

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA
GUTIERREZ.”
CENTRO MEDICO NACIONAL “SIGLO XXI”.
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MÉDICA.**

TITULO.

Efecto del hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes con Insuficiencia renal crónica candidatos a paratiroidectomía sobre la velocidad de conducción nerviosa sensorial y motora.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA
PRESENTA:

Dr. Carlos Igor Rocha Ortiz .

ASESOR: Dr. Pedro Trinidad Ramos
Profesor Titular y Jefe de Servicio del Departamento de Nefrología

ASESOR: Dr. Sergio de Jesús Aguilar Castillo.
Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

“Efecto del hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes con Insuficiencia renal crónica candidatos a paratiroidectomía sobre la velocidad de conducción nerviosa sensorial y motora”

DRA LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DR PEDRO TRINIDAD RAMOS
ASESOR DE TESIS

DR SERGIO DE JESUS AGUILAR CASTILLO
ASESOR

INDICE

	Paginas
Introducción.....	4
Material y métodos.....	13
Análisis estadístico.....	16
Resultados.....	16
Discusión.....	24
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27

INTRODUCCION:

La enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por una disminución de la función renal, irreversible, generalmente progresiva, al grado de presentar consecuencias dañinas para el paciente.¹ La enfermedad renal en estadio Terminal considerada como estadio 5 ó Insuficiencia renal crónica (IRC) en los estadios de la ERC de acuerdo con la US NKF (Fundación Nacional del Riñon de los Estados Unidos de Norteamérica) y las K-DOQI (Iniciativa de resultados de calidad en la enfermedad renal), se caracteriza por la disminución del filtrado glomerular menor de 15 ml/min/m²SC y es el momento adecuado para el inicio de una Terapia de reemplazo renal. Las complicaciones y consecuencias de la IRC son la enfermedad cardiovascular, anemia, acidosis metabólica, desnutrición, desequilibrio hidroelectrolítico, diátesis hemorrágica, manifestaciones dermatológicas y la presencia de datos de síndrome uremico.^{1,2}

El síndrome uremico puede ser definido como el deterioro de múltiples funciones bioquímicas y fisiológicas en paralelo con la falla renal progresiva, por lo tanto resulta en una compleja y variable sintomatología.^{3,4} Las toxinas urémicas son un sinnúmero de solutos acumulados en el paciente uremico con IRC, los cuales directa o indirectamente son atribuibles a la deficiente depuración renal. Dichas toxinas se subdividen dentro de 3 grupos basados en sus características químicas y físicas: (a) compuestos pequeños, solubles en agua, no unidos a proteínas tales como la urea; (b) compuestos pequeños, solubles en lípidos y/o unidos a proteínas, tales como p-cresol; (c) las mas grandes también llamadas moléculas medias con peso molecular en rangos de 300 a 12000 daltons (D), entre ellas las B₂-microglobulina, productos finales de glucosilación avanzada, guanidinas, oxalato, mioinositol y la paratohormona (PTH) u hormona paratiroidea, entre algunas de ellas.^{4,5}

La PTH es una molécula media con peso molecular de mas de 9000 D, y el exceso de PTH conduce a un incremento en el calcio (Ca) intracelular, llevando a alteraciones en la función de múltiples órganos, incluyendo procesos como remodelamiento óseo, respuesta pancreática, eritropoyesis, respuesta inmune, función cardiaca y hepática.⁴

Una de las mayores alteraciones hormonales en la uremia, es el Hiperparatiroidismo secundario (HPTS) derivado de la elevación de los niveles sanguíneos de la PTH. En un editorial publicada en 1977, Massry sugiere que el exceso crónico de PTH en pacientes con ERC podría ejercer múltiples efectos adversos en diversos órganos. Por lo que la hipótesis de Massry implica a la PTH como la mayor toxina urémica, participante en la génesis de muchas de las manifestaciones del síndrome urémico.⁶

Las alteraciones en el metabolismo del Ca y fósforo (P) son consecuencia invariable de la IRC. Esto no es extraño debido a que los riñones sirven para mantener el balance de Ca y P corporal total, por la modulación de las cantidades de cada mineral que son excretadas diariamente por la orina.⁷ La PTH y el calcitriol (vitamina D activa) son los mayores reguladores de la homeostasis del calcio en los humanos y la PTH es la encargada de la regulación minuto a minuto de los niveles de Ca^{++} en el líquido extracelular. Así la PTH estimula la producción de calcitriol y este suprime la síntesis y secreción de la PTH.⁸

