso terapéutico con esta estrategia se inició el tratamiento con urea desde el principio. En cambio, la restricción hídrica fue el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos, siguiendo las guías clínicas para el manejo de la hiponatremia dilucional. En los pacientes que no respondieron a la restricción hídrica se optó por un cambio a la urea como tratamiento de segunda línea.

### **TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS**

Se incluyeron un total de 112 pacientes tratados con urea, con una dosis media de 15 g al día, y 100 pacientes tratados con una restricción hídrica media de 1 litro de líquidos diarios. La decisión de iniciar el tratamiento con restricción hídrica se basó en criterios clínicos, considerando la severidad de la hiponatremia y la capacidad de cumplimiento del paciente.

En aquellos pacientes en los que existían dudas sobre la respuesta a la restricción hídrica se utilizó la fórmula de Furst como herramienta adicional para evaluar la capacidad del paciente de excretar agua libre. El cálculo de esta fórmula permitió predecir el grado de respuesta a la restricción hídrica a partir de la relación entre la osmolaridad urinaria y la osmolaridad plasmática, reflejando la eficiencia renal en la eliminación de agua libre. Los pacientes con osmolaridad urinaria persistente por encima de 500 mOsm/kg se identificaron como probables no respondedores a la restricción hídrica estándar de 1 litro/día.

Para estos pacientes se consideró la necesidad de una mayor restricción hídrica (< 1 litro al día) o la introducción de la urea como alternativa terapéutica más efectiva para alcanzar niveles normales de sodio. Esta estrategia permitió la individualización del tratamiento, ajustándose las intervenciones según la capacidad fisiológica de cada paciente para excretar agua libre y optimizándose así los resultados clínicos.

En los casos en que la urea se inició como tratamiento, se siguió un protocolo de ajuste de la dosis en función de la evolución de los niveles de sodio sérico y la tolerancia del paciente.

### **VARIABLES RECOGIDAS**

Se recopilaron datos clínicos y sociodemográficos, así como la evolución de las variables relacionadas con el efecto de ambas terapias, incluyendo el sodio y el potasio séricos, la urea plasmática y la creatinina sérica. También se evaluaron los efectos adversos y la mortalidad a los 60 días del inicio de la terapia.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de Galicia (Código de Registro: 2023/146). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones de las guías STROBE para estudios observacionales.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo de los datos utilizando el programa estadístico SPSS 19.0. Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar), y las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes. Para analizar la evolución de las variables antes y después del tratamiento con urea oral, se utilizaron la prueba t de Student para datos relacionados o pruebas no paramétricas (como el test de Wilcoxon) en función de si los datos seguían o no una distribución normal. La normalidad de los datos se evaluó utilizando el test de Shapiro-Wilk. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0.05$ .

### **RESULTADOS**

Se incluyeron 112 pacientes tratados con urea en una dosis media de 15 g y 100 pacientes tratados con restricción hídrica media de 1 litro de líquidos al día.

Las características clínicas y sociodemográficas de ambos grupos, al inicio del tratamiento con urea y con restricción hídrica, se resumen en la tabla I.

La tabla I muestra las características clínicas y sociodemográficas de ambos grupos al inicio del tratamiento con urea y

restricción hídrica. La edad media se presenta en años con el rango de edad indicado en cada grupo. La función renal se clasifica en función del filtrado glomerular (FG) con los porcentajes correspondientes para cada categoría. La etiología del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se detalla por causas: medicamentosa, tumoral, trastornos del sistema nervioso central, trastornos pulmonares no malignos e idiopática. Los parámetros de laboratorio al inicio del tratamiento incluyen: sodio plasmático, urea plasmática, potasio plasmático, creatinina sérica y osmolalidad plasmática, con sus respectivas medias y desviaciones típicas (DT).

La evolución de los parámetros analíticos tras el inicio del tratamiento con la urea y la restricción hídrica se resumen en la tabla II.

La tabla II muestra los resultados de un estudio comparativo sobre la eficacia del tratamiento con urea oral frente a la restricción hídrica en pacientes con hiponatremia. Los hallazgos sugieren que el tratamiento con urea oral es superior en la normalización de la natremia.

La evolución temporal de las concentraciones de sodio plasmático en mmol/L tras la adición de la urea oral y la instauración de la restricción hídrica, respectivamente, se muestra en la figura 1.

