

# UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

## ESCUELA DE POSGRADO



### TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL

---

**Eficacia y seguridad del tolvaptán vs placebo en pacientes con hiponatremia asociada al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH): Una Revisión sistemática y Metaanálisis**

---

**Área de Investigación:**  
Enfermedades no transmisibles

**Autora:**  
Dalmiro Zúñiga Baca

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Vasquez Tirado Gustavo Adolfo  
**Secretaria:** Bardales Vasquez Cecilia Betzabet  
**Vocal:** Bardales Zuta Victor Hugo

**Asesor:**  
Caballero Alvarado, José Antonio  
**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

**TRUJILLO – PERÚ  
2024**

**Fecha de sustentación: 09 octubre 2024**

## Eficacia y seguridad del tolvaptán vs placebo en pacientes con hiponatremia asociada al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH): Una Revisión sistemática y Metaanálisis

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet	9%
2	<a href="http://www.endopedonline.com.ar">www.endopedonline.com.ar</a> Fuente de Internet	2%
3	<a href="http://idoc.pub">idoc.pub</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://cmim.org">cmim.org</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="https://repositorio.unan.edu.ni">repositorio.unan.edu.ni</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://www.sefh.es">www.sefh.es</a> Fuente de Internet	1%
7	Submitted to National University College - Online Trabajo del estudiante	1%
8	Fuente de Internet	1%
9	David E. Barajas Galindo, Jorge Gabriel Ruiz-Sánchez, Alberto Fernández Martínez, Isabelle Runkle de la Vega et al. "Documento de consenso sobre el manejo de la hiponatremia del Grupo Acqua de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición", Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 2022 Publicación	1%
10	<a href="https://bmcmededuc.biomedcentral.com">bmcmededuc.biomedcentral.com</a> Fuente de Internet	1%
11	<a href="http://synapse.koreamed.org">synapse.koreamed.org</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

## **Declaración de originalidad**

Yo, José Antonio Caballero Alvarado, docente del Programa de Estudio DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL. /o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada *Eficacia y seguridad del tolvaptán vs placebo en pacientes con hiponatremia asociada al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH): Una Revisión sistemática y Metaanálisis*, Zúñiga Baca Dalmiro, de constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 16%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 16 de octubre del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, *Eficacia y seguridad del tolvaptán vs placebo en pacientes con hiponatremia asociada al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH): Una Revisión sistemática y Metaanálisis*, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: Trujillo 12 de Agosto del 2024.

Caballero Alvarado José Antonio

Zúñiga Baca Dalmiro

Apellidos y nombres del asesor

Apellidos y nombres del autor

DNI: 18886226

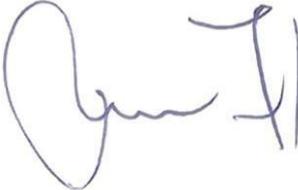
DNI: 06441219

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

FIRMA:

FIRMA

  
-----  
**José Antonio Caballero Alvarado**  
MD, FACS  
CIRUGIA GENERAL TRAUMIA  
C.M.P. 53432 R.N.E 17416



## DEDICATORIA

A mis hijos quienes son mi mayor inspiración y motivo de superación. este logro para ellos, con la esperanza de que siempre persigan sus sueños con pasión y determinación.

A mi madre, ejemplo de amor incondicional y esfuerzo incansable, gracias por enseñarme a nunca rendirme y por estar siempre a mi lado, brindándome apoyo y fé.

## AGRADECIMIENTO:

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a Dios, por ser la luz que ha guiado mi camino y por darme la fortaleza para enfrentar cada desafío con fé y perseverancia.

A mi familia, por su incondicional amor y apoyo. Gracias por estar a mi lado en cada paso, brindándome siempre el ánimo necesario para seguir adelante.

Al Dr. José Caballero, mi asesor, por su valiosa orientación y conocimientos compartidos a lo largo de este proceso.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
Resumen	1
Abstract	2
I. Introducción	3
1. Enunciado del problema	6
2. Objetivos	7
II. Material y método	9
III. Resultados	15
IV. Discusión	24
V. Conclusiones	28
VI. Recomendaciones	29
VII. Referencias bibliográficas	30
VIII. Anexos	33

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el tolvaptán es más eficaz y seguro que el placebo en incrementar los niveles de sodio en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. Se incluyeron estudios que comparaban tolvaptán y placebo en pacientes con hiponatremia por SIADH. Se evaluaron la tasa de respuesta temprana y tardía, efectos adversos y mortalidad.

**Resultados:** Se incluyeron siete ensayos clínicos aleatorizados en el análisis. El tolvaptán demostró ser más eficaz que el placebo en aumentar los niveles de sodio tanto en la respuesta temprana (RR = 4.35, IC 95% [3-6.30]) como en la tardía (RR = 2.80, IC 95% [1.80-4.36]). Sin embargo, se observó un mayor riesgo de efectos adversos con tolvaptán (RR = 1.40, IC 95% [1.03-1.89]). No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos (RR = 0.80, IC 95% [0.16-3.96]).

**Conclusión:** El tolvaptán es más eficaz que el placebo en aumentar los niveles de sodio en pacientes con hiponatremia por SIADH, tanto en la respuesta temprana como en la tardía. Sin embargo, su uso está asociado con un mayor riesgo de efectos adversos, aunque no se observaron diferencias significativas en la mortalidad.

**Palabras clave:** Tolvaptán; Placebo; Hiponatremia; Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH); Efectos adversos; Mortalidad.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine whether tolvaptan is more effective and safer than placebo in increasing sodium levels in patients with hyponatremia associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).

**Methods:** A systematic review of randomized clinical trials was conducted. Studies comparing tolvaptan and placebo in patients with SIADH-related hyponatremia were included. Early and late response rates, adverse effects, and mortality were evaluated.

**Results:** Seven randomized clinical trials were included in the analysis. Tolvaptan was shown to be more effective than placebo in increasing sodium levels both in early response (RR = 4.35, 95% CI [3-6.30]) and late response (RR = 2.80, 95% CI [1.80-4.36]). However, a higher risk of adverse effects was observed with tolvaptan (RR = 1.40, 95% CI [1.03-1.89]). There were no significant differences in mortality between the groups (RR = 0.80, 95% CI [0.16-3.96]).

**Conclusion:** Tolvaptan is more effective than placebo in increasing sodium levels in patients with SIADH-related hyponatremia, both in early and late response. However, its use is associated with a higher risk of adverse effects, although no significant differences in mortality were observed.

**Keywords:** Tolvaptan; Placebo; Hyponatremia; Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH); Adverse effects; Mortality.

## I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), consiste en un trastorno de la regulación del agua corporal que obedece a diferentes causas, principalmente cáncer, enfermedades pulmonares, trastornos del sistema nervioso central y diversos fármacos (1). El SIADH, es una afección caracterizada por hiponatremia hipotónica y euvolémica junto con hiperosmolaridad urinaria, resultado de la liberación de hormona antidiurética (ADH) en ausencia de estímulos adecuados y la base fisiopatológica del SIADH, consiste en un aumento de la concentración de agua corporal debido al incremento de la ingesta de agua, que supera la capacidad de dilución renal de la orina, y también a la desregulación de la ADH (2).

