

**Tolvaptán versus restricción
hídrica en el tratamiento de la
hiponatremia por secreción
inadecuada de hormona
antidiurética: análisis de eficacia
y seguridad en un estudio de
cohortes**

**Tolvaptan versus fluid restriction
in the treatment of hyponatremia
due to inappropriate antidiuretic
hormone secretion: efficacy and
safety analysis in a cohort study:**

10.20960/nh.05558

12/20/2024

OR 5558

Tolvaptán *versus* restricción hídrica en el tratamiento de la hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética: análisis de eficacia y seguridad en un estudio de cohortes

Tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia due to inappropriate antidiuretic hormone secretion: efficacy and safety analysis in a cohort study:

Ángel Martínez González¹, Manuella González Nunes², Pedro Rodeiro Escobar³, José Llópez Castedo³, Raquel Ruades Patiño², Joana Isabel Silva Sousa⁴, Julia Rodríguez Pulian⁴, Camila Sieiro Peña⁴, Thalia Chantal Rodríguez Castiñeira⁴, María Inmaculada Martínez González⁵

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, y ²Unidad de Enfermería. Hospital Universitario Montecelo. Pontevedra. ³Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Área Sanitaria de Vigo. Vigo, Pontevedra. ⁴Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Área Sanitaria de Pontevedra e O Salnés. Pontevedra. ⁵Unidad de Enfermería. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra

Recibido: 11/10/2024

Aceptado: 01/12/2024

Correspondencia: Ángel Martínez González. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Montecelo, calle Mourente s/n, código postal: 36472 (Pontevedra, España). E-mail: angelmg88@hotmail.com.

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.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: la hiponatremia es común en pacientes mayores y hospitalizados, frecuentemente causada por el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Este estudio compara la eficacia y seguridad de tolvaptán frente a la restricción hídrica en pacientes con hiponatremia y SIADH.

Material y métodos: se realizó un estudio observacional de cohortes con 186 pacientes con hiponatremia ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/L}$) por SIADH, tratados en el Complejo Hospitalario de Pontevedra entre 2015 y 2022. De ellos, 86 fueron tratados con tolvaptán (dosis media de 7,5 mg) y 100 con restricción hídrica (1 litro de líquidos al día). El objetivo principal fue la normalización de los niveles de sodio ($\text{Na} \geq 135 \text{ mmol/L}$).

Resultados: Tolvaptán fue más eficaz que la restricción hídrica en la corrección de la hiponatremia, aumentando el sodio plasmático de 125,09 a 135,69 mmol/L en 4 días, frente a un aumento de 126,44 a 130,5 mmol/L en 8 días para la restricción hídrica ($p < 0,001$). La mortalidad a los 60 días fue menor en el grupo de tolvaptán (12,8 % vs. 32,8 %, $p < 0,003$). Sin embargo, tolvaptán mostró mayores riesgos de hipercorrección del sodio (10,46 %) y poliuria (5,81 %), mientras que la restricción hídrica se asoció con mayor deshidratación, cefalea y calambres.

Conclusión: tolvaptán corrige la hiponatremia más rápido y eficazmente que la restricción hídrica, aunque con mayor riesgo de hipercorrección y poliuria, además de asociarse con una menor mortalidad a 60 días.

Palabras clave: Secreción inadecuada de hormona antidiurética. Hiponatremia. Tolvaptán. Restricción hídrica.

ABSTRACT

Background and objectives: hyponatremia is a common in older and hospitalized patients, often caused by the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). This study compares the efficacy

and safety of tolvaptan versus fluid restriction in patients with hyponatremia and SIADH.

Materials and methods: an observational cohort study was conducted with 186 patients with hyponatremia ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/L}$) due to SIADH, treated at the Hospital Universitario de Pontevedra between 2015 and 2022. Of these, 86 were treated with tolvaptan (mean dose of 7.5 mg) and 100 with fluid restriction (1 liter of fluids per day). The primary endpoint was the normalization of sodium levels ($\text{Na} \geq 135 \text{ mmol/L}$).

Results: tolvaptan was more effective than fluid restriction in correcting hyponatremia, increasing plasma sodium from 125.09 to 135.69 mmol/L in 4 days, compared to an increase from 126.44 to 130.5 mmol/L in 8 days with fluid restriction ($p < 0.001$). Mortality at 60 days was lower in the tolvaptan group (12.8 % vs. 32.8 %, $p < 0.003$). However, tolvaptan showed higher risks of sodium overcorrection (10.46 %) and polyuria (5.81 %), while fluid restriction was associated with greater dehydration, headache, and cramps.