El grupo tratado con urea mostró un aumento significativo del sodio plasmático, pasando de  $126,35 \pm 4,41$  mmol/l a  $133,9 \pm 4,12$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, el grupo de restricción hídrica también experimentó un aumento pero que fue menos pronunciado, pasando de  $126,44 \pm 5,52$  mmol/l a  $130,5 \pm 5,41$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). Esta diferencia indica que la urea oral fue más eficaz para corregir la hiponatremia ( $p < 0,001$ ).

El incremento de la urea plasmática en el grupo de la urea, de  $45,02 \pm 25,53$  mg/dL a  $62,35 \pm 28,75$  mg/dL ( $p < 0,001$ ), es un efecto esperado debido a la administración de urea oral. Este aumento refleja una mayor retención de solutos, lo cual es beneficioso para la normalización del sodio. En contraste, el grupo de la restricción hídrica no mostró ningún cambio significativo en la urea plasmática (de  $38,24 \pm 35,72$  mg/dL a  $42,21 \pm 28,46$  mg/dL,  $p = 0,177$ ).

**Tabla I. Características clínicas y sociodemográficas de ambos grupos, al inicio del tratamiento con urea oral y de la restricción hídrica, respectivamente**

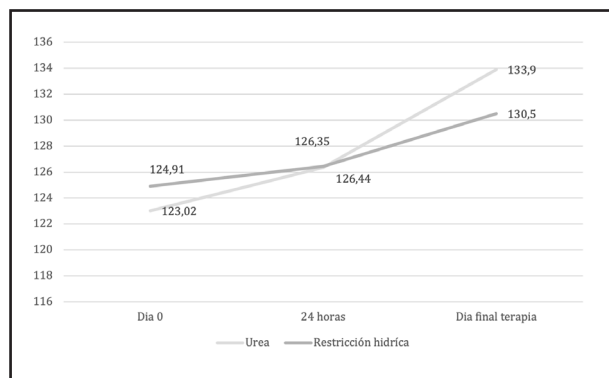
Variables n (%)	Grupo urea (n = 112)	Restricción hídrica (n = 100)
Edad (años), media	75	81,25
Rango de edad	68-87	78,5-84
Hombres, n (%)	64 (57,1 %)	55 (55 %)
<i>Función renal por filtrado glomerular (FG)</i>		
- FG > 60 ml/min/m <sup>2</sup>	62 (55,35 %)	60 (60 %)
- FG 30-60 ml/min/m <sup>2</sup>	50 (44,64 %)	40 (40 %)
<i>Etiología SIADH, n (%)</i>		
- Medicamentosa	42 (37,5 %)	51 (51 %)
• Diuréticos	16 (38,09 %)	20 (39,21 %)
• Antidepresivos	13 (30,95 %)	13 (25,49 %)
• Antiepilépticos	8 (19,04 %)	10 (19,60 %)
• Antipsicóticos	3 (7,14 %)	5 (9,80 %)
• Otros	2 (4,76 %)	3 (5,88 %)
- Tumoral	24 (28,9 %)	23 (23 %)
• Cáncer pulmonar	19 (79,16%)	19 (82,6 %)
• Cáncer de cabeza y cuello	3 (12,5%)	4 (18,2 %)
• Cáncer de mama	1 (4,2 %)	0
• Otros	1 (4,2 %)	0
- Trastornos del sistema nervioso central	7 (6,25 %)	5 (5 %)
• Trastornos pulmonares no malignos	23 (20,53 %)	14 (14 %)
• Idiopático	16 (21,42 %)	7 (7 %)
<i>Parámetros de laboratorio, día 0</i>		
- Sodio plasmático, mmol/l (media, DT)	123,02 ± 3,4	124,91 ± 6,12
- Urea plasmática, mg/dL (media, DT)	35,14 ± 17,34	47,13 ± 42,32
- Potasio plasmático, mEq/L (media, DT)	4,27 ± 0,63	4,17 ± 0,65
- Creatinina sérica, mg/dL (media, DT)	0,68 ± 0,23	0,86 ± 0,47
- Osmolalidad plasmática, mOsm/kg (media, DT)	259,84 ± 10,32	262,72 ± 14,25

DT: desviación típica.

