

# PROTOCOLO PARA LA PRUEBA DE RESTRICCIÓN HIDRICA (o Prueba de deprivación de agua)

Aprobado por el Comité Científico Consejero de la  
Fundación para la Diabetes Insípida.  
G.L. Robertson, Doctor en Medicina, Presidente de Comité.\*  
Heinz Valtin, Doctor en Medicina, Coordinador.

## Introducción:

El siguiente documento está destinado principalmente a Médicos que deseen realizar la prueba de restricción hídrica a sus pacientes. El lector notará rápidamente que la prueba completa, adecuada y correctamente desarrollada se trata de un procedimiento complejo que requiere para su ejecución personal especializado y entrenado.

Por lo tanto recomendamos que cuando la prueba sea indicación – a saber, cuando la concentración basal de sodio plasmático se encuentre dentro de los valores normales y paralelamente se acompañe de una osmolalidad urinaria inferior a 300 mOsm/kg - el paciente sea derivado al especialista.

Para aquellos médicos que decidan realizar la prueba por sí mismos, es importante destacar que ésta en forma abreviada, es decir sólo en su Fase 1 (pasos 1 a 6 bajo Procedimiento), debería ser suficiente para diagnosticar tanto la DI total Neurogénica como la de tipo total Nefrogénica. Cabe remarcar que aún llevándose a cabo la prueba de este modo, deberá comenzar por la mañana, siendo conducida y evaluada de forma tal que el paciente sea observado a lo largo del desarrollo completo de la misma.

Ahora bien, en caso de que el paciente concentre su orina en respuesta a la deprivación de líquidos antes de que la concentración de sodio plasmático se salga de los parámetros normales <(por ejemplo si el paso (b) bajo Procedimiento 5 ocurre antes del paso (a)>, entonces la Fase II (paso 7), será requerida para realizar los diferentes diagnósticos diferenciales tales como polidipsia primaria, DI neurogénica parcial y DI nefrogénica parcial. Puesto que el paso 7 incluye la medición de la concentración de Vasopresina plasmática (VAP), la cual solo se realiza con la debida precisión en algunos pocos y selectos laboratorios especializados junto el monitoreo de la infusión salina hipertónica, la Fase II solo debe ser realizada en centros especializados.

## Objeto de la Prueba:

Distinguir entre las diversas formas de **Diabetes Insípida:**

- a) **Neurogénica (o central):** cuando la diuresis excesiva es producto de un déficit en la producción de Hormona Antidiurética (HAD) o Arginina – Vasopresina (VAP) por parte de las neuronas del hipotálamo.

- b) **Nefrogénica:** cuando la diuresis excesiva es secundaria a la resistencia de los túbulos renales frente a la acción de la HAD.
- c) **Polidíptica** (también conocida como Polidipsia Primaria): cuando la diuresis excesiva resulta de la supresión de HAD debida a la ingesta excesiva de líquidos.

Una forma modificada de la prueba puede ser útil para diagnosticar:

- d) **Gestacional:** en este caso la poliuria es debida a la inactivación que sufre la HAD ocasionada por la enzima placentaria vasopresinasa.

### **Precauciones:**

1) Si bien la medición de la osmolalidad plasmática es una prueba ampliamente disponible, son relativamente pocos los laboratorios que la realizan con el grado de precisión requerido para la prueba de restricción hídrica (ver Problemas Potenciales). La concentración plasmática de sodio puede sustituir a la osmolalidad plasmática en esta prueba. Dado que la primera es realizada en la gran mayoría de los laboratorios, en la mayoría de los casos aconsejamos reemplazar la osmolalidad plasmática por la concentración plasmática de sodio. (estas precauciones no son aplicables al estudio de la osmolalidad urinaria).

Por otro lado, tanto la osmolalidad plasmática como la concentración de HAD, deben ser tomadas de plasma obtenido a partir de muestras de sangre heparinizada, más que de suero o plasma proveniente de sangre tratada con EDTA. A lo largo de todo el protocolo especificaremos “concentración plasmática de sodio”, debido a que las tres mediciones, osmolalidad plasmática, concentración de HAD, y concentración plasmática de sodio, pueden ser obtenidas de la misma muestra de sangre heparinizada.