El HPTS es una complicación universal en los pacientes con IRC. La hiperplasia de las glándulas paratiroides es un hallazgo típico de estos pacientes, así en la falla renal temprana la disminución de los niveles de calcitriol y Ca^{++} estimulan una mayor síntesis y secreción de PTH, con la progresión del daño renal existe una disminución en el número de receptores de calcitriol y Ca, ocasionando que las glándulas paratiroides sean más resistentes a estos, además se agrega el aumento en los niveles séricos de P que inducen hiperplasia de las glándulas paratiroides, independientemente del Ca y del calcitriol, y por un mecanismo pos-transcripcional incrementa la síntesis y secreción de PTH. El control de estos factores: Ca, calcitriol y P, es crítico para prevenir el desarrollo del HPTS y la hiperplasia de las glándulas paratiroides.⁹

La función primaria de la PTH es mantener la concentración de Ca en el líquido extracelular a través de los siguientes mecanismos (1) actúa directamente en el riñón estimulando la reabsorción tubular de calcio; (2) aumenta de forma indirecta la absorción intestinal de calcio, ya que incrementa la síntesis de la enzima alfa-1 hidroxilasa y ésta a su

vez promueve la producción de calcitriol; (3) en el hueso induce una rápida liberación de calcio de la matriz, por que actúa directamente sobre los osteoblastos, e indirectamente sobre los osteoclastos, para liberar Ca y fosfatos; (4) mantiene la concentración de fosfatos en sangre, inhibiendo su reabsorción en los túbulos proximales y distales del riñón.¹⁰

Entre las manifestaciones urémicas atribuidas al exceso de PTH en pacientes con IRC se encuentran a nivel cerebral alteraciones electroencefalográficas; en los nervios periféricos la disminución en la velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva (VCNM y VCNS); a nivel cardiaco lleva a disminución del índice cardiaco, reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda y reducción del porcentaje de acortamiento de las fibras miocárdicas, en páncreas existe deterioro de la secreción de insulina, el sistema retículo-endotelial presenta deterioro de la fagocitosis y del metabolismo del glucogeno, prurito intenso, necrosis tisular, calcificación de tejidos blandos, resorción ósea y disfunción sexual.⁶ El exceso crónico de la PTH en presencia o ausencia de IRC esta asociada con elevaciones significativas en los niveles en reposo del Ca citosólico de los sinaptosomas cerebrales y la reducción significativa de su contenido de ATP.¹¹

En específico los efectos del exceso de la PTH sobre la estructura y función cardiovascular en la IRC son los siguientes: Incremento crónico de la presión sanguínea, del Ca intracelular en las células del músculo liso vascular y de la relación pared:lumen del músculo liso vascular; aumento de la fuerza e índice de contractilidad, disminución de la producción de energía mitocondrial de los cardiomiocitos, incremento del Ca intracelular de los cardiomiocitos por disminución de la salida de Ca y de la recaptura del mismo por el retículo sarcoplasmico, aumento de la masa ventricular izquierda vía hipertrofia de los cardiomiocitos y aumento de la fibrosis intersticial, incremento de la aterosclerosis por alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, aumento de la resistencia a la insulina, deposito en la pared vascular de calcio-fósforo, hipertensión, inhibición de la migración/proliferación de las células del músculo liso vascular por la PTH y Proteína relacionada con PTH (PrPTH), y por ultimo calcificación de las válvulas cardiacas.¹²

Las modalidades terapéuticas disponibles actualmente para el HPTS en los pacientes con IRC en terapia de sustitución de la función renal, van desde la restricción dietética del P, quelantes de P, calcitriol oral o en pulsos, calcimiméticos, nuevos análogos de vitamina D, la terapia de inyección de etanol percutánea selectiva, la inyección directa de calcitriol y por último la paratiroidectomía (PTx). Hay muchas opciones para el tratamiento dependiendo de los niveles de PTH y los grados de hiperplasia paratiroidea.¹³

Las indicaciones para la PTx comprenden: (i) hipercalcemia e hiperfosfatemia resistente a la terapia en presencia de niveles de PTH elevados superiores a 800 pg/ml (rango normal esperado en los pacientes con IRC de 150-300 pg/ml), (ii) problemas biomecánicos (p.e. fracturas, avulsión del tendón del cuádriceps, epifiseolisis en niños), y (iii) calcifilaxis, los cuales son una indicación absoluta. Mas recientemente ha sido propuesto que la PTx debería ser considerada cuando el tamaño estimado de una glándula paratiroidea por USG de cuello es mayor de 0.5 cm³ o cuando las concentraciones de PTH no disminuyan después de un breve periodo (6-8 semanas) de tratamiento con calcitriol.¹⁴ Las recomendaciones mencionadas están basadas en las siguientes consideraciones: (1) crecimiento de las glándulas paratiroideas con hiperplasia nodular ; (2) anomalías del esqueleto (disrupción de la arquitectura tridimensional y reducción de la masa esquelética) inducida por el HPTS avanzado; (3) la respuesta al tratamiento con calcitriol es notoriamente pobre como resultado de la baja expresión de sus receptores por las células paratiroideas; y (4) los pacientes están expuestos a los peligros de la hiperfosfatemia e hipercalcemia prolongadas con riesgo de calcificación coronaria y de la válvula aórtica, el anillo fibroso y las arterias elásticas, y en consecuencia con potencial impacto en la supervivencia del paciente.¹⁴