**Tabla II.** Evolución de parámetros analíticos tras inicio del tratamiento de la urea oral y restricción hídrica

Parámetros de laboratorio	Urea de 24 horas	Urea de fin de terapia	Restricción hídrica de 24 horas	Restricción hídrica de fin de terapia	Valor p
Sodio plasmático, mmol/l (media, DT)	126,35 ± 4,41; <i>p</i> < 0,001	133,9 ± 4,12; <i>p</i> < 0,001	126,44 ± 5,52; <i>p</i> < 0,001	130,5 ± 5,41; <i>p</i> < 0,001	Basal: 0,320 24 h: 0,210 Fin: < 0,001
Urea plasmática, mg/dL (media, DT)	45,02 ± 25,53; <i>p</i> < 0,001	62,35 ± 28,75; <i>p</i> < 0,001	38,24 ± 35,72; <i>p</i> = 0,276	42,21 ± 28,46; <i>p</i> = 0,177	Basal: 0,230 24 h: < 0,001 Fin: < 0,001
Potasio plasmático, mEq/L (media, DT)	4,24 ± 0,75; <i>p</i> = 0,142	4,39 ± 0,79; <i>p</i> = 0,237	3,91 ± 0,70; <i>p</i> = 0,008	4,15 ± 0,61; <i>p</i> = 0,989	Basal: 0,340 24 h: 0,004 Fin: 0,430
Creatinina sérica, mg/dL (media, DT)	0,719 ± 0,29; <i>p</i> = 0,071	0,72 ± 0,26; <i>p</i> = 0,056	0,992 ± 0,796; <i>p</i> < 0,001	0,999 ± 0,765; <i>p</i> < 0,001	Basal: 0,400 24 h: < 0,025 Fin: < 0,020
Osmolalidad plasmática, mOsm/kg (media, DT)	267,92 ± 10,76; <i>p</i> < 0,001	285,29 ± 10,76; <i>p</i> < 0,001	268,26 ± 13,92; <i>p</i> < 0,04	280,77 ± 9,74; <i>p</i> < 0,001	Basal: 0,420 24 h: 0,310 Fin: 0,010

DT: desviación típica.



**Figura 1.**

La gráfica muestra la evolución temporal de las concentraciones de sodio plasmático, en mmol/L, tras la adición de urea oral y la instauración de la restricción hídrica, respectivamente. La terapia con urea muestra un aumento más pronunciado del sodio en comparación con la restricción hídrica, especialmente al final de la terapia.

En el grupo de la urea no se observaron cambios significativos en los niveles de potasio plasmático (de 4,24 ± 0,75 mEq/L a 4,39 ± 0,79 mEq/L, *p* = 0,237). El grupo de la restricción hídrica mostró una disminución significativa a las 24 horas (de 3,91 ± 0,70 mEq/L a 4,15 ± 0,61 mEq/L, *p* = 0,004) pero no al final del tratamiento (*p* = 0,430).

En el grupo de la urea no se observaron cambios significativos en los niveles de creatinina sérica (de 0,719 ± 0,29 mg/dL a 0,72 ± 0,26 mg/dL, *p* = 0,056). Sin embargo, en el grupo

de la restricción hídrica se observaron aumentos en los niveles de creatinina, de 0,992 ± 0,796 mg/dL a 0,999 ± 0,765 mg/dL, con significación estadística tanto a las 24 horas (*p* < 0,025) como al final del tratamiento (*p* < 0,020).

Ambos tratamientos resultaron en un aumento significativo de la osmolalidad plasmática. El grupo de la urea mostró un incremento de 267,92 ± 10,76 mOsm/kg a 285,29 ± 10,76 mOsm/kg (*p* < 0,001), mientras que el grupo de la restricción hídrica pasó de 268,26 ± 13,92 mOsm/kg a 280,77 ± 9,74 mOsm/kg (*p* < 0,001). La mejora en la osmolalidad plasmática fue superior en el grupo de la urea (*p* = 0,010).

Los pacientes del grupo de la urea alcanzaron la normalización de la natremia en un tiempo medio de 6 ± 3,6 días mientras que, en el grupo de la restricción hídrica, el tiempo medio de normalización de la natremia fue de 8 ± 3,4 días (*p* = 0,04). Respecto a la proporción de pacientes que alcanzaron la normalización de la natremia al final de la terapia (momento del alta hospitalaria) con ambas estrategias terapéuticas, esta fue en el grupo de la urea del 59,8 %, mientras que en el grupo tratado con restricción hídrica fue del 42 % (*p* = 0,007).