El SIADH es una afección definida por la liberación no suprimida de hormona antidiurética (ADH) procedente de la hipófisis o de fuentes no hipofisarias o por su acción continuada sobre los receptores de vasopresina. Dos investigadores en el siglo pasado, Schwartz y Bartter, fueron los primeros que detectaron esta enfermedad en dos pacientes con cáncer de pulmón en 1967 y gracias a ellos, se conocen los criterios clásicos para el diagnóstico del SIADH (3,4).

Desde el punto de vista fisiológico, el eje hipotalámico-hipofisario permite la regulación de la concentración global de líquido corporal e influye en la ingesta de agua a través de la sed y en la excreción de agua a través del efecto de la vasopresina, u hormona antidiurética, sobre la permeabilidad al agua del conducto

colector renal. El sodio es el principal catión extracelular; las alteraciones en la concentración efectiva global de líquido corporal, o tonicidad, se manifiestan como alteraciones en la concentración sérica de sodio (5,6).

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en pacientes hospitalizados y afecta aproximadamente al 5% de los adultos y al 35% de los pacientes hospitalizados (7). La hiponatremia se define por un nivel de sodio sérico inferior a 135 mEq/L y suele ser consecuencia de la retención de agua (8). La hiponatremia así sea leve, puede asociarse a un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad.

Existen dos presentaciones de la hiponatremia, la aguda y la crónica; mientras que la aguda o sintomática grave conlleva un alto riesgo de morbilidad neurológica y mortalidad, la hiponatremia crónica, trae un mayor riesgo de caídas, osteoporosis, fracturas, inestabilidad de la marcha y deterioro cognitivo; ingresos hospitalarios prolongados; y aumento de la mortalidad según la etiología (9).

Entre las causas de hiponatremia, el SIADH es una afección caracterizada por la liberación excesiva de hormona antidiurética desde la hipófisis o desde fuentes no hipofisarias (10). Se cree que el SIADH es responsable de un tercio de todos los casos de hiponatremia y suele ser un proceso insidioso (11).

Aunque ha habido escasa investigación sobre terapéuticas para la hiponatremia asociada al SIADH, se han incorporado drogas antagonistas del receptor renal de la vasopresina disponibles por vía oral (tolvaptán) y parenteral (conivaptán) para el tratamiento de esta condición (12).

El tolvaptán, el primer inhibidor del receptor de vasopresina V2R, se utiliza principalmente en la poliquistosis renal y la hiponatremia (13). El tolvaptán, se utiliza para el tratamiento a corto plazo de la hiponatremia grave en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) (14). Los pacientes con SIADH o hiponatremia con volumen extracelular conservado o asociada a edema puede revertirse con tolvaptán bajo estricta monitorización (15). En general, los vaptanos son útiles en varias afecciones, pero siguen siendo drogas que deben utilizarse bajo estricto control.

Un estudio experimental realizado en China por Chen et al., evaluó el efecto del tolvaptán en pacientes con hiponatremia no aguda y no hipovolémica asociada con el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos de tratamiento: uno recibió placebo (N=18) y el otro tolvaptán (N=19). Los resultados mostraron que, al cuarto día, los cambios diarios medios en los niveles de sodio sérico desde el valor basal fueron de  $1,9 \pm 2,9$  mmol/L ( $1,9 \pm 2,9$  mEq/L) en el grupo placebo y de  $8,1 \pm 3,6$  mmol/L ( $8,1 \pm 3,6$  mEq/L) en el grupo tratado con tolvaptán. A los siete días, los valores fueron de  $2,5 \pm 3,9$  mmol/L ( $2,5 \pm 3,9$  mEq/L) y  $8,6 \pm 3,9$  mmol/L ( $8,6 \pm 3,9$  mEq/L) para los grupos placebo y tolvaptán, respectivamente (ANCOVA,  $P < 0.001$ ). Estos resultados demuestran que el tolvaptán fue superior al placebo en el tratamiento de la hiponatremia en pacientes con SIADH, al elevar la concentración sérica de sodio con un perfil de seguridad aceptable (16); otro estudio experimental realizado por Han S et al, en Corea del Sur, reportaron hallazgos similares al estudio

anterior, concluyendo que el tolvaptán fue eficaz para corregir la hiponatremia y bien tolerada en pacientes con SIADH (17).

Como se mencionó, la hiponatremia asociada al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), es muy frecuente en los pacientes que llegan a emergencia y trae consigo morbilidad y mortalidad, en ese sentido es necesario contar con tratamientos efectivos que eleven de manera segura los niveles de sodio sérico; el tolvaptán es uno de los medicamentos que se utilizan, pero requiere contar con síntesis de evidencia que permita tomar decisiones adecuadas, seguras y eficaces en estos pacientes por los médicos internistas; por esta razón considero que se justifica realizar esta investigación. Este estudio corresponde a una revisión sistemática y por lo tanto, será viable si se encuentran ensayos clínicos que comparen tolvaptán y placebo en pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH); en ese sentido si existen estudios al respecto.

**Enunciado del problema:**

¿El tolvaptán es más eficaz y seguro que el placebo en incrementar los niveles de sodio en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)?

**Objetivos:**

**Objetivo General:**

Determinar si el tolvaptán es más eficaz y seguro que el placebo en incrementar los niveles de sodio en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

**Objetivos Específicos:**

- a. Determinar el incremento precoz de la concentración de sodio serico en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) que utilizan placebo y tolvaptán.
- b. Determinar la tasa de respuesta temprana (entre el 3 y 7 día) en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) que utilizan placebo y tolvaptán.
- c. Conocer la tasa de respuesta tardía (después del día 7) en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) que utilizan placebo y tolvaptán
- d. Identificar los efectos adversos en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) que utilizan placebo y tolvaptán.
- e. Determinar la mortalidad en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) que utilizan placebo y tolvaptán.

**Hipótesis:**

El tolvaptán si es más eficaz y seguro que el placebo en incrementar los niveles de sodio en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

## II. METODOLOGÍA

### 1.1. Material

#### **Diseño de estudio**

Para responder esta pregunta se realizó una revisión sistemática, la cual es una metodología de investigación que se utiliza para identificar, evaluar y sintetizar toda la evidencia relevante disponible sobre un tema específico de investigación. Con este diseño se pretende identificar, evaluar y resumir toda la literatura relevante que aborde la pregunta de investigación en cuestión.

#### **Población, muestra y muestreo**

##### **Población:**

Dado que estamos planteando una revisión sistemática, se trabajó con estudios primarios cuyo diseño fueron ensayos clínicos aleatorizados, obtenidos a través de búsqueda avanzada en diferentes bases de datos que comparen la eficacia del tolvaptán vs placebo en el incremento de los niveles de sodio en los pacientes con hiponatremia asociada al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

##### **Muestra:**

- **Unidad de análisis:** Ensayos clínicos aleatorizados que comparen las variables en mención.

- **Unidad de muestreo:** No aplica
- **Tamaño de la muestra:** No aplica por ser una revisión sistemática.