Conclusion: tolvaptan corrects hyponatremia more quickly and effectively than fluid restriction, although with a higher risk of overcorrection and polyuria, and is associated with lower 60-day mortality.

Keywords: Inappropriate antidiuretic hormone secretion. Hyponatremia. Tolvaptan. Fluid restriction.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es la anomalía electrolítica registrada con más frecuencia y se presenta entre el 7 % y el 8 % de los pacientes ambulatorios de edad avanzada y entre el 15 y el 20 % de los pacientes hospitalizados que presentan una variedad de síntomas que van desde muy leves hasta potencialmente mortales (p. ej., mareos náuseas a convulsiones y coma). La causa más frecuente de hiponatremia es el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). El tratamiento del SIADH debe tener en cuenta la duración de la hiponatremia y el grado de los

síntomas relacionados con ella. Se ha demostrado que la corrección de la hiponatremia mejora los síntomas y signos asociados con esta afección, aunque el impacto en los resultados a largo plazo y los beneficios de supervivencia siguen siendo un tema de debate. También se reconoce que una corrección excesivamente rápida de la natremia puede ser perjudicial (1,2).

La hiponatremia persistente, incluso en grado leve, se ha asociado con una morbilidad significativa, incluida una alteración de la estabilidad de la marcha y un aumento de las caídas y la osteoporosis. Por tanto, la prevención y el tratamiento deben ser una prioridad clínica en pacientes con hiponatremia crónica. Durante el ingreso hospitalario, la hiponatremia también se asocia con una mayor duración de la estancia hospitalaria y peores resultados clínicos primarios, lo que genera una justificación para una corrección eficaz durante el ingreso, aunque esto aún no se ha asociado con mejores resultados a largo plazo (3,4).

De manera aguda, la restricción de líquidos sigue siendo la base del tratamiento para la hiponatremia moderada asociada con SIADH a pesar de una base de evidencia relativamente limitada, ya que históricamente el tratamiento de SIADH ha sido impulsado en gran medida por la opinión de expertos. Sin embargo, la restricción de líquidos suele ser un desafío y desagradable para los pacientes y cuando se planifican terapias como la quimioterapia para enfermedades malignas no es una opción preferida debido al riesgo de deshidratación y lesión renal aguda. Por lo tanto, los pacientes que son intolerantes o tienen mala respuesta a la restricción de líquidos después de 24 a 48 horas se consideran una prioridad para el uso de intervenciones farmacológicas. A lo largo de los años se han probado muchos tratamientos farmacológicos, incluidos demeclociclina, litio y diuréticos de asa en combinación con suplementos de sodio y tabletas de urea, además de la restricción de líquidos, pero sin que se haya llegado a un consenso sobre la estrategia más segura y eficaz. En este ámbito incierto, el antagonista del receptor de AVP ofrece una opción terapéutica

potencialmente atractiva, ya que todos los episodios de SIADH implican una desregulación de la AVP o de su receptor hasta cierto punto (5).

Tolvaptán es un antagonista del receptor de vasopresina autorizado en Europa para el tratamiento del SIADH; tiene una mayor afinidad y selectividad por el receptor V2 que la AVP endógena. El antagonismo en el receptor V2 causa una disminución en el número de canales de acuaporina-2 en los túbulos colectores renales, lo que resulta en una disminución de la reabsorción de agua, un aumento neto en la excreción de agua libre (acuairesis) y un aumento en las concentraciones séricas de sodio. Esta disminución del agua libre no se asocia con una mayor excreción de iones de sodio o potasio; el aumento de la concentración sérica de sodio es únicamente el resultado de la acuairesis. Varios estudios han investigado la utilidad de los bloqueadores de los receptores V2 y muestran que el sodio sérico se puede mejorar de forma segura en pacientes con hiponatremia con algunos beneficios adicionales en la calidad de vida de los pacientes (6-11).

El presente estudio fue llevado a cabo debido a la ausencia de estudio comparativos y de ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de tolvaptán y restricción hídrica, dos terapias de uso frecuente en el tratamiento del SIADH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: se realizó un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivas en vida real. *Objetivos evaluados:* se evaluó como objetivo principal en ambos fármacos la eficacia en la normalización del sodio ($Na \geq 135$ mmol/L), tanto en términos de la velocidad de normalización en días como del porcentaje de pacientes que alcanzan niveles normales de sodio. Además, se evaluó 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). 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 osmolaridad urinaria $> 100 \text{ mOsm/kg}$.
- 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 $> 40 \text{ mmol/L}$ (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 estimulan la secreción de AVP).