2) La prueba de restricción hídrica sólo debe realizarse en caso de que la concentración basal de sodio plasmático del paciente esté dentro de los valores normales. (y se acompañe de una osmolalidad urinaria inferior a 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O durante una ingesta libre de líquidos y alimentos).

Si la concentración basal de sodio plasmático está por encima de los valores normales mientras que la osmolalidad urinaria se encuentra por debajo de 300 mOsm/kg, la prueba de restricción hídrica es innecesaria y potencialmente peligrosa. En este caso pase directamente a la prueba con dDAVP. (ver más abajo, Procedimiento: Fase I, paso 6).

3) No indicar la prueba de restricción hídrica en pacientes con: a) Insuficiencia Renal, b) Diabetes Mellitus no tratada, c) Hipovolemia de cualquier causa, d) Deficiencias no tratadas de hormonas adrenales o tiroideas

4) Durante el desarrollo de la prueba es imprescindible monitorear el balance de agua en el paciente mediante la determinación del peso corporal y la concentración plasmática de sodio. (y

osmolalidad plasmática en caso de que ésta pueda ser valorada con la debida precisión). Las mismas deberán realizarse cada hora. La deshidratación sobrevendrá en forma rápida si el paciente presenta Diabetes Insípida severa de tipo Neurogénica o Nefrogénica.

5) Observar al paciente a lo largo de toda la prueba, no sólo para prevenir ingestas subrepticias de líquido sino también para tener la certeza de que los resultados no son producto de una secreción indebida de HAD, a partir de estimulantes no osmóticos tales como el tabaquismo, la hipotensión ortostática, reacciones vasovagales u otros episodios de náusea e hipotensión.

## **PROCEDIMIENTO:**

### **Fase I – forma abreviada: solo hasta el paso 6**

- 1) Comenzar la prueba entre las 7 y las 9 a.m. El paciente debe estar acompañado por otra persona a lo largo de la misma. No debe fumar ni comer durante las dos horas anteriores a su realización como así tampoco en el transcurso de la misma.
- 2) Permitir al paciente beber agua cuando lo desee (ad libitum) durante el desarrollo de los 5 pasos que a continuación se detallan, los cuales deben cumplir el siguiente orden riguroso:
  - i) Ubicar al paciente en posición recostada por un período de 30 minutos, durante los cuales se llevarán a cabo los pasos ii a v. El paciente deberá contar con la posibilidad de incorporarse para el vaciamiento vesical y la medición del peso corporal.
  - ii) Colocar en el brazo una vía intravenosa heparinizada.
  - iii) Extraer 7-10 ml de sangre heparinizada y enviarla posteriormente al laboratorio para su procesamiento inmediato (dentro de los 20-30 minutos posteriores a la toma de muestra) de la concentración de sodio (y osmolalidad en caso esta pudiera ser dosada con precisión). Reservar y congelar 2 ml de plasma para el dosaje posterior de HAD.
  - iv) Solicitar al paciente que vacíe su vejiga y medir el volumen de orina emitido, luego enviar la muestra a laboratorio para proceder a la medición de su osmolalidad. A partir de este paso el paciente puede incorporarse y dirigirse a orinar cuando lo desee.
  - v) Pesar al paciente. Registrar su peso, como así también su tensión arterial y pulso.
- 3) Comenzar la restricción completa de líquidos y mantener al paciente en posición semi-recostado, excepto durante los cortos períodos en los cuales éste necesite vaciar su vejiga.
- 4) Cada hora repetir pasos iii), iv) y v) arriba indicados y registrar los síntomas que el paciente pudiera ocasionalmente presentar.
- 5) Continuar con estos pasos y suspender en caso de:

(a) La concentración plasmática de sodio o la osmolalidad se ubican por encima de los valores normales ó

(b) La osmolalidad urinaria se ubica por encima de 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Los siguientes pasos pueden variar dependiendo del evento que ocurra primero:

- 6) **SI (a) OCURRE ANTES QUE (b)**, nos encontramos frente a una **Polidipsia Primaria**. Entonces una **DI parcial Neurogénica** y **DI parcial Nefrogénica** quedan excluidas. Por lo que una Prueba definitiva con dDAVP (desamino d-arginina vasopresina, también llamada desmopressina), debe ser realizada para determinar ya sea que el paciente padece DI Total (severa) Neurogénica o Total (severa) Nefrogénica.