### **Criterios de inclusión**

Artículos originales de ensayos clínicos, publicados tanto en base de datos y en literatura gris, sin restricción de idioma, que comparen la eficacia del tolvaptán vs placebo en el incremento de los niveles de sodio en los pacientes con hiponatremia asociada al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

### **Criterios de exclusión**

Estudios primarios de reporte de casos, serie de casos, observacionales analíticos, resúmenes, revisión narrativa o sistemáticas.

### **Definición operacional de variables**

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Índice</b>	<b>Indicador</b>
<b>Independiente</b>				
<b>Tolvaptán</b>	Categórica	Nominal	Administración reportada en ECA	- Si
<b>Placebo</b>	dicotómica			- No
<b>Dependiente</b>				
<b>Tasa de respuesta temprana</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Administración reportada en ECA	- Si - No
<b>Tasa de respuesta tardía</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Administración reportada en ECA	- Si - No
<b>Efectos adversos</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Reportado en ECA	- Si - No

<b>Mortalidad</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Administración reportada en ECA	- Sí - No
<b>Intervinientes</b>				
<b>Edad</b>	Numérica discreta	Razón	Reportado en ECA	- años
<b>Sexo</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Reportado en ECA	- Femenino - Masculino
<b>Comorbilidades</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Reportado en ECA	- Sí - No

### **Definición operacional**

**Tasa de respuesta temprana**, es aquella que se obtiene entre los 3 y 7 días (día 5 si había varias mediciones disponibles), definida como la normalización del nivel de sodio sérico o el aumento del nivel de sodio sérico 5-6 mEq/L.

**Tasa de respuesta tardía** (después del día 7)

## **2.2. Métodos**

### **Procedimientos y Técnicas**

Se utilizó el software Microsoft Excel 2016 para registrar los datos relevantes de los estudios según las variables intervinientes seleccionadas. En estas tablas se colocaron las variables: sexo, comorbilidades. Reportamos la revisión sistemática siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020 (20).

## **Plan de análisis de datos**

### **Selección del estudio:**

Luego de reunir el equipo de trabajo y análisis, se realizó una estrategia de búsqueda de artículos relacionados a la pregunta de investigación en las siguientes bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science, Embase y Biblioteca Cochrane) así como en medRxiv. La estrategia de búsqueda contó con los siguientes términos: (tolvaptan AND sodium AND hyponatremia AND syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)). Los archivos descargados de cada una de las bases de datos se subieron a un software de tamizaje llamado Rayyan, que permitió el proceso de selección. El tesista y un colaborador (N1 y N2) revisaron de forma independiente el título, resumen y contenido de cada estudio. Los estudios relevantes a la investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo. Si es que se presentaron diferencias, se discutieron y se llegó a un acuerdo con la ayuda de un tercer colaborador (el asesor). Conforme se fueron eliminando los duplicados, eliminación por las diferentes categorías de diseños no concordantes con los ECAs se fue llenando el flujograma de PRISMA 2020 (20) (Anexo 1).

### **Extracción y manejo de datos:**

De los estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión, el tesista y el colaborador (N1 y N2) extrajeron de manera independiente los datos, utilizando formatos de extracción de datos estándares elaborados previamente. La información seleccionada debió de cumplir con los criterios de selección, con el objetivo de obtener estudios con características similares. Estos son: objetivos del

estudio, población estudiada, diseño de investigación, tamaño de muestra, medición de desenlaces, entre otros. La información fue extraída de los métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios seleccionados. Cualquier diferencia en la selección de estudios fue discutida y se llegó a un acuerdo con el asesor que fue considerado el árbitro. La información utilizada fue únicamente de los estudios activos relevantes al tema. En la necesidad de información extra no publicada en un artículo, se contactó al autor corresponsal para su solicitud de ser posible.

### **Evaluación del riesgo de sesgo en estudios:**

Los estudios se evaluaron de manera independiente respecto al riesgo de sesgo. Si es que se presentaron desacuerdos, fueron consultados con el asesor.

El riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados se realizó con el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (ROB2) (21).

Evaluamos los siguientes criterios en la evaluación de riesgo de sesgo de ensayos aleatorizados:

- Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)
- Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)
- Cegamiento (sesgo de detección y de performance), cegamiento de participantes y personal evaluados separadamente del cegamiento de la evaluación de los desenlaces.
- Datos de desenlaces incompletos (sesgo de desgaste)
- Reporte selectivo (sesgo de reporte)

- Otros sesgos

Dentro de cada ensayo aleatorizado cada criterio se describió como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo no claro” de sesgo tal como está explicado en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.

### **Medidas de efecto de la intervención:**

El efecto de la intervención se presenta mediante diferencias de medias (MD), y riesgo relativo (RR). Estos componentes tienen un intervalo de confianza al 95%. Por otro lado, cuando los desenlaces son reportados en mediana y rango intercuartílico (IQR), se convirtió estas unidades a media y desviación estándar (DE) con el objetivo de ser capaces de analizar los datos. Para ello, se utilizó la siguiente fórmula:  $x = (a+2m+b)/4$ , usando los valores de la mediana como valor “m”, y los P25 y P75 como “a” y “b” respectivamente.