Criterios de exclusión

- Edad menor de 18 años.
- Disfunción hepática o renal grave antes del tratamiento.

Tratamientos administrados y criterios de selección de la terapia

Se incluyeron un total de 186 pacientes en el estudio, divididos en dos grupos de tratamiento. En el grupo tolvaptán, compuesto por 86 pacientes, se administró una dosis media de 7,5 mg de tolvaptán como tratamiento inicial para la corrección de hiponatremia en aquellos con baja probabilidad de respuesta a la restricción hídrica. La selección para este grupo se realizó según el índice de Furst, utilizando un punto de corte superior a 1, lo cual indicaba una probabilidad limitada de éxito con la restricción hídrica y justificaba el uso de tolvaptán desde el inicio.

En el grupo restricción hídrica, conformado por 100 pacientes, se aplicó una restricción hídrica de 1 litro de líquidos al día como primera línea terapéutica. La restricción hídrica se empleó exclusivamente en pacientes con índices de Furst menores de 1, lo cual indicaba una probabilidad favorable de respuesta a esta intervención sin necesidad de un tratamiento farmacológico adicional.

Cabe destacar que tolvaptán se utilizó exclusivamente como terapia inicial en el grupo correspondiente y no se empleó como tratamiento de rescate tras el fracaso de la restricción hídrica. Esta estrategia de selección tuvo como objetivo optimizar la elección terapéutica inicial y reducir la necesidad de intervenciones secundarias, adaptando el tratamiento según la probabilidad de respuesta individual estimada por el índice de Furst.

Variables recogidas

Se recopilaron datos clínicos y sociodemográficos, así como la evolución de variables relacionadas con el efecto de ambas terapias, incluyendo sodio y potasio sérico, urea plasmática y 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, se utilizó la prueba t de Student para datos relacionados o pruebas no paramétricas (como el test de Wilcoxon), en función de si los datos seguían una distribución normal o no. La normalidad de los datos se evaluó utilizando el test de Shapiro-Wilk. Además, se realizó un análisis multivariado para ajustar por factores de confusión, como la edad, las comorbilidades y la severidad inicial de la hiponatremia, a fin de fortalecer

la validez interna del estudio y minimizar el riesgo de sesgo en las conclusiones. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El estudio incluyó 86 pacientes tratados con tolvaptán y 100 pacientes sometidos a restricción hídrica.

La tabla I muestra las características clínicas y sociodemográficas de ambos grupos, al inicio del tratamiento con tolvaptán 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 del laboratorio al inicio del tratamiento incluyen sodio plasmático, urea plasmática, potasio plasmático, creatinina sérica, osmolalidad plasmática, sodio urinario, potasio urinario, osmolalidad urinaria con sus respectivas medias y desviaciones estándar (DT). La edad media de los pacientes fue de 79 años en el grupo de tolvaptán y de 81,25 años en el grupo de restricción hídrica, con rangos de edad de 73 a 89 años y de 78,5 a 84 años, respectivamente. La proporción de hombres fue comparable entre los grupos, con un 52,3 % en el grupo de tolvaptán y un 55 % en el grupo de restricción hídrica.

En cuanto a la etiología del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), en el grupo tolvaptán, la mayoría de los casos eran idiopáticos (41,6 %) o relacionados con medicamentos (23,3 %). En el grupo de restricción hídrica, la etiología medicamentosa (51 %), seguido de neoplasias (23 %).

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 tolvaptán es superior en la normalización de la natremia.

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

A las 24 horas, el sodio plasmático en el grupo tolvaptán fue de $127,75 \pm 3,74$ mEq/L, mientras que en el grupo de restricción hídrica fue de $126,44 \pm 5,52$ mEq/L, sin diferencia significativa ($p = 0,75$). Sin embargo, al final del tratamiento, el sodio plasmático en el grupo Tolvaptan alcanzó $135,69 \pm 3,33$ mEq/L, comparado con $130,05 \pm 5,41$ mEq/L en el grupo de restricción hídrica ($p = 0,03$). Tolvaptán logró una normalización de la natremia en un promedio de 4 días, frente a los 8 días requeridos para la restricción hídrica ($p = 0,01$). La proporción de pacientes con natremia normalizada al alta fue significativamente mayor en el grupo de tolvaptán (83,72 %) en comparación con el grupo de restricción hídrica (42 %) ($p < 0,001$).