Prueba definitiva con dDAVP:

- a. Inyectar 2 microgramos (ug o mcg) de dDAVP subcutánea.
- b. Solicitar al paciente que vacíe su vejiga una y dos horas posteriores a la inyección y medir la osmolalidad en ambas muestras.
- c. Si cualquiera de las muestras resultara con una osmolalidad superior al 50% del valor obtenido inmediatamente después de colocar la dDAVP subcutánea, entonces probablemente el paciente padezca DI Total (severa) Neurogénica.
- d. Si el aumento alcanzado en la osmolalidad urinaria luego de la inyección de dDAVP subcutánea es inferior al 50% entonces DI Total (severa) Nefrogénica es probable.

## **Fase II – Requiere personal entrenado y pruebas específicos.**

7 – SI (b) en paso 5 ocurre antes que (a), DI completa (severa) Neurogénica y completa (severa) Nefrogénica están excluidas, por lo que los procedimientos esbozados en el paso 6 no pueden utilizarse para la diferenciación entre DI parcial Neurogénica, DI parcial Nefrogénica y Polidipsia primaria. En este caso, otras vías de acceso deben utilizarse.

El método de elección es el dosaje de VAP en plasma, en muestras recolectadas antes y durante la Prueba de Deprivación de agua (pasos 2, 3 y 4 bajo procedimiento) e interpretar los resultados en relación con la concurrente concentración plasmática de sodio (u osmolalidad plasmática si es suficientemente certera), así como también la osmolalidad urinaria. (fig. 1 y 2). (Nota: la interpretación de los resultados es siempre clara cuando el sodio plasmático y la osmolalidad plasmática se encuentran por arriba de los valores normales. De no ocurrir esto durante la ejecución de la prueba de restricción hídrica, infundir solución salina hipertónica (al 3%), a razón de 0.1 ml/kg de peso corporal y medir el sodio plasmático (y osmolalidad de ser posible), cada 30 minutos hasta que asciendan por encima de los valores normales. Asimismo dosar VAP plasmática de las mismas muestras.

Los resultados podrán interpretarse del siguiente modo:

- Si en *condiciones basales* la concentración plasmática de VAP es superior a 2pg/ml, mientras que durante la prueba de restricción hídrica es normal o elevada en relación a la concurrente osmolalidad plasmática (fig1b) o la concentración plasmática de sodio (fig2) ---y se ubica a la derecha del área normal (sombreada) relacionada con la osmolalidad urinaria --- el paciente tiene **DI parcial Nefrogénica**.
- Si en *condiciones basales* la concentración plasmática de VAP es inferior a 1pg/ml mientras que durante la prueba de restricción hídrica y/o bajo infusión salina hipertónica está por debajo en relación a la concurrente osmolalidad plasmática (fig1b) o la concentración plasmática --- y es igual o menor que la normal en relación a la osmolalidad urinaria (fig 1a) -- el paciente tiene **DI parcial Neurogénica**.
- Si en condiciones basales, la VAP plasmática es inferior a 1pg/ml, mientras que durante la prueba de restricción hídrica y/o bajo infusión de solución salina hipertónica es normal, en relación en relación a la concurrente osmolalidad plasmática (fig 1b) o la concentración plasmática de sodio (fig2) --- y cae dentro del área normal (sombreada) en relación con la osmolalidad urinaria (fig 1a) --- el paciente tiene **Polidipsia Primaria**.

**Figuras:**

**Test de Restricción Hídrica en pacientes con DI (interpretación de resultados):  
Water Deprivation Test in Patients with Diabetes Insipidus**