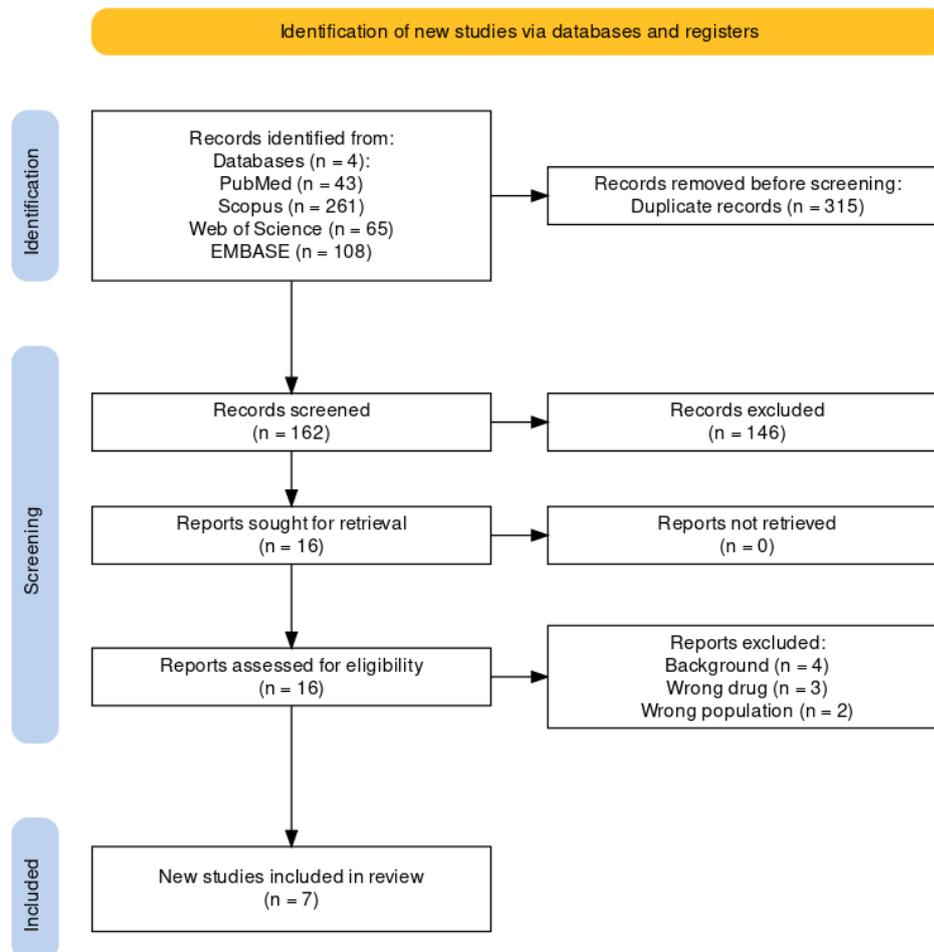
### **Aspectos éticos**

Este estudio corresponde a una investigación secundaria, donde hemos trabajado con artículos científicos, en ese sentido, no requirió una evaluación del comité de Ética, sin embargo, nos adherimos a un comportamiento ético en todo el proceso de la investigación.

### III. RESULTADOS

#### Selección de los estudios

A través de la búsqueda sistemática de literatura se recuperaron un total de 477 registros, se excluyeron 315 duplicados (**Figura 1**). Los archivos tamizados fueron 162 y de ellos se excluyeron 146 archivos quedando 16 para el análisis a texto completo. Nueve artículos fueron excluidos (cuatro por ser revisiones narrativas, tres por intervención errónea y dos por población errónea), quedando siete ECAs que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la extracción de datos y la evaluación de la calidad (16,22–26).



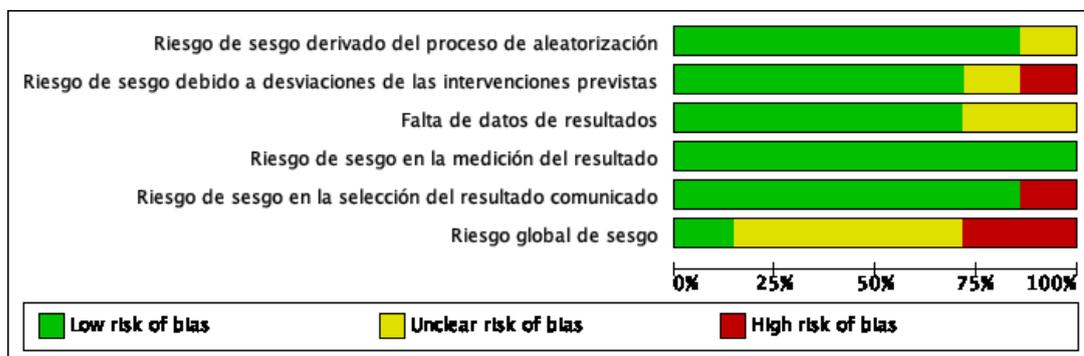
**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de estudios.

## Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se muestran en la **Tabla 1**. Los participantes fueron todos pacientes adultos con SIADH con hiponatremia. Los ensayos se publicaron entre 2006 y 2014. Todos los ensayos tenían un diseño de grupos paralelos, doble ciego, y su seguimiento osciló entre 7 días y 12 meses. Las poblaciones estudiadas variaron en tamaño desde 28 hasta 323 y tenían una edad similar (rango: 50-68 años). La dosis utilizada del tolvaptan osciló entre los 10 – 60 mg VO por día.

## Riesgo de sesgo

La **figura 2** presenta un gráfico de barras que muestra una evaluación del riesgo de sesgo en varios componentes de un conjunto de estudios, específicamente 7 ensayos clínicos aleatorizados que comparan el uso de tolvaptán versus placebo en pacientes con hiponatremia por SIADH. Cada componente tiene una barra horizontal asociada que se extiende desde 0% hasta 100%, indicando la proporción de estudios con cada nivel de riesgo de sesgo. La interpretación específica de cada barra se basa en la longitud del color correspondiente a cada categoría de riesgo.



**Figura 2.** Gráfico de barras que muestra la evaluación del riesgo de sesgo

La **figura 3** muestra una tabla de evaluación detallada del riesgo de sesgo en estudios individuales que forman parte de la revisión sistemática. En ella, se incluyen las referencias a 7 ensayos clínicos aleatorizados, cada uno identificado por el primer autor y el año de publicación. Cada fila de la tabla representa un estudio diferente y cada columna representa un componente de riesgo de sesgo evaluado.

	Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Falta de datos de resultados	Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Riesgo de sesgo en la selección del resultado comunicado	Riesgo global de sesgo
<b>Chen S, 2014</b>	?	+	+	+	+	?
<b>Gheorghide M, 2006</b>	+	-	+	+	+	-
<b>Konstam M, 2007</b>	+	+	+	+	+	+
<b>Salahudeen A, 2014</b>	+	?	+	+	+	?
<b>Schrier R (1), 2006</b>	+	+	?	+	+	?
<b>Schrier R (2), 2006</b>	+	+	?	+	+	?
<b>Verbals J, 2011</b>	+	+	+	+	-	-

**Figura 3.** Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

## Síntesis de datos

Aquí se presentan varios gráficos tipo Forest Plot, una herramienta que permite visualizar la magnitud del efecto del tolvaptán comparado con el placebo en incrementar los niveles de sodio en los pacientes con hiponatremia asociadas al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH); los desenlaces reportados están relacionados a los niveles de sodio y las complicaciones.

### Incremento precoz en la concentración sérica de sodio desde la línea de base (mmol/L)

Este forest plot compara el efecto del tratamiento con tolvaptán frente a placebo en pacientes con hiponatremia asociada al SIADH, con base en el incremento precoz en la concentración sérica de sodio desde la línea de base, medido en mmol/L. El número global de pacientes en el grupo de Tolvaptán fueron 475 y en el grupo de placebo 474. En este metaanálisis, el diamante está ubicado completamente a la derecha de la línea nula, lo que sugiere que el tolvaptán es significativamente mejor que el placebo en incrementar la concentración sérica de sodio en pacientes con SIADH, Diferencia de Medias = 4.71 IC 95% [3.87-5.54], ( $p < 0.00001$ ). La heterogeneidad muestra un valor  $I^2$  del 96% indicando una heterogeneidad muy alta entre los resultados de los estudios incluidos. A pesar de ello, se sugiere que el tolvaptán es superior al placebo en el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH en términos del incremento de la concentración sérica de sodio.