La osmolalidad plasmática mejoró significativamente en el grupo tolvaptán, con valores de $263,14 \pm 11,17$ mOsm/kg a las 24 horas y $269,57 \pm 10,56$ mOsm/kg al final de la terapia, frente a $268,26 \pm 13,92$ mOsm/kg a las 24 horas y $280,77 \pm 9,74$ mOsm/kg al final del tratamiento en el grupo de restricción hídrica ($p < 0,001$ a las 24 horas y $0,02$ al final). Los niveles de urea plasmática, potasio plasmático y creatinina sérica mostraron variaciones entre los grupos, pero sólo la creatinina sérica mostró diferencias significativas al final del tratamiento, con niveles más altos en el grupo de restricción hídrica ($0,999 \pm 0,765$ mg/dL) en comparación con tolvaptán ($0,84 \pm 0,42$ mg/dL) ($p = 0,03$).

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

El tratamiento con tolvaptán se asoció con una mayor incidencia de hipercorrección del sodio (10,46 % vs. 0 %, $p = 0,002$) y poliuria (5,81 % vs. 0 %, $p = 0,03$) en comparación con la restricción hídrica. En contraste, la restricción hídrica presentó una mayor frecuencia de deshidratación (15 % vs. 0 %, $p < 0,001$), cefalea (10 % vs. 0 %, $p = 0,02$) y calambres

(8 % vs. 0 %, $p = 0,08$). Otros efectos secundarios, como boca seca y sed intensa, no mostraron diferencias significativas entre los grupos. La hipernatremia, insuficiencia renal aguda prerrenal y el síndrome de desmielinización osmótica no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.

En nuestro estudio, se observó una mortalidad significativamente menor a 60 días en el grupo de tolvaptán (12,8 %) en comparación con el grupo de restricción hídrica (32,8 %, $p < 0,003$). Para una comprensión más detallada de estos resultados, se realizó un análisis por subgrupos (Tabla IV).

El análisis multivariado por subgrupos reveló diferencias significativas en la distribución de sexo y etiología del SIADH entre los grupos. En el grupo de tolvaptán, la mayoría de los pacientes eran hombres (10 de 11), mientras que en el grupo de restricción hídrica predominaban las mujeres (28 de 33), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,003$). La etiología del SIADH también varió considerablemente entre los grupos; tolvaptán mostró una diversidad mayor en las etiologías, incluyendo trastornos intracraneales, etiología idiopática y medicamentosa, mientras que la mayoría de los pacientes en el grupo de restricción hídrica presentaban etiología medicamentosa (15 de 33 pacientes), con una diferencia significativa en la distribución de etiologías ($p = 0,001$).

En términos de normalización de sodio, la proporción de pacientes que lograron la normalización mostró una diferencia significativa entre los grupos ($p = 0,04$). El grupo de tolvaptán presentó una mayor tasa de normalización (8 de 11 fallecidos) en comparación con el grupo de restricción hídrica (10 de 33 fallecidos), lo que sugiere que la corrección de la natremia puede ser un factor clave en la reducción de la mortalidad en el grupo tratado con tolvaptán.

Las causas de muerte en el grupo de tolvaptán incluyeron infecciones respiratorias y cáncer de pulmón, mientras que en el grupo de restricción hídrica se observaron más infecciones respiratorias y otros casos, como cáncer de mama, cáncer de pulmón e infecciones abdominales. La diferencia en las causas de muerte entre los grupos fue estadísticamente

significativa ($p = 0,0$), con una mayor variedad de complicaciones asociadas al tratamiento con restricción hídrica.

DISCUSIÓN

El presente estudio ha demostrado que tolvaptán es significativamente más eficaz que la restricción hídrica en la normalización de los niveles de sodio en pacientes con hiponatremia debido al Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Los resultados indican que tolvaptán no solo logra una corrección más rápida del sodio sérico, con una normalización en un promedio de 4 días frente a los 8 días necesarios para la restricción hídrica ($p = 0,01$), sino que también alcanza una proporción significativamente mayor de pacientes con natremia normalizada al alta (83,72 % frente al 42 %, $p < 0,001$). Esta rápida corrección de los niveles de sodio observada con tolvaptán es clínicamente relevante, ya que una hiponatremia prolongada puede asociarse con un aumento de la morbilidad y complicaciones neurológicas. El mayor porcentaje de normonatremia alcanzado con tolvaptán subraya su eficacia superior en el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH, corroborando estudios previos que destacan la eficacia de tolvaptán en esta condición.