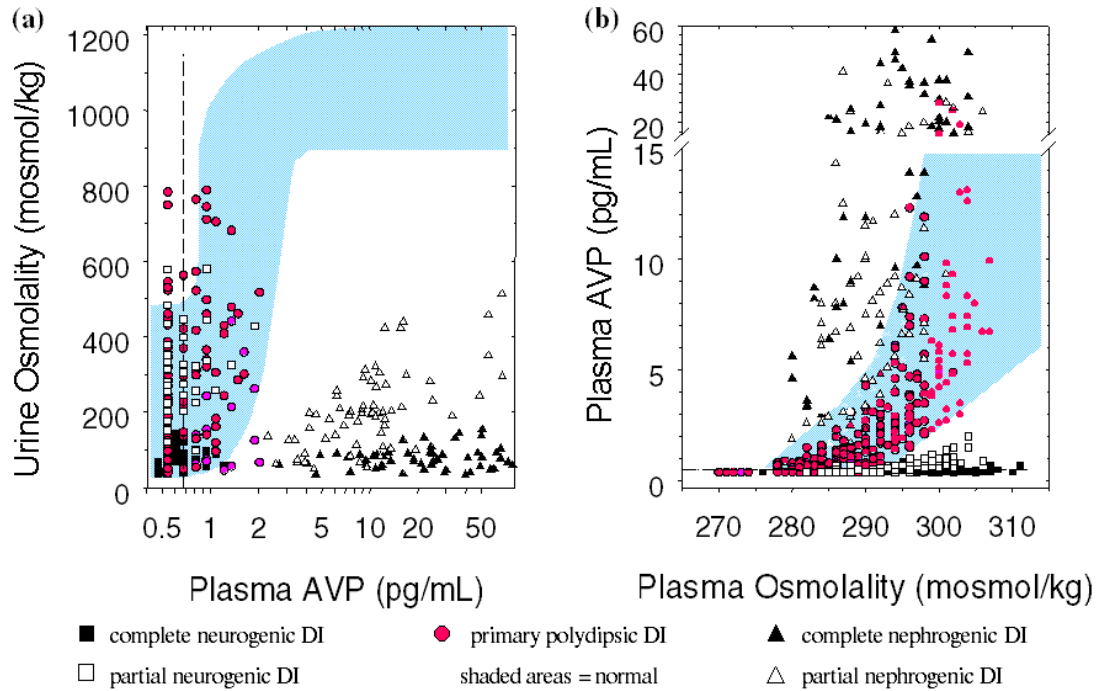
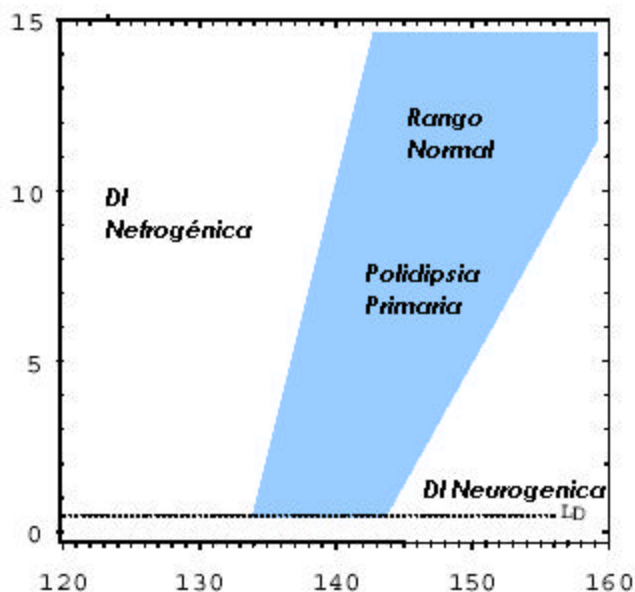


Figure 1. Results of the water deprivation test on normal subjects (shaded areas) and patients with the three major forms of diabetes insipidus. Each plotted symbol represents a simultaneous sampling for two variables: plasma AVP (the antidiuretic hormone, arginine vasopressin) and urine osmolality (Fig. 1a); and plasma osmolality and plasma AVP (Fig. 1b). The interrupted lines denote the limit of the assay for plasma AVP; below the limiting value, no AVP can be detected in the plasma. The data come from patients seen by Dr. Gary L. Robertson.

**Figura 1:** Es la resultante de la prueba de restricción hídrica en sujetos sanos (área sombreada), y en sujetos que presentan alguna de las tres formas principales de Diabetes Insípida. Cada símbolo identifica la proyección simultánea de dos variables: concentración plasmática de VAP (hormona antidiurética o Arginina vasopresina) y osmolalidad urinaria. (Fig 1a); concentración plasmática de VAP y osmolalidad plasmática (Fig. 1b). La línea punteada denota el límite que ejerce el contraste de la concentración plasmática de VAP; por debajo de la valoración de ese límite no puede ser detectada VAP en plasma. Los datos fueron obtenidos de pacientes evaluados por el Dr. Gary L. Robertson.