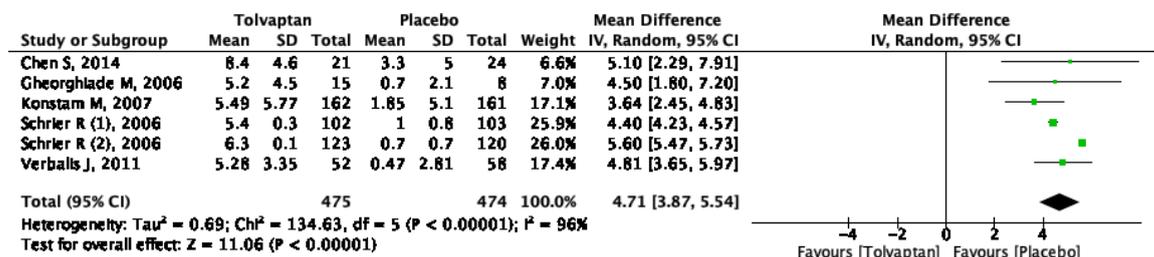


Figura 4. Incremento precoz en la concentración sérica de sodio desde la línea de base (mmol/L).

### Tasa de respuesta temprana (entre el 3 y 7 día)

El forest plot que nos muestra evalúa la tasa de respuesta temprana (entre el día 3 y el día 7) de la hiponatremia a la normalidad tras el tratamiento, comparando el uso de tolvaptán frente a placebo. Se incluyen cuatro estudios y que de manera global el número de eventos y número de pacientes en el grupo Tolvaptán y Placebo fueron 127/251 y 28/240 respectivamente. El diamante representa la estimación combinada de los estudios, situándose completamente a la derecha de la línea de 'sin efecto', lo que sugiere que, de manera global, el tolvaptán es más eficaz que el placebo en la normalización temprana de la hiponatremia RR = 4.35 IC 95% [3-6.30]. Esto se ve reforzado por un test de efecto general con un valor Z de 7.78 y un valor p muy bajo ( $p < 0.00001$ ), lo cual implica una alta significación estadística del resultado combinado. El valor  $I^2$  del 0% nos informa que no existe heterogeneidad aparente entre los estudios, indicando que los efectos estimados son consistentes a través de los estudios incluidos en el metaanálisis. Con base en estos datos, podríamos concluir que el tolvaptán tiene una mayor eficacia en la corrección temprana de la hiponatremia asociada al SIADH en comparación con el placebo.

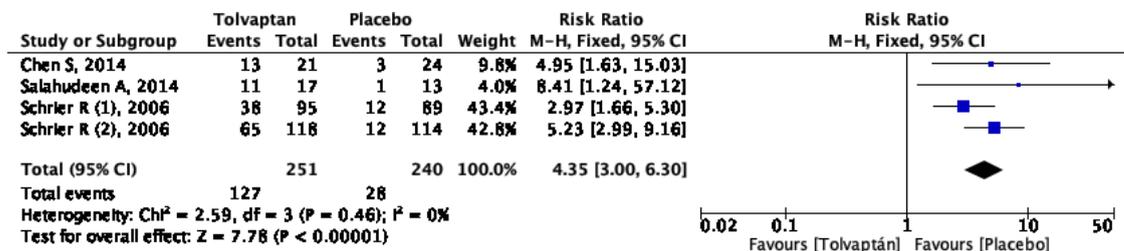


Figura 5. Tasa de respuesta temprana de la hiponatremia a la normalidad desde la línea de base.

## Tasa de respuesta tardía (después del día 7)

El forest plot presentado muestra el análisis de la tasa de respuesta tardía a la normalidad de la hiponatremia desde la línea de base, comparando tolvaptán y placebo después del séptimo día de tratamiento. Se incluyen cinco estudios, el número de eventos/pacientes fueron 166/266 y 57/248 en los grupos de Tolvaptán y Placebo respectivamente. En este gráfico, la ubicación del diamante sugiere que el tolvaptán es estadísticamente significativo en la mejora de la tasa de respuesta tardía de la hiponatremia a la normalidad cuando se compara con el placebo. El RR combinado es de 2.80, IC 95% [1.80-4.36], indicando que los resultados son estadísticamente significativos. El valor  $I^2$  de 52% indica que hay heterogeneidad moderada entre los estudios. La prueba de efecto global tiene un valor Z de 4.55, con un valor  $p < 0.00001$ , confirmando la significancia estadística del efecto combinado. Por lo tanto, según este forest plot, se puede concluir que el tolvaptán es significativamente más eficaz que el placebo en la inducción de la respuesta tardía de la hiponatremia a la normalidad después del día 7 de tratamiento.

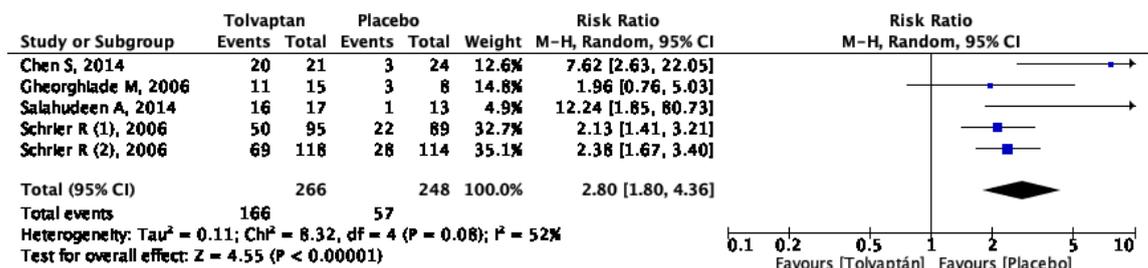


Figura 6. Tasa de respuesta tardía de la hiponatremia a la normalidad desde la línea de base.

## Efectos adversos

El siguiente forest plot compara la incidencia de efectos adversos entre pacientes tratados con tolvaptán y aquellos que recibieron placebo. Para cada estudio se proporcionan el número de eventos (es decir, efectos adversos reportados) y el total de pacientes en cada grupo de tratamiento (tolvaptán y placebo), los cuales fueron 1968/2382 y 1855/2371 respectivamente. El punto central del diamante indica el RR combinado, y en este caso, el RR = 1.40 IC 95% [1.03-1.89] ( $p = 0.03$ ). La heterogeneidad entre los estudios muestra un valor  $I^2$  del 69%, indicando una

heterogeneidad moderada a alta y por lo tanto, el resultado se debe interpretar con precaución. Este análisis sugiere que podría haber un mayor riesgo de efectos adversos con el uso de tolvaptán en comparación con el placebo.

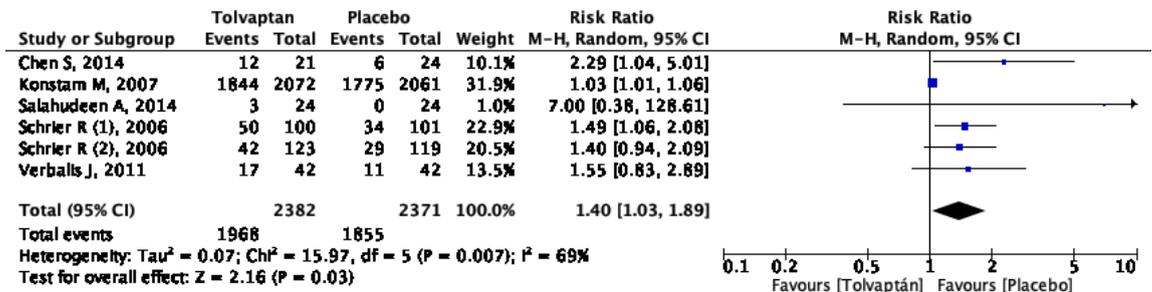


Figura 7. Efectos adversos del tratamiento del tolvaptán vs placebo.