Es importante señalar que, en este estudio, la asignación de tratamiento se basó en el índice de Furst. Los pacientes con un índice de Furst superior a 1, indicativo de una baja probabilidad de respuesta a la restricción hídrica, fueron asignados a tolvaptán, mientras que aquellos con un índice inferior a 1 fueron tratados con restricción hídrica. Este enfoque permitió optimizar la elección terapéutica, aplicando tolvaptán únicamente en los pacientes con menor probabilidad de beneficiarse de la restricción de líquidos.

Además de su eficacia en la corrección rápida de los niveles de sodio, nuestro estudio encontró que tolvaptán se asocia con una mortalidad significativamente menor a 60 días en comparación con la restricción hídrica. La mortalidad en el grupo de tolvaptán fue del 12,8 %, frente al 32,8 % en el grupo de restricción hídrica ($p < 0,003$). Este hallazgo

sugiere que el uso de tolvaptán podría estar asociado con una mejora en la supervivencia a corto plazo en pacientes con hiponatremia grave. El impacto positivo potencial de tolvaptán sobre la mortalidad destaca la importancia de considerar tanto la eficacia como los posibles beneficios en términos de supervivencia al evaluar las opciones de tratamiento (7,12-15).

El análisis multivariado mostró diferencias significativas en la distribución de sexo y etiología del SIADH entre los grupos, con predominio de hombres en el grupo de tolvaptán y mujeres en el de restricción hídrica ($p = 0,003$). Tolvaptán tuvo una mayor diversidad etiológica, mientras que la mayoría de los casos en restricción hídrica fueron de etiología medicamentosa ($p = 0,001$). Además, la normalización del sodio fue significativamente mayor en el grupo de tolvaptán ($p = 0,05$), lo que sugiere una posible relación con la reducción de mortalidad en este grupo. Las causas de muerte también fueron significativamente diferentes entre los grupos, con más complicaciones y variedad en el grupo de restricción hídrica ($p = 0,0$).

En términos de normalización de sodio, la proporción de pacientes que lograron la normalización no mostró una diferencia significativa entre los grupos ($p = 0,37$), sugiriendo que este factor no es el principal determinante de la diferencia en mortalidad observada. Las causas de muerte en el grupo de tolvaptán incluyeron infecciones respiratorias y cáncer de pulmón, mientras que en el grupo de restricción hídrica se observaron más infecciones respiratorias y casos adicionales como cáncer de mama e infecciones abdominales. Aunque la diferencia en las causas de muerte no alcanzó significancia estadística ($p = 0,09$), la mayor variedad en las causas de muerte en el grupo de restricción hídrica podría indicar complicaciones adicionales asociadas con este tratamiento.

Un hallazgo importante de este estudio es la elevación de los niveles de creatinina plasmática al final del tratamiento en el grupo de restricción hídrica ($0,999 \pm 0,765$ mg/dL frente a $0,84 \pm 0,42$ mg/dL en el grupo de tolvaptán, $p = 0,03$). Esto puede ser atribuido a la reducción del volumen sanguíneo y del flujo sanguíneo renal debido a la deshidratación inducida

por la restricción hídrica, lo que disminuye la tasa de filtración glomerular y aumenta la concentración relativa de creatinina en plasma sin necesariamente implicar una disminución real de la función renal.

En cuanto a los efectos secundarios, el tratamiento con tolvaptán se asoció con una mayor incidencia de hipercorrección del sodio (10,46 % vs. 0 %, $p = 0,002$) y poliuria (5,81 % vs. 0 %, $p = 0,03$) en comparación con la restricción hídrica. La hipercorrección del sodio es un hallazgo particularmente preocupante debido a su asociación con complicaciones graves como la mielinólisis pontina, una condición que puede causar daño neurológico irreversible. Este riesgo subraya la importancia de una monitorización rigurosa y frecuente de los niveles de sodio durante el tratamiento con tolvaptán para prevenir complicaciones graves. La literatura existente apoya esta precaución, ya que estudios previos han documentado la mielinólisis pontina como una complicación rara, pero sería de la corrección excesiva de sodio (16).