Los datos del perfil seguridad y la mortalidad a los 60 días en ambos grupos del estudio, se resumen en la tabla III.

Los efectos secundarios más destacados en el grupo de la urea son la disgeusia (7,14 %) y el dolor abdominal (4,46 %), con una diferencia significativa en la aparición de disgeusia comparada con el grupo de la restricción hídrica (*p* < 0,01). No se reportaron casos de hipercorrección del sodio ni de síndrome de desmielinización osmótica en ninguno de los grupos.

Tabla III. Perfil de seguridad de la urea y restricción hídrica

Efecto secundario	Urea (N = 112), n (%)	Restricción hídrica (N = 100), n (%)	Valor p
Disgeusia	8 (7,14 %)	0 (0 %)	< 0,01
Dolor abdominal	5 (4,46 %)	0 (0 %)	0,54
Estreñimiento	3 (2,6 %)	0 (0 %)	0,73
Hipercorrección de sodio	0 (0 %)	0 (0 %)	N/A
Síndrome de desmielinización osmótica	0 (0 %)	0 (0 %)	N/A
Sed intensa	0 (0 %)	18 (18 %)	< 0,001
Deshidratación	0 (0 %)	15 (15 %)	< 0,001
Cefalea	0 (0 %)	10 (10 %)	0,19
Calambres	0 (0 %)	8 (8 %)	0,08
Mortalidad a los 60 días	16,1 %	32,8 %	< 0,007

Por otro lado, la sed intensa (18 %) y la deshidratación (15 %) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de la restricción hídrica ( $p < 0,001$ ), en contraste con su ausencia en el grupo de la urea. Otros efectos secundarios como la cefalea (10 %) y los calambres (8 %) se presentaron exclusivamente en el grupo tratado con restricción hídrica, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Finalmente, la mortalidad a los 60 días fue significativamente menor en el grupo tratado con urea (16,1 %) en comparación con el grupo tratado con restricción hídrica (32,8 %), con un valor de  $p < 0,007$ .

## DISCUSIÓN

Nuestra muestra del estudio es de experiencia en la vida real y representa uno de los análisis más extensos en la literatura sobre el uso de la urea para el tratamiento de la hiponatremia en pacientes con SIADH.

La hiponatremia, definida como una concentración plasmática de sodio (PNa)  $< 135$  mmol/L, es el trastorno electrolítico más común en la práctica clínica. Se clasifica en leve, moderada y grave, y puede ser aguda o crónica. La pequeña proporción de pacientes con hiponatremia severa y/o aguda generalmente presentan síntomas neurológicos evidentes y requieren hospitalización y tratamiento urgente (14). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con hiponatremia crónica no grave no requieren hospitalización inmediata ni tratamiento urgente. A pesar de que en muchos casos se presenta de forma asintomática, cualquier nivel de hiponatremia se asocia con un aumento de la comorbilidad y la mortalidad, lo que subraya la importancia de identificar tratamientos seguros, bien tolerados y efectivos para el manejo a largo plazo de esta afección (1,2,7).

La etiología más común de la hiponatremia en los pacientes hospitalizados y ambulatorios es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), causado frecuentemente por medicamentos y por trastornos oncológicos y del sistema nervioso central, entre otros (15,16). Las intervenciones

terapéuticas actuales para tratar la hiponatremia por SIADH se basan en su fisiopatología, pero muchos de estos tratamientos, incluidos los diuréticos de asa, las tabletas de cloruro de sodio y la restricción de líquidos, carecen de sólida evidencia respecto a su eficacia a largo plazo y presentan desafíos importantes para el cumplimiento del paciente (17,18).

La restricción hídrica es una intervención tradicional para el manejo del SIADH y se basa en la reducción del volumen de ingesta de líquidos para disminuir la retención hídrica y aumentar la concentración de sodio plasmático. Aunque es un enfoque relativamente simple y sin costo significativo, su eficacia puede ser limitada y su cumplimiento difícil para muchos pacientes. La restricción hídrica puede llevar a síntomas de deshidratación y sed intensa, lo que disminuye la adherencia a largo plazo y puede afectar negativamente a la calidad de vida del paciente. Además, su efectividad varía significativamente entre los pacientes y puede no ser suficiente para corregir la hiponatremia en los casos más severos (17,18).