## Mortalidad

El presente forest plot ilustra el análisis comparativo de mortalidad asociada al tratamiento con tolvaptán frente a placebo. El RR = 0,80 IC 95% [0.16-3.96], ( $p = 0.79$ ), no permite afirmar con certeza estadística que el tolvaptán reduce la mortalidad, ya que el intervalo de confianza indica que es posible que no haya diferencia o incluso que el riesgo de mortalidad podría aumentar con el tolvaptán. Esto es reflejado por la prueba Z para el efecto global que tiene un valor de 0.27, con un valor p de 0.79, lo que significa que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los tratamientos con tolvaptán y placebo. Por consiguiente, no hay evidencia estadísticamente significativa para afirmar que el tolvaptán altera la mortalidad en comparación con el placebo en el tratamiento de las condiciones para las que fue prescrito en el estudio.

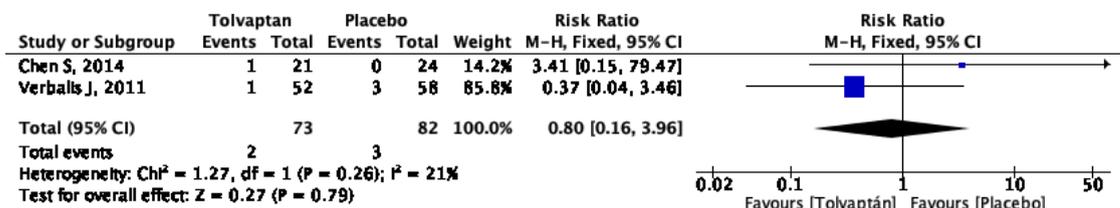


Figura 8. Mortalidad asociada al tratamiento del tolvaptán vs placebo

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Muestra	Grupo intervención	Grupo placebo	Tiempo de seguimiento	Población	Años (edad)	Sodio sérico inicial (mmol/L)	Dosis de tolvaptan
Verbalis J et al. (2011) (22)	Multicéntrico (EE.UU.)	110	52	58	37 días	Análisis de subgrupos de pacientes con diagnósticos de SIADH de los ensayos SALT-1 y SALT-2	64.5 ± 14.5	54% < 130 mmol/L 46% ≥ 130 mmol/L	30 – 60 mg por vía oral una vez al día
Chen S et al. (2014) (16)	Multicéntrico (China)	45	21	24	7 días	Pacientes chinos con SIADH que fueron hospitalizados con hiponatremia no hipovolémica y no aguda	62.1 ± 13.5	126.1 ± 5.6	30 – 60 mg por vía oral una vez al día
Schrier R et al, (2006)(23)	USA	205	102	103	7 días	SALT-1: Hiponatremia euvolémica o hipervolémica (definida como una concentración sérica de sodio no artificial de <135 mmol por litro).	60±14	132.4±1.5	15 – 60 mg por vía oral una vez al día
Schrier R et al, (2006)(23)	USA	243	103	120	7 días	SALT-2: Los pacientes elegibles tenían 18 años o más y presentaban hiponatremia euvolémica o hipervolémica (definida como una concentración sérica de sodio no artificial de <135 mmol por litro).	62±15	132.3±1.6	15 – 60 mg por vía oral una vez al día
Gheorghide M et al, (2006)(24)	USA	28	17	11	65 días	Pacientes con hiponatremia en estados euvolémicos e hipervolémicos.	NR	NR	10 – 60 mg por vía oral una vez al día

Salahudeen A et al, (2014) (25)	USA	30	17	13	14 días	Pacientes hospitalizados Na < 135 Con cáncer Evolemia o hipervolemia			
Konstam M et al, (2007) (26)	USA	323	162	161	60 días	Pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca	65.9 (11.7) 65.6 (12.0)	NR	30 mg/día

#### **IV. DISCUSIÓN**

Los resultados de esta revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados proporcionan información valiosa sobre la eficacia y seguridad del tolvaptán en comparación con el placebo en pacientes con hiponatremia asociada al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

Eficacia del Tolvaptán:

Nuestro análisis reveló que el tolvaptán es significativamente más efectivo que el placebo en aumentar los niveles de sodio en pacientes con hiponatremia relacionada con el SIADH. Tanto las respuestas tempranas como tardías al tolvaptán fueron notables, con un aumento sustancial en los niveles de sodio en comparación con el placebo; esto ha sido corroborado por un estudio realizado en Italia por Bondanelli M et al (27), quienes evaluaron 11 pacientes que recibían dosis bajas de Tolvaptán (<15 mg/día) para el SIADH crónico y encontraron que los niveles plasmáticos medios de sodio estaban dentro del rango normal 1, 3 y 6 meses después de iniciar Tolvaptan, así como después de 1, 2, 3, 5 y 7 años de tratamiento; otro estudio realizado en Estados Unidos por Estilo A et al (28), inscribieron un total de 252 pacientes quienes recibieron tolvaptán por 139,4 días, el sodio sérico aumentó con respecto al valor basal (media 123,2 mmol/l) durante la primera semana de tratamiento y se mantuvo estable durante el seguimiento, con escasas diferencias entre las dosis de 7,5, 15 y 30 mg/día, así mismo, los síntomas de hiponatremia (por ejemplo, confusión, marcha inestable, letargo) disminuyeron durante el

tratamiento; otro estudio en Japón por Hagiwara D et al (29), también encontró efectos beneficiosos del tolvaptán, en ambos grupos de tratamiento con dosis iniciales de 3,75 y 7,5 mg, la concentración sérica de sodio se elevó a partir del segundo día de tratamiento y alcanzó 135 mEq/L el cuarto día, cifra que se mantuvo durante 2 semanas. Como se puede verificar, los hallazgos de esta revisión concuerda con los estudios previos que sugieren el potencial del tolvaptán como una opción terapéutica prometedora para el manejo de la hiponatremia en pacientes con SIADH.

#### Preocupaciones de Seguridad:

Sin embargo, a pesar de su eficacia, el uso de tolvaptán se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos en comparación con el placebo. Aunque no se detallaron específicamente los efectos adversos en este análisis, es crucial que los médicos consideren los riesgos potenciales al prescribir tolvaptán. Los efectos adversos pueden incluir sed, boca seca, poliuria y, raramente, lesión hepática, en este sentido, Bondanelli M et al (27) reportaron sed y polaquiuria durante 1 año, pero no se produjo toxicidad hepática; una revisión sistemática realizada por Krisanapan P et al (30), en Estados Unidos, reportaron tasas de incidencia agrupadas de sobrecorrección del 13,1% (IC 95%: 4,3; 33,6; I2 = 92%) en el grupo de vaptanos y del 3,3% (IC 95%: 1,6; 6,6; I2 = 27%) en el grupo de control. A pesar de la mayor tasa de corrección vinculada a los vaptanos, con una OR de 5,72 (IC del 95%: 3,38; 9,70; I2 = 0%), no se observaron casos de síndrome de desmielinización osmótica u otros efectos mayores. Por lo tanto, el monitoreo cuidadoso y la educación del paciente son

esenciales para mitigar estos riesgos y garantizar el uso seguro de tolvaptán en la práctica clínica.