Aunque tolvaptán muestra un perfil de seguridad generalmente favorable con efectos adversos menores como boca seca y sed intensa, es crucial sopesar estos efectos contra sus beneficios. La restricción hídrica, aunque menos eficaz en la normalización rápida del sodio, presenta un perfil de seguridad más favorable en términos de evitar la hipercorrección. La elección entre tolvaptán y restricción hídrica debe considerar el perfil del paciente, la severidad de la hiponatremia y la capacidad para realizar un monitoreo intensivo. Se recomienda utilizar tolvaptán en situaciones donde la corrección rápida del sodio sea crítica y el paciente pueda ser monitoreado de cerca para evitar la hipercorrección. En casos donde se pueda tolerar un ritmo más lento de normalización y el riesgo de complicaciones graves sea una preocupación, la restricción hídrica puede ser preferible. Esta decisión debe ser personalizada y basada en una evaluación exhaustiva del perfil clínico del paciente y la capacidad de implementar un seguimiento adecuado (17,18).

No obstante, es fundamental considerar las limitaciones inherentes a los estudios observacionales retrospectivos. Este tipo de estudio, aunque proporciona información valiosa, está sujeto a varios sesgos potenciales

que podrían haber influido en los resultados. Entre las principales limitaciones se incluyen el sesgo de selección, dado que los pacientes incluidos podrían no ser representativos de la población general con hiponatremia, lo que limita la generalización de los resultados. También existe el sesgo de información, ya que la calidad y precisión de los datos clínicos retrospectivos pueden ser variables, afectando la exactitud de las conclusiones. Además, aunque se realizaron ajustes multivariados, siempre existe la posibilidad de que factores no medidos o mal categorizados hayan influido en los resultados.

Estas limitaciones subrayan la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos hallazgos y proporcionar evidencia más robusta. Se sugiere recomendar ensayos clínicos aleatorizados con mayor tamaño muestral y estudios de seguimiento a largo plazo que evalúen tanto la eficacia como la seguridad de tolvaptán. Además, considerar estudios que evalúen la calidad de vida y los resultados funcionales a largo plazo podría proporcionar información valiosa para la práctica clínica. Los estudios futuros deberían considerar ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) con un tamaño muestral suficiente para asegurar la validez estadística y la generalización de los resultados. También es crucial realizar estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar tanto la eficacia prolongada como la seguridad a largo plazo de tolvaptán, incluyendo el impacto en la calidad de vida y los resultados funcionales. Incorporar medidas de calidad de vida en estudios futuros podría proporcionar una comprensión más completa del impacto de los tratamientos sobre el bienestar general de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Tolvaptán ofrece una opción eficaz para la corrección de la hiponatremia, su uso debe ser cuidadosamente balanceado con sus riesgos potenciales. Se requiere una monitorización rigurosa y un juicio clínico atento para maximizar los beneficios mientras se minimizan los riesgos. Los estudios futuros deberían abordar las limitaciones actuales mediante enfoques metodológicos más rigurosos para proporcionar una base sólida para la

práctica clínica, y explorar la posible mejora en la mortalidad asociada al uso de tolvaptán.

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 Hypernatremia. *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, Piñeiro 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/endrev/bnad010
6. Bilgetekin I, Erturk I, Basal FB, Karacin C, Karadurmus N, Oksuzoglu B, Demirci U. 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. Veligratli 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. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS; SALT Investigators. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164(5):725-32. DOI: 10.1530/EJE-10-1078
13. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1340-9. DOI: 10.1681/ASN.2016101139
14. Li B, Fang D, Qian C, Feng H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients with Hyponatremia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2017;37(4):327-42. DOI: 10.1007/s40261-016-0470-3. Erratum in: *Clin Drug Investig* 2017;37(4):411-3. DOI: 10.1007/s40261-017-0507-2
15. Humayun MA, Cranston IC. In-patient Tolvaptan use in SIADH: care audit, therapy observation and outcome analysis. *BMC Endocr Disord* 2017;17(1):69. DOI: 10.1186/s12902-017-0214-2
16. Kleinschmidt-Demasters BK, Rojiani AM, Filley CM. Central and extrapontine myelinolysis: then... and now. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(1):1-11. DOI: 10.1097/01.jnen.0000196131.72302.68

17. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al.; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2099-112. DOI: 10.1056/NEJMoa065181
18. Grant P, Ayuk J, Bouloux PM, Cohen M, Cranston I, Murray RD, et al. The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. *Eur J Clin Invest* 2015;45(8):888-94. DOI: 10.1111/eci.12465