El tolvaptán, un antagonista de la vasopresina, ha demostrado en ensayos clínicos ser efectivo para elevar las concentraciones de sodio en los pacientes con SIADH. Su mecanismo de acción implica bloquear los receptores de vasopresina, lo que reduce la retención de agua sin afectar a la excreción de sodio. Aunque el tolvaptán es efectivo, su uso está limitado por varios factores, incluyendo su alto costo y la necesidad de una monitorización estrecha para evitar la corrección rápida de la natremia, que puede llevar a complicaciones (19). A pesar de su efectividad, no se ha convertido en una solución de tratamiento de uso generalizado debido a estas limitaciones prácticas y económicas.

La urea, con una masa molar de 60 g/mol, actúa como un osmol efectivo en los segmentos de la nefrona con alta permeabilidad al agua y baja permeabilidad a la urea. Sus efectos sobre la excreción de agua libre pueden explicarse mejor por la relación entre la excreción de agua libre y la excreción de solutos. En el SIADH, la urea ayuda a reducir la natriuresis y a crear un balance positivo de sodio, lo que contribuye a la mejora del sodio plasmático (8-13). A pesar de su mal sabor, recientes avances en la formulación de la urea han mejorado significativamente su

tolerancia, al presentarse en sobres con sabores de frutas que contienen 15 g de urea (8,9).

Nuestros resultados demuestran que la urea oral es eficaz para normalizar los niveles de sodio sérico. El tratamiento se inició con dosis de 15 g/24 h, con ajustes graduales según fuese necesario, logrando niveles normales de sodio en un tiempo medio de 6 días. La dosis media de urea empleada fue de 15 g al día.

Comparado con la restricción hídrica, el tratamiento con urea mostró una mayor eficacia en la corrección de la hiponatremia. Los pacientes tratados con urea alcanzaron la normalización de la natremia en un tiempo medio de  $6 \pm 3,6$  días, mientras que el grupo de la restricción hídrica lo hizo en  $8 \pm 3,4$  días. Además, una mayor proporción de pacientes del grupo de la urea logró la normalización de la natremia al alta hospitalaria (59,8 % vs. 42 %). Estos hallazgos sugieren que la urea no solo es más efectiva, sino que también podría ofrecer beneficios en términos de supervivencia, con una menor mortalidad a los 60 días en el grupo tratado con urea (16,1 % vs. 32,8 %).

En términos del perfil de seguridad, el tratamiento con urea mostró una tolerancia general favorable comparado con la restricción hídrica. Los efectos secundarios más comunes en el grupo de urea fueron la disgeusia (7,14 %) y el dolor abdominal (4,46 %), siendo la disgeusia significativamente más frecuente en comparación con el grupo de la restricción hídrica ( $p < 0,01$ ). No se reportaron casos de hipercorrección del sodio ni de síndrome de desmielinización osmótica en ninguno de los grupos. En contraste, la restricción hídrica estuvo asociada con una mayor frecuencia de sed intensa (18 %) y deshidratación (15 %), que no se observaron en el grupo de la urea. Otros efectos secundarios, como la cefalea (10 %) y los calambres (8 %), también fueron exclusivos de la restricción hídrica, aunque sin alcanzar la significación estadística. La mortalidad a los 60 días fue notablemente menor en el grupo tratado con urea (16,1 %) en comparación con el grupo tratado con restricción hídrica (32,8 %) ( $p < 0,007$ ), sugiriendo que la urea no solo es más eficaz, sino que también ofrece un perfil de seguridad superior.

La principal limitación de nuestro estudio radica en que no se trata de un ensayo clínico aleatorizado ni a doble ciego; por ello existe riesgo de sesgo de asignación y de ausencia de enmascaramiento. Se necesitan estudios más amplios con muestras más representativas para confirmar los hallazgos de este estudio. Se desconocen la eficacia y la seguridad a largo plazo de estos tratamientos. Se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar ambos aspectos.