#### Mortalidad:

Curiosamente, nuestro análisis no encontró diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes tratados con tolvaptán y aquellos que recibieron placebo. Esto sugiere que aunque el tolvaptán puede plantear preocupaciones de seguridad, especialmente en términos de efectos adversos, no parece impactar significativamente las tasas de mortalidad; esto fue corroborado en un estudio en Japón realizado por Arima H et al (31). Se pueden necesitar investigaciones adicionales para explorar los posibles efectos a largo plazo sobre la mortalidad y comprender mejor el perfil de riesgo-beneficio general del tolvaptán en el manejo de la hiponatremia relacionada con el SIADH.

#### Implicaciones Clínicas:

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas para el manejo de la hiponatremia en pacientes con SIADH. El tolvaptán demuestra una eficacia clara en aumentar los niveles de sodio, pero los médicos deben sopesar esto contra el potencial de efectos adversos. Las decisiones de tratamiento individualizadas deben considerar factores como la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades del paciente y la tolerabilidad para garantizar resultados óptimos.

#### Limitaciones y Direcciones Futuras:

Es importante reconocer las limitaciones de nuestro análisis, incluida la heterogeneidad entre los estudios incluidos y el posible sesgo de publicación. Las investigaciones futuras deben abordar estas limitaciones mediante la realización de estudios más grandes y bien controlados con períodos de seguimiento más largos. Además, explorar estrategias de tratamiento alternativas y optimizar el monitoreo de los efectos adversos puede mejorar aún más el manejo clínico de la hiponatremia relacionada con el SIADH.

En conclusión, si bien el tolvaptán demuestra eficacia en aumentar los niveles de sodio en pacientes con hiponatremia relacionada con el SIADH, su uso se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos. Los médicos deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tolvaptán al considerar su uso en la práctica clínica, con un enfoque en estrategias de tratamiento individualizadas y un monitoreo cercano de los resultados del paciente. Se necesita más investigación para dilucidar los efectos a largo plazo y el perfil de seguridad general del tolvaptán en esta población de pacientes.

## V. CONCLUSIONES

- a. La tasa de respuesta temprana en pacientes con hiponatremia asociada al SIADH que utilizan tolvaptán fue significativamente mayor en comparación con aquellos que recibieron placebo, lo que sugiere una rápida corrección de los niveles de sodio en los primeros días de tratamiento.
- b. La tasa de respuesta tardía en pacientes tratados con tolvaptán continuó siendo superior después del día 7 en comparación con el grupo placebo, indicando una eficacia sostenida en la corrección de la hiponatremia asociada al SIADH a lo largo del tiempo.
- c. Se identificaron efectos adversos significativamente mayores en los pacientes que recibieron tolvaptán en comparación con placebo, lo que resalta la importancia de una vigilancia cercana de los efectos secundarios durante el tratamiento.
- d. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes tratados con tolvaptán y aquellos que recibieron placebo, lo que sugiere que el tolvaptán no aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con hiponatremia asociada al SIADH en el período de estudio.

## **VI. RECOMENDACIONES**

Dado que esta investigación es una revisión sistemática y metaanálisis, se pueden formular las siguientes recomendaciones para la práctica clínica. Primero, se sugiere considerar el tolvaptán como una opción terapéutica eficaz para el manejo de la hiponatremia en pacientes con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), especialmente en aquellos con respuesta inadecuada a otras intervenciones. Sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo potencial de efectos adversos asociados con su uso, y se recomienda un monitoreo regular de los pacientes durante el tratamiento. Además, se insta a los médicos a realizar una evaluación individualizada de los beneficios y riesgos del tolvaptán en cada paciente, considerando factores como la gravedad de la hiponatremia, las comorbilidades y la tolerabilidad del paciente.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poch E, Molina A, Piñeiro G. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Med Clin (Barc)*. 2022;159(3):139-46.
2. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:663-72.
3. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507777/>
4. Jayadeep S, B N, Vidyasagar S, Varma M, Khan MF, Pai K. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone release as the initial presentation of adenocarcinoma of the colon. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020;50(3):277-80.
5. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2020;75(2):272-86.
6. Braun MM, Mahowald M. Electrolytes: Sodium Disorders. *FP Essent*. 2017;459:11-20.
7. Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. *Front Horm Res*. 2019;52:24-35.
8. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA*. 2022;328(3):280-91.
9. 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.
10. Moscona-Nissan A, López-Hernández JC, González-Morales AP. Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(12):e20823.
11. Pinkhasov A, Xiong G, Bourgeois JA, Heinrich TW, Huang H, Coriolan S, et al. Management of SIADH-related hyponatremia due to psychotropic medications - An expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. *J*

- Psychosom Res. 2021;151:110654.
12. Laville M, Burst V, Peri A, Verbalis JG. Hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): therapeutic decision-making in real-life cases. *Clin Kidney J.* 2013;6(Suppl 1):i1-20.
  13. Bonny O, Martin PY, Stucker F. [Clinical use of tolvaptan: a 2021 review]. *Rev Med Suisse.* 2021;17(727):399-404.
  14. Tolvaptan. En: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548503/>
  15. Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, Crawford R, Kelley D, Bhasin B, et al. Rapidity of Correction of Hyponatremia Due to Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Tolvaptan. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2018;71(6):772-82.
  16. Chen S, Zhao JJ, Tong NW, Guo XH, Qiu MC, Yang GY, et al. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12):1362-7.
  17. Han SW, Yi JH, Kang KP, Kim HY, Kim SW, Choi HY, et al. Safety and Efficacy of Tolvaptan in Korean Patients with Hyponatremia Caused by the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone. *J Korean Med Sci.* 2018;33(15):e112.
  18. Philip Rothman J, Burcharth J, Pommergaard HC, Viereck S, Rosenberg J. Preoperative Risk Factors for Conversion of Laparoscopic Cholecystectomy to Open Surgery - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Dig Surg.* 2016;33(5):414-23.
  19. Ambe PC, Köhler L. Is the Male Gender an Independent Risk Factor for Complication in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis? *Int Surg.* 2015;100(5):854-9.
  20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;n71.
  21. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [citado 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk->

bias-tool-randomized-trials

22. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS, et al. 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.
23. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2099-112.
24. Gheorghiade M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, et al. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):1064-7.
25. Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla S. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. *Cancer.* 2014;120(5):744-51.
26. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-31.
27. 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.
28. 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.
29. Hagiwara D, Matsukawa M, Tasaki J, Nakamura Y, Arima H. A retrospective study on tolvaptan prescription in clinical practice in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) using the Japanese claims database. *Endocr J.* 2023;70(12):1195-205.
30. 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.
31. Arima H, Goto K, Motozawa T, Mouri M, Watanabe R, Hirano T, et al. Open-label, multicenter, dose-titration study to determine the efficacy and safety of tolvaptan in Japanese patients with hyponatremia secondary to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Endocr J.* 2021;68(1):17-29.

