

Alteraciones neurofisiológicas en la insuficiencia renal crónica: Papel de la parathormona. Estudio preliminar

J. L. Heredero, I. Moreno, M. Roca, J. M. Griño *

Neurophysiological disturbances in the IRC. Role of the parathormone. Preliminary study

We study 18 patients suffering from I.R.C., five of them in their terminal phase, without undergoing dialysis, and 13 undergoing long-term hemodialysis. We evaluate these patients from a neurophysiologic point of view, EEG, visual evocate responses. In the second group, such parameters are determinated before and after a hemodialysis session. We investigate the correlation that might exist with the values of certain biochemical data, such as BUN, Creatinine, Calcium, Phosphorous and specially Parathormone, wich constitutes the main focus of this report. We also discuss, the possibility of a neurotoxic effect derived from the existence of a secondary hiperparathyroidism.

Introducción

La afectación del S.N. central y periférico es una complicación habitual en la I.R.C. Su curso, progresivo y paralelo a la situación metabólica global del paciente y a la evolución de la insuficiencia renal en sí, ha constituido la base fundamental de la aplicación de parámetros neurofisiológicos como método útil en la valoración de la gravedad del proceso; en este sentido, el examen E.M.G. y el estudio de conducción nerviosa periférica (Neurografía), son clásicos en el momento de determinar la indicación de iniciar un programa de diálisis, así como en la valoración de la respuesta de cada paciente a dicho programa.

El análisis cuantitativo del EEG mediante histogramas de frecuencias (Bourne y cols., 1976; Spher y cols., 1977) y sobre todo el estudio de las respuestas evocadas (Klinger, 1954; Hyman y Kooi, 1969; Hammel y cols., 1978; Lewis y cols., 1978 y Heredero y cols., 1980), han puesto de re-

lieve el valor de dichos parámetros en el control de enfermos renales, complementando el análisis EMG, e incluso de alguna manera superándolo, dada la gran sensibilidad del S.N.C. a los cambios metabólicos del paciente en cada momento.

La posibilidad de una valoración cuantitativa de la afectación cerebral ha facilitado en parte los estudios encaminados a investigar los factores responsables de la misma. Así, y aunque se ha sugerido repetidamente la posible multiplicidad etiopatogénica relacionada con las alteraciones neurológicas, sin embargo ciertos datos orientan a pensar en la existencia de procesos, de alguna manera más específicos, ligados al desarrollo de dichas alteraciones en los pacientes afectos de I.R.C.

La posible neurotoxicidad de la PTH ha sido objeto de atención de diversos autores en los últimos años; su relación con las alteraciones EEG fue descrita por Guisado y cols. (1975), y su papel en la génesis de la neuropatía periférica fue estudiado por Goldstein y cols. (1978) en perros urémicos, y por Avram y cols. (1978) en humanos.

El presente estudio trata de analizar dicho posible efecto neurotóxico de la PTH a nivel del S.N.C.; hemos utilizado como técnica de análisis la promediación de respuestas evocadas visuales en la valoración del grado de afectación cerebral, y los resultados han sido comparados con los niveles de PTH y otras determinaciones bioquímicas, en un grupo de pacientes con I.R.C. y en pacientes en programa de diálisis.

Material y métodos

Dieciocho pacientes afectos de I.R.C. divididos en dos grupos han sido objeto de nuestro estudio. El grupo I está constituido por 5 pa-

* SS. de Neurofisiología Clínica, Medicina Nuclear y Nefrología. C. S. de la S. S. «Príncipes de España». Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

cientes en I.R.C. no dializados, y el grupo II está formado por 13 pacientes en programa de hemodiálisis periódica (tabla I).

TABLA I

Datos generales

	n	Edad
Grupo I (I.R.C.)	5	53,6 (SD ± 16,4)
Grupo II (Hemod.)	13	39,5 (SD ± 11,3)

En todos los casos, determinamos R.E.V., EEG, nivel de iPTH y otros parámetros bioquímicos (Cat, Ph, Mg, Creatinina, Urea p, Na y K).

En los pacientes del grupo II, todas las determinaciones se realizan en los 30 min precedentes al inicio de una sesión de hemodiálisis, transcurridas 42 h desde el final de la sesión anterior, y en los 30 min siguientes al final de la sesión. En ninguno de los pacientes se administran medicamentos que puedan alterar sensiblemente las determinaciones neurofisiológicas. Todos los pacientes del grupo II se dializan tres veces por semana, en sesiones de 6 horas, mediante un dializador de flujo paralelo de 1 m² de superficie.

El EEG se obtiene a partir de un electroencefalógrafo Van Goch de 18 canales, mediante técnica convencional.

Las respuestas evocadas visuales se determinan a partir de electrodos situados en O₁-V y O₂-V (Sistema 10-20 de la federación internacional), mediante el análisis de la actividad eléctrica cerebral en los 800 msg siguientes a la aplicación de un estímulo visual inespecífico. Un Sumador Nicolet 1070 obtiene el promedio de 32 respuestas correspondientes a un número similar de estímulos aplicados a una frecuencia standard de 1 Hz y una intensidad de 0,1 Ju, estando la fuente de luz situada 25 cm por delante del sujeto. Las condiciones de estimulación y el grado de adaptación fue similar para todos los pacientes.