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

Variables	Tolvaptán (n = 86)
Restricción hídrica (n = 100)	
Edad media, años 81,25	79
Rango de edad, años 78,5-84	89-73
Hombres, n (%) 55 (55 %)	45 (52,3 %)
Etiología SIADH, n (%)	
- Medicamentos 51 (51 %)	20 (23,3 %)
- Idiopático 7 (7 %)	36 (41,6 %)
- Trastornos intracraneales 5 (5 %)	10 (11,6 %)

- Neoplasia 23 (23 %)	11 (12,8 %)
- Trastornos pulmonares benignos 14 (14 %)	10 (11,6 %)
- Dolor 0 (0 %)	0 (0 %)
- Otras 0 (0 %)	0 (0 %)
Sodio plasmático, mmol/L (media, DT) 124,91 ± 6,12	125,09 ± 4,68
Urea plasmática, mg/dL (media, DT) 47,13 ± 42,32	33,51 ± 20,17
Potasio plasmático, mEq/L (media, DT) 4,17 ± 0,65	4,00 ± 0,746
Creatinina sérica, mg/dL (media, DT) 0,86 ± 0,47	0,79 ± 0,404
Osmolalidad plasmática, mOsm/kg (media, DT) 262,72 ± 14,52	263,14 ± 11,172
Sodio urinario, mmol/L (media, DT) 64,27 ± 34,95	64,38 ± 35,75
Potasio urinario, mmol/L (media, DT) 33,69 ± 16,82	35,26 ± 19,44
Osmolalidad urinaria, mOsm/kg (media, DT) 642,72 ± 237,51	658,34 ± 228,25

Tabla II. Evolución de parámetros analíticos tras inicio del tratamiento con tolvaptán y restricción hídrica

Parámetro de laboratorio	Tolvaptan 24 h	Tolvaptan Fin de terapia	Restricción hídrica 24 h	Restricción hídrica Fin de terapia	Valor p
Sodio plasmático, mmol/L (media, DT)	127,75 ± 3,74	135,69 ± 3,33	126,44 ± 5,52	130,05 ± 5,41	24 h: 0,75 Final: 0,03
Urea plasmática mg/dL (media, DT)	47,75 ± 26,73	69,67 ± 26,97	38,24 ± 35,72	42,21 ± 28,46	24 h: 0,25 Final: 0,20
Potasio plasmático, mEq/L (media, DT)	4,43 ± 0,61	4,37 ± 0,55	3,91 ± 0,70	4,15 ± 0,61	24 h: 0,15 Final: 0,35
Creatinina sérica, mg/dL (media, DT)	0,81 ± 0,40	0,84 ± 0,42	0,992 ± 0,796	0,999 ± 0,765	24 h: 0,05 Final: 0,03
Osmolalidad plasmática mOsm/kg (media, DT)	263,14 ± 11,172	269,57 ± 10,56	268,26 ± 13,92	280,77 ± 9,74	24 h: <0,001 Final: 0,02

Tabla III. Comparación de efectos secundarios entre tolvaptán y restricción hídrica

Efecto secundario	Tolvaptan (N=86)	Restricción hídrica (N=100)	Valor p
Boca seca	22 (25,5%)	18 (18%)	0,30
Sed intensa	17 (19,76%)	18 (18%)	0,85
Hipercorrección del sodio	9 (10,46%)	0 (0%)	0,002
Poliuria	5 (5,81%)	0 (0%)	0,03
Hipernatremia	1 (1,16%)	0 (0%)	0,3
Insuficiencia renal aguda prerrenal	1 (1,16%)	3 (3%)	0,5
Deshidratación	0 (0%)	15 (15%)	<0,001
Cefalea	0 (0%)	10 (10%)	0,02
Calambres	0 (0%)	8 (8%)	0,08
Síndrome de desmielinización osmótica	0 (0 %)	0 (0%)	-
Mortalidad a los 60 días	12,8%	32,8 %	<0,003

Tabla IV. Análisis de subgrupos de mortalidad en pacientes tratados con tolvaptán vs. restricción hídrica