**Figura 2:** Rango de concentraciones plasmáticas de VAP en sujetos normales frente a variaciones del sodio plasmático. Para aquellos casos en los cuales la concentración plasmática de sodio, (que no la osmolalidad plasmática), fue obtenida durante la prueba de restricción hídrica este gráfico puede ser utilizado para comprender los resultados del paso 7, bajo procedimiento.

La línea punteada tiene el mismo significado que el explicado en la fig. 1; LD: Límite de Detección. Gráfico del Dr. Gary L. Robertson.



### Otras aproximaciones a los diferentes Diagnósticos Diferenciales:

Ciertas mediciones auxiliares pueden resultar útiles frente a los nada sencillos diagnósticos diferenciales que se presentan entre las tres entidades.

Una de ellas es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cerebro en la cual observaremos las imágenes en secuencia T-1 y buscaremos la señal hiperintensa normal que emite la hipófisis posterior (también llamada la “mancha brillante”). SI esta mancha brillante se encuentra presente, probablemente estemos frente a una **Polidipsia primaria**, si por el contrario la misma es pequeña o está ausente, deberemos pensar en DI Neurogénica o DI Nefrogénica. Es importante que el médico ponga en aviso a quien realiza la RMN, en orden de evitar situaciones que lleven a la confusión, tal es el uso de gadolinio endovenoso (material de contraste).

La otra forma es administrar al paciente dosis terapéuticas de dDAVP (2ug subcutáneo en adultos), durante 1 ó 2 días **monitoreando** los efectos tales como la sed, demanda e ingesta de líquidos, diuresis y su osmolalidad, peso corporal, y concentración plasmática de sodio.

**ADVERTENCIA:** Dado que los pacientes con polidipsia primaria pueden desarrollar intoxicación hídrica severa dentro de las 24 hs posteriores a la aplicación de dDAVP, la prueba terapéutica con dDAVP debe ser conducida en un hospital o centro especializado que cuente con las medidas necesarias.

- Si el tratamiento no presenta efectos significativos en ninguna de las variables dentro de las 24/48 hs., el paciente presenta **DI Nefrogénica**.
- Si el tratamiento rápida y totalmente desarrolla supresión de la sed, de la polidipsia, poliuria y concentra la orina sin producir hiponatremia, entonces estamos frente a una **DI Neurogénica**.

- Si el tratamiento suprime la poliuria y concentra la orina, pero carece de efecto sobre la sed y la polidipsia (es decir persisten sed y polidipsia), y deriva en hiponatremia, el paciente probablemente presenta **Polidipsia primaria** o la **combinación entre Polidipsia primaria y DI Neurogénica**. Como antedicho, la diferenciación entre polidipsia primaria y DI Neurogénica puede lograrse a través de la interpretación de la RMN o de la prueba de privación de agua que incluye el dosaje de VAP plasmática.

### **Problemas potenciales y latentes:**

Son particularmente importantes ciertos detalles para la correcta interpretación de la Prueba de privación de agua.

#### 1 – Ingesta subrepticia de líquidos por parte del paciente o agregado intencional de agua a las muestras de orina:

Estas interferencias deben sospecharse en caso de que el peso corporal no varíe en función del peso de la orina excretada. (tomar 1ml=1g). Por ejemplo si el volumen total de orina producida en un período de 3 horas es de 600 ml (aproximadamente 600g), el peso corporal debería descender en al menos 0.6 kg durante el mismo período. Si esto no sucede, o bien el peso del paciente no fue debidamente tomado o bien el paciente comprometió la prueba ya sea porque bebió líquido o porque añadió agua a la muestra de orina.

#### 2 – Estímulos no osmóticos que pudieran incrementar la liberación de VAP:

Estos estímulos incluyen el tabaquismo, la hipotensión, y las náuseas. Los últimos dos pueden resultar de una reacción vasovagal desencadenada en algunos pacientes por la simple extracción de sangre. Si un episodio transitorio hipotensión ocurriera, entonces la totalidad de la prueba queda invalidada, y será necesario repetirla otro día.