La parathormona se determina mediante radioinmunoensayo; ha de tenerse en cuenta que se halla la fracción carboxi-terminal o inmunoreactiva (iPTH).

Resultados

En la tabla II se muestran todos los resultados analíticos, y en la tabla III las latencias de las respuestas evocadas visuales en los dos grupos de pacientes.

El análisis de los resultados del grupo I constata la existencia de una correlación positiva entre las latencias de las R.E.V. y los niveles de iPTH, la cual, a pesar del reducido número de casos de este grupo, se revela estadísticamente significativa (tabla IV). Dicha correlación está

TABLA II

Bioquímica (Grupo II)

mmol/l

	Pre-D	Post-D
Calcio T	2,16 ± 0,17	2,64 ± 0,27
Fósforo	1,52 ± 0,35	1,13 ± 0,29
Magnesio	0,97 ± 0,08	0,86 ± 0,15
Urea p	23,80 ± 7,17	9,08 ± 4,74
Creatinina	972,30 ± 226,17	477,70 ± 141,07

Determinaciones hormonales (PTH)

Grupo I	Grupo II (Pre-D)	Grupo II (Post-D)
21,62 — 4,1	31,78 ± 8,12	30,25 ± 6,82

Tabla III

Respuestas evocadas visuales

Latencias	Grupo I	Grupo II (Pre-D)	Grupo II (Post-D)
N ₁	52 ± 6,06	54,3 ± 9,5	47,5 ± 6,09
P ₁	73,9 ± 4,64	72,4 ± 8,38	71,2 ± 9,04
N ₂	101,3 ± 9,69	98,3 ± 8,57	100,1 ± 13,1
P ₂	131,9 ± 10,1	130,4 ± 10,2	127,9 ± 9,91
N ₃	172,7 ± 13,8	180,2 ± 14,3	173,6 ± 15,4
P ₃	223,6 ± 29,9	222,8 ± 13,5	214,5 ± 20,3

presente para las tres ondas (P₂, N₃ y P₃) del sector tardío de la respuesta, el más sensible a las alteraciones difusas cerebrales de carácter metabólico.

En el grupo II, la correlación entre iPTH y las latencias de la R.E.V. está presente en las determinaciones prediálisis, sólo para la P₂, siendo dicha correlación estadísticamente significativa. Esta correlación desaparece después de someter a los pacientes a una sesión de hemodiálisis de 6 horas. No se registra correlación alguna entre las R.E.V. y otros parámetros bioquímicos estudiados, ni antes ni después de la sesión de hemodiálisis.

Hemos hallado una importante correlación entre el nivel plasmático de CaT post-diálisis y la diferencia (acortamiento) de P₂ entre las R.E.V. pre-diálisis y post-diálisis; su posible significado se discutirá más adelante.

TABLA IV

Correlaciones

		Grupo I				
		P ₂	N ₁	P ₂		
PTH		r = 0,81 p < 0,1 n = 5	r = 0,93 p < 0,05 n = 5	r = 0,98 p < 0,01 n = 5		
		Grupo II				
A) Prediálisis	PTH	CaT	P	Mg	U _p	
	P ₂	r = 1,87 p < 0,1 n = 11	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
B) Postdiálisis	P ₂	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Diferencia P ₂ prediálisis y postdiálisis — y Ca T postdiálisis: r = 0,66 p < 0,05 n = 10						

Discusión

Los resultados presentes orientan a pensar en la PTH como uno de los factores responsables de las alteraciones cerebrales propias de la I.R.C.; de alguna manera, complementan y están de acuerdo con los obtenidos en experimentación animal por Guisado y cols. (1975), quienes demostraron la presencia de alteraciones electroencefalográficas en relación con la existencia de un hiperparatiroidismo secundario, y que dichas alteraciones eran significativamente inferiores cuando se realizaba una paratiroidectomía previa al desarrollo de la insuficiencia renal. En el mismo sentido, hablan los trabajos de Goldstein y cols. (1978) y Avram y cols. (1978), en cuanto a la influencia de la PTH sobre el desarrollo de la neuropatía periférica.

Es interesante citar que la relación entre las R.E.V. y la PTH parece desaparecer después de la diálisis; sabemos que la PTH es una hormona no dializable habitualmente (Avram y cols., 1978), y que su vida media está alargada en estos enfermos (Freitag y cols., 1978), ¿estaría ello en contra de una neurotoxicidad directa de la PTH? Por otra parte, las alteraciones neurológicas a nivel central y periférico parecen estar estrechamente relacionadas con el contenido intracelular de calcio en el cerebro y nervio periférico, el cual está notablemente aumentado en la insuficiencia renal, y disminuye significativamente con la hemodiálisis (Goldstein y cols., 1978; Arieff y

Massry, 1974; etc.), comportamiento paralelo al observado en las alteraciones de las respuestas evocadas; ¿sería posible entonces la existencia de una relación, de alguna manera causal, entre ambas anormalidades?