## VIII. ANEXOS

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA:

#### 1. Identificación de términos clave:

- "Tolvaptán"
- "Placebo"
- "Hiponatremia"
- "Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética" o "SIADH"
- "Eficacia"
- "Seguridad"

#### 2. Combinación de términos:

Debes combinar los términos clave de manera lógica utilizando operadores booleanos (AND, OR) para obtener resultados relevantes. Puedes usar paréntesis para agrupar términos relacionados. Aquí tienes una combinación de términos de ejemplo:

("Tolvaptán" OR "Vaptan") AND ("Placebo" OR "Control" OR "Comparative Study") AND ("Hiponatremia" OR "Hyponatremia") AND ("Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética" OR "SIADH") AND ("Eficacia" OR "Efectividad" OR "Outcome Assessment" OR "Clinical Trial") AND ("Seguridad" OR "Safety" OR "Adverse Events")

#### 3. Uso de filtros:

Para refinar aún más tus resultados, puedes aplicar filtros como:

- Tipo de estudio: Ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCTs) o revisiones sistemáticas.
- Idioma: Si deseas limitar los resultados a un idioma específico.
- Fecha de publicación: Para obtener los estudios más recientes.

#### 4. Ejemplo de búsqueda final:

Tu búsqueda en PubMed podría verse de la siguiente manera, utilizando los términos clave y filtros mencionados anteriormente:

("Tolvaptan" OR "Vaptan") AND ("Placebo" OR "Control" OR "Comparative Study") AND ("Hyponatremia" OR "SIADH") AND ("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Outcome

Assessment" OR "Clinical Trial") AND ("Safety" OR "Adverse Events") AND ("Randomized Controlled Trial")

## **PUBMED**

P: "Hyponatremia" OR "SIADH" OR "Inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome")

I: ("Tolvaptan" OR "7-Chloro-5-hydroxy-1-(2-methyl-4-(2-methylbenzoylamino)benzoyl)2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine" OR "Samsca" OR "OPC 41061" OR "OPC-41061" OR "OPC41061")

C:

O:

("Hyponatremia" OR "SIADH" OR "Inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome")  
AND ("Tolvaptan" OR "7-Chloro-5-hydroxy-1-(2-methyl-4-(2-methylbenzoylamino)benzoyl)2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine" OR "Samsca" OR "OPC 41061" OR "OPC-41061" OR "OPC41061")

## **EMBASE**

('inappropriate vasopressin secretion'/exp OR 'adh inappropriate secretion' OR 'siadh' OR 'siadh syndrome' OR 'schwartz bartter syndrome' OR 'inappropriate adh secretion' OR 'inappropriate adh syndrome' OR 'inappropriate antidiuretic hormone secretion' OR 'inappropriate antidiuretic hormones secretion' OR 'inappropriate vasopressin secretion' OR 'schwartz bartter syndrome' OR 'schwartz barther syndrome' OR 'schwartzbartter syndrome' OR 'schwarz barter syndrome' OR 'schwarz bartter syndrome' OR 'syndrome siadh' OR 'syndrome of inappropriate adh secretion' OR 'syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion' OR 'syndrome schwarz bartter')  
AND ('tolvaptan'/exp OR '7 chloro 2, 3, 4, 5 tetrahydro 5 hydroxy 1 [2 methyl 4 (2 methylbenzoylamino) benzoyl] 1h benzazepine' OR 'jinarc' OR 'jynarque' OR 'n [4 (7 chloro 2, 3, 4, 5 tetrahydro 5 hydroxy 1h 1 benzazepin 1 ylcarbonyl) 3 methylphenyl] 2 methylbenzamide' OR 'n [4 (7 chloro 5 hydroxy 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1 benzazepine 1 carbonyl) 3 methylphenyl] 2 methylbenzamide' OR 'opc 156' OR 'opc 41061' OR 'opc 61815' OR 'opc156' OR 'opc41061' OR 'opc61815' OR 'samsca' OR 'tolvaptan' OR 'tolvaptan sodium phosphate') AND ('placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')

## Tablas de extracción de datos

**Tabla 1.** Incremento precoz en la concentración sérica de sodio desde la línea de base (mmol/L).

Autor	Tolvaptan			Placebo		
	$\bar{x}$	DS	Pacientes	$\bar{x}$	DS	Pacientes
Verbalis J et al. (2011)	5.28	3.35	52	0.47	2.81	58
Chen S et al. (2014)	8.4	4.6	21	3.3	5	24
Schrier R et al, (2006) (SALT-1)	5.4	0.3	102	1	0.8	103
Schrier R et al, (2006) (SALT-2)	6.3	0.1	123	0.7	0.7	120
Gheorghide M et al, (2006)	5.2	4.5	15	0.7	2.1	8
Salahudeen A et al, (2014).	-	-	-	-	-	-
Konstam M ET AL, 2007	5.49	5.77	162	1.85	5.10	161

**Tabla 2.** Tasa de respuesta temprana en pacientes con hiponatremia

Autor	Tolvaptán		Placebo	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Verbalis J et al. (2011)	-	-	-	-
Chen S et al. (2014)	13	21	3	24
Schrier R et al, (2006) (SALT-1)	38	95	12	89
Schrier R et al, (2006) (SALT-2)	65	118	12	114
Gheorghide M et al, (2006)	-	-	-	-
Salahudeen A et al, (2014).	11	17	1	13
Konstam M ET AL, 2007	-	-	-	-

**Tabla 3.** Tasa de respuesta tardía en pacientes con hiponatremia

Autor	Tolvaptan		Placebo	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Verbalis J et al. (2011)	-	-	-	-
Chen S et al. (2014)	20	21	3	24
Schrier R et al, (2006) (SALT-1)	50	95	22	89
Schrier R et al, (2006) (SALT-2)	69	118	28	114
Gheorghide M et al, (2006)	11	15	3	8
Salahudeen A et al, (2014).	16	17	1	13
Konstam M ET AL, 2007	-	-	-	-

**Tabla 4.** Efectos adversos en pacientes con hiponatremia

Autor	Tolvaptan		Placebo	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Verbalis J et al. (2011)	17	42	11	42
Chen S et al. (2014)	12	21	6	24
Schrier R et al, (2006) (SALT-1)	50	100	34	101
Schrier R et al, (2006) (SALT-2)	42	123	29	119
Gheorghide M et al, (2006)	-	-	-	-
Salahudeen A et al, (2014).	3	24	0	24
Konstam M ET AL, 2007	1844	2072	1775	2061

**Tabla 5.** Mortalidad en pacientes con hiponatremia

Autor	Tolvaptan		Placebo	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Verbalis J et al. (2011)	1	52	3	58
Chen S et al. (2014)	1	21	0	24
Schrier R et al, (2006) (SALT-1)	-	-	-	-
Schrier R et al, (2006) (SALT-2)	-	-	-	-
Gheorghide M et al, (2006)	-	-	-	-
Salahudeen A et al, (2014).	-	-	-	-
Konstam M ET AL, 2007	-	-	-	-