## CONCLUSIÓN

El estudio muestra que la urea es superior a la restricción hídrica para normalizar el sodio en los pacientes con hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), con una corrección más rápida y una mayor tasa

de éxito al alta. También presenta un perfil de seguridad más favorable, con menos efectos secundarios graves y menor mortalidad a 60 días en comparación con la restricción hídrica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA* 2022;328(3):280-91. DOI: 10.1001/jama.2022.11176
2. Miller NE, Rushlow D, Stacey SK. Diagnosis and Management of Sodium Disorders: Hyponatremia and Hypematremia. *Am Fam Physician* 2023;108(5):476-86.
3. Martin-Grace J, Tomkins M, O'Reilly MW, Thompson CJ, Sherlock M. Approach to the Patient: Hyponatremia and the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD). *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(8):2362-76. DOI: 10.1210/clinem/dgac245
4. Poch E, Molina A, Piñero G. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Med Clin (Barc)* 2022;159(3):139-46. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.02.015
5. Warren AM, Grossmann M, Christ-Crain M, Russell N. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management. *Endocr Rev* 2023;44(5):819-61. DOI: 10.1210/edrv/bnad010
6. Bilgetekin I, Erturk I, Basal FB, Karacin C, Karadurmus N, Oksuzoglu B, et al. Tolvaptan treatment in hyponatremia due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): effects on survival in patients with cancer. *Int Urol Nephrol* 2021;53(2):301-7. DOI: 10.1007/s11255-020-02623-7
7. Bondanelli M, Aliberti L, Gagliardi I, Ambrosio MR, Zatelli MC. Long-term low-dose tolvaptan efficacy and safety in SIADH. *Endocrine* 2023;82(2):390-8. DOI: 10.1007/s12020-023-03457-w
8. Krisanapan P, Tangpanithandee S, Thongprayoon C, Pattharanitima P, Kleindienst A, Miao J, et al. Safety and Efficacy of Vaptans in the Treatment of Hyponatremia from Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023;12(17):5483. DOI: 10.3390/jcm12175483
9. Kawada T. Survival analysis in cancer patients with hyponatremia: effectiveness of tolvaptan treatment. *Int Urol Nephrol* 2022;54(10):2759. DOI: 10.1007/s11255-022-03190-9
10. Estilo A, McCormick L, Rahman M. Using Tolvaptan to Treat Hyponatremia: Results from a Post-authorization Pharmacovigilance Study. *Adv Ther* 2021;38(12):5721-36. DOI: 10.1007/s12325-021-01947-9
11. Veligrati F, Alexandrou D, Shah S, Amin R, Dattani M, Gan HW, et al. Tolvaptan and urea in paediatric hyponatraemia. *Pediatr Nephrol* 2024;39(1):177-83. DOI: 10.1007/s00467-023-06091-w
12. Esteva-Font C, Anderson MO, Verkman AS. Urea transporter proteins as targets for small-molecule diuretics. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(2):113-23. DOI: 10.1038/nrneph.2014.219
13. Klein JD, Sands JM. Urea transport and clinical potential of ureaeretics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(5):444-51. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000252
14. Lindner G, Schwarz C, Haidinger M, Ravioli S. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2022;60:1-8. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.07.023
15. Kim GH. Pathophysiology of Drug-Induced Hyponatremia. *J Clin Med* 2022;11(19):5810. DOI: 10.3390/jcm11195810
16. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. 2023 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
17. Krisanapan P, Vongsanim S, Pin-On P, Ruengorn C, Noppakun K. Efficacy of Furosemide, Oral Sodium Chloride, and Fluid Restriction for Treatment of Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD): An Open-label Randomized Controlled Study (The EFFUSE-FLUID Trial). *Am J Kidney Dis* 2020;76(2):203-12. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.11.012
18. Garrahy A, Galloway I, Hannon AM, Dineen R, O'Kelly P, Tormey WP, et al. Fluid Restriction Therapy for Chronic SIAD; Results of a Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(12):dgaa619. DOI: 10.1210/clinem/dgaa619
19. Bilgetekin I, Erturk I, Basal FB, Karacin C, Karadurmus N, Oksuzoglu B, et al. Tolvaptan treatment in hyponatremia due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): effects on survival in patients with cancer. *Int Urol Nephrol* 2021;53(2):301-7. DOI: 10.1007/s11255-020-02623-7