No hemos hallado correlación significativa entre las latencias de las R.E.V. y el resto de parámetros bioquímicos estudiados en nuestro grupo de pacientes (U_p, Creatinina, Mg, Cat y Fósforo); sin embargo, hemos observado como el nivel de Calcio T post-diálisis muestra una relación importante (r = 0,66 p < 0,05) con el acortamiento de latencias de la R.E.V. (P₂-sector tardío) después de 6 h de hemodiálisis; ello indicaría de algún modo que la normalización de la calcemia ejerce un efecto beneficioso a nivel de S.N.C. Ahora bien, dicho efecto probablemente no sea causal, sino la expresión de una mejoría global de la situación metabólica del paciente. Por otra parte, la hipercalcemia relativa post-diálisis tendría sobre el contenido de calcio intracerebral, teóricamente, un efecto paradójico al observado en la literatura, y, además, la frenación de la secreción de PTH debida al aumento de calcio iónico sería probablemente insignificante debido a que la PTH no se dializa y su vida media está alargada, como anteriormente citamos.

Conclusión

Admitiendo la posible multiplicidad etiopatogénica como responsable de la afectación neurológica de los enfermos en I.R.C., sin embargo es posible que la parathormona y el metabolismo fosfo-cálcico ejerza un papel importante en este aspecto; los resultados presentes y una revisión detallada de la literatura orientan a pensar así. Dado, no obstante, el hasta ahora poco número de casos estudiados por nosotros y el carácter experimental de la mayor parte de los trabajos publicados, es posible que casuísticas más extensas confirmen o, por el contrario, rechacen esta orientación. Es nuestro propósito continuar este estudio en el futuro e investigar también las respuestas evocadas en pacientes sometidos a otros tipos de diálisis (C.P.D., etc.). Esperamos asimismo los resultados obtenidos por otros autores.

Resumen

Se estudian 18 pacientes afectos de I.R.C., 5 de ellos en fase terminal, no dializados, y 13 incluidos en programa de hemodiálisis periódica. Se valoran, desde el punto de vista neurofisiológico, EEG y respuestas evocadas visuales; en el segundo grupo, dichos parámetros se determinan

antes y después de una sesión de hemodiálisis. Se investiga la posible correlación existente con los valores de algunos parámetros bioquímicos como BUN, creatinina, calcio, fósforo y especialmente parathormona, la cual constituye el objetivo central del presente trabajo. La posibilidad de un efecto neurotóxico derivado de la existencia de un hiperparatiroidismo secundario es discutida.

Bibliografía

1. Arieff, A. I.; Massry, S. G.: Calcium metabolism of brain in Acute renal failure. *J. Clin. Invest.*, 53: 387-392, 1974.
2. Avram, M. M.; Feinfeld, D. A.; Huatuco, A. H.: Search for the Uremic Toxin: Decreased motor nerve conduction velocity and elevated parathyroid hormone in Uremic. *N. Eng. J. Med.*, 298: 1000-1003, 1978.
3. Bourne, J. R.; Ward, J. W.; Teschan, P. E.; Musso, M.; Jhonston, H. B.; Jr. and Ginn, H. E.: Quantitative assessment of the electroencephalogram in renal disease. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 39: 377-388, 1975.
4. Freitag, J.; Martin, K. J.; Hruska, K. A.; Anderson, Ch.; Courades, M.; Ladenson, J.; Klarhr, S.; Slatopolhy, E.: Impaired parathyroid hormone metabolism in chronic renal failure. *N. Eng. J. Med.*, 298: 29-33, 1978.
5. Goldstein, D. A.; Chui, L. A.; Massry, S. G.: Effect of Parathyroid Hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J. Clin. Invest.*, 88-93, 1978.
6. Guisado, R.; Arieff, A. I.; Massry, S. G.: Changes in the electroencephalogram in acute uremia. *J. Clin. Invest.*, 53: 387-745, 1974.
7. Hammel, B.; Bourne, J. R.; Ward, J. W.; Teschan, P. E.: Visually evoked cortical potential in renal failure: Transient potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 44: 606, 1978.
8. Heredero, J. L.; Moreno, I.; Márquez, J.; González, C.: Respuestas evocadas visuales en pacientes afectos de insuficiencia renal crónica y en pacientes en programa de hemodiálisis periódicas. *Rev. SEDYT*, II/1: 19-26, 1980.
9. Hyman, D. R. and Kooi, K. A.: Visually evoked cortical responses in renal insufficiency. *Univ. Mich. Med. Centr. J.*, 35: 177-179, 1969.
10. Kliger, M.: EEG observations in Uremia. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 6: 519, 1954.
11. Lewis, E. G.; Dustman, R. E.; Beck, E. C.: Visual and Somatosensory evoked potential. Characteristics of patients undergoing hemodialysis and kidney transplantation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 44: 223-231, 1978.
12. Spher, W.; Sartorius, H.; Berglund, K.; Hjorth, B.; Kablitz, C.; Plug, U.; Wiedemann, P. H.; Zapf, K.: EEG and Hemodialysis. A structural survey of EEG spectral analysis, Hjorth'EEG descriptors blood variables and Psychological data. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 43: 787-797, 1977.