Análisis de subgrupos de mortalidad	Grupo tolvaptán	Grupo restricción hídrica	Valor de <i>p</i>
Edad (rango)	69-95 años	43-90 años	N/A
Sexo	Mayoría hombres (10 de 11)	Mayoría mujeres (28 de 33)	0,003
Etiología SIADH	<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno intracraneal: 2 fallecidos - Idiopática: 3 fallecidos - Medicamentosa: 3 fallecidos - Neoplasia: 3 fallecidos 	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentosa: 15 fallecidos - Neoplasia: 8 fallecidos 	0,001
Normalización de sodio	<ul style="list-style-type: none"> - Normalización: 8 de 11 fallecidos - No normalización: 3 de 11 fallecidos 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalización: 10 de 33 fallecidos - No normalización: 23 de 33 fallecidos 	0,04
Causas de muerte	<ul style="list-style-type: none"> - Infección respiratoria: 5 fallecidos - Cáncer pulmón: 3 fallecidos - Trastorno intracraneal: 1 fallecido - Leucemia: 1 fallecido - ICC: 1 fallecido 	<ul style="list-style-type: none"> - Infección respiratoria: 8 fallecidos - Cáncer pulmón: 6 fallecidos - ICC: 4 fallecidos - Cáncer mama: 1 fallecido - Trastorno intracraneal: 2 fallecidos - Infección abdominal: 1 fallecido - Cáncer ORL: 1 fallecido 	0,0

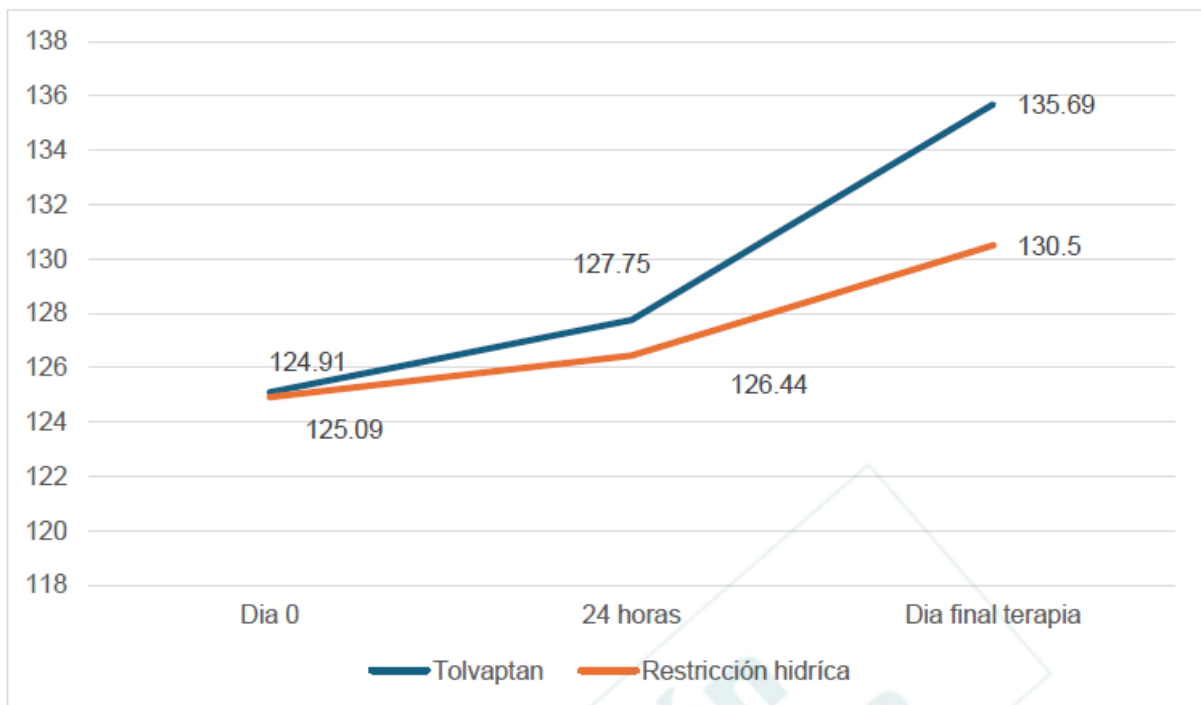


Figura 1. Evolución de la concentración plasmática de sodio (mmol/L) en pacientes tratados con tolvaptán *versus* aquellos sometidos a restricción hídrica. Los valores de sodio se midieron en tres momentos: al inicio del tratamiento (día 0), a las 24 horas, y al final de la terapia. Se observa un incremento más significativo en la concentración de sodio en el grupo tratado con tolvaptán, alcanzando una media de 135,69 mmol/L, en comparación con 130,5 mmol/L en el grupo con restricción hídrica.