3 – Evacuación completa de la vejiga: Durante cada recolección el vaciado completo de la vejiga es importante. De no poder realizarse, el volumen residual en la misma podría diluir la próxima recolección, causando una falsa disminución en la osmolalidad que llevaría a interpretaciones erróneas. Si se sospecha que la vejiga no ha sido completamente evacuada, la concentración de creatinina deberá ser tomada en cada muestra de orina, y el porcentaje excretado de ésta, (concentración de creatinina urinaria multiplicado por el volumen urinario), debería ser casi constante.

4 – Se prefiere el dosaje de la osmolaridad urinaria al estudio de la densidad urinaria. Aunque el segundo es más simple, también es susceptible de mayores errores en cuanto al resultado.

5 – Determinación de la osmolaridad plasmática a partir de sangre heparinizada: Plasma o suero obtenido de sangre tratada con EDTA (Acido Etilendiaminotetraacético), no deberían ser utilizados, debido a que tales muestras contienen variadas sustancias que podrían elevar la osmolaridad dentro de valores que estarían entre un 3 y un 10%. Un error de esta magnitud es

inaceptable, puesto que los aumentos de la osmolaridad plasmática inducidos por la deshidratación no deberían exceder del 3 al 7%.

Debido a que pequeños cambios en la osmolaridad están contemplados en la prueba de Restricción Hídrica, el medidor de osmolaridad necesita ser calibrado frecuentemente contra soluciones standard de 290, así como también contra soluciones de 100 y 500 mOsm/Kg/H<sub>2</sub>O. La mayoría de los laboratorios y hospitales no están preparados para proveer este grado de precisión. De todos modos – salvo situaciones especiales – es preferible confiar en la medición de la concentración plasmática de sodio, la cual es determinada con la suficiente precisión en hospitales y laboratorios.

6 – Recolectar plasma para la determinación de VAP sin alterar la capa amarillenta superior, para minimizar la contaminación del plasma con plaquetas (las cuales absorben grandes cantidades de VAP).

Almacenar y transportar el plasma para determinar la VAP, a 20°C de modo tal de prevenir su degradación. Precauciones adicionales en relación al embarazo se explican en detalle más abajo.

7 – Para medir la concentración de VAP (Hormona antidiurética – vasopresina), acudir solo a laboratorios especializados. Estos laboratorios no solo proveen sus propios valores normales – lo que es igualmente importante – sino que obtienen los valores en función de la concurrente concentración plasmática de sodio o de la osmolaridad plasmática.

La importancia de obtener la medición de la VAP en un laboratorio especializado, no debe ser subestimada

### **Prueba de Deprivación de Agua durante el embarazo:**

El objeto, las precauciones y el procedimiento de la prueba durante el embarazo, son exactamente los mismos que para aquellas pacientes que no cursan un embarazo, exceptuando que:

- (a) la sangre para dosar VAP debe ser colocada en tubos que contengan 6mg de 1,10 – fenantrolina para prevenir la degradación de VAP por parte de la vasopresinasa placentaria. (la cual se encuentra presente en el plasma),
- (b) los resultados deben ser evaluados en el contexto de una relación alterada entre osmolalidad plasmática o concentración de sodio y concentración plasmática de VAP (fig. 1b y 2 respectivamente. Ver Davison , J.M. , E.A. Gilmore, J. Durr, G.L. Robertson , and M. Lindheimer. Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy. Am J. Physiol 246: F105–F109, 1984).

\* Además del Dr. Robertson, los miembros del Comité Científico Consejero son: Bill Beckwith, Doctor en Filosofía; Daniel Bichet, Doctor en Medicina; Roberta Diaz Brinton, Doctora en Filosofía; Jacques Durr, Doctor en Medicina; Arnold Moses, Doctor en Medicina; Joseph Verbalis, Doctor en Medicina; Gary Wand, Doctor en Medicina y Robert Wildin, Doctor en Medicina. Heinz Valtin, Doctor en Medicina y Vicepresidente de la Fundación para la Diabetes Insípida, coordinador de la escritura de este documento.