La neurotoxicidad de la PTH de acuerdo a estudios en perros ha demostrado que la uremia incrementa el contenido de Ca en el cerebro y nervios periféricos, y esta asociada con lentificación del electroencefalograma (EEG) y disminución de la VCNM y VCNS. La PTx antes de la presencia de uremia previene el aumento en el contenido de Ca y evita las alteraciones previamente comentadas, así también la administración de PTH en perros con función renal normal incrementa el contenido de Ca en el cerebro y nervios periféricos e

induce cambios en electroencefalográficos y en la velocidad de conducción nerviosa (VCN) similares a aquellos vistos en perros urémicos, los cuales revierte después de discontinuar la administración de la PTH.⁶

La VCN esta disminuida en pacientes en diálisis con niveles sanguíneos elevados de PTH, pero esta dentro de rango normal en pacientes en diálisis de la misma edad quienes tienen niveles séricos mucho menores de PTH. Por lo cual se ha reportado disminución de la VCNM y la VCNS asociada a desmielinización segmentaria de nervios periféricos en pacientes que cursan con falla renal aguda, la cual es una condición asociada a elevación de los niveles séricos de PTH.¹⁵

La causa exacta del daño nervioso periférico conocido como polineuropatía urémica es aun desconocida. Entre las hipótesis se habla de los papeles que juegan la deficiencia de vitaminas, la isquemia nerviosa, el mioinositol plasmático o la PTH, pero ninguna ha sido completamente sostenida. La hipótesis de “las moléculas medias” es actualmente el mecanismo mas favorecido y explica la estabilización de la neuropatía con el tratamiento dialítico adecuado. En estudios patológicos, Asbury y cols determinaron que los hallazgos neurológicos mas comunes son la degeneración axonal distal con destrucción secundaria de la mielina,¹⁶ además existe una marcada perdida axonal y disminución de fibras en los troncos nerviosos dístales de las extremidades inferiores,¹⁷ que llevan a degeneración de axones sensoriales y motores que provocan desmielinización segmentaria secundaria. Estos cambios son más severos distalmente, lo que refleja posiblemente la disfunción tanto a nivel del cuerpo celular nervioso como trastornos vasculares locales dístales.¹⁸

La lesión esta directamente relacionada a la longitud de los axones, los más largos son los primeramente afectados, resultando en síntomas predominantes en las extremidades inferiores. Los síntomas sensoriales (parestias, sensación de quemazón, calambres y dolor) tienden a preceder a los síntomas motores (debilidad).¹⁹ Los signos durante la exploración clínica son la pérdida en la sensibilidad propioceptiva (de posición y vibración), al tacto ligero y al dolor; así como la disminución en los reflejos tendinosos profundos.²⁰

Los síntomas motores usualmente reflejan una enfermedad avanzada, la pérdida de la función motora puede conducir atrofia muscular, mioclonos o una parálisis eventualmente, así los estudios electrofisiológicos son las pruebas más sensibles para detectar la neuropatía urémica, incluso en pacientes asintomático.²¹ Entre el 15-85% de los pacientes tienen datos electrofisiológicos de daño a la función nerviosa, aunque solo la mitad de los pacientes son sintomáticos, por lo cual además de la importancia del diagnóstico temprano, las pruebas electrofisiológicas pueden ser útiles en la monitorización del curso de la enfermedad renal, una vez que se ha iniciado la terapia de reemplazo renal.
22

La neuropatía se encuentra presente en hasta el 65% de los pacientes al inicio de la diálisis; por lo que se desarrolla durante los estadios tempranos de la ERC, pero los síntomas de la neuropatía periférica generalmente se presentan hasta que la tasa filtración glomerular esta entre 12-20 ml/min., o si el estado urémico ha estado presente por lo menos 6 meses, sin embargo no hay suficiente evidencia para definir un umbral específico de asociación entre la tasa filtración glomerular y el incremento en la prevalencia ó la severidad de la neuropatía, así que más del 90% presentan disminución de la VCNS mientras que en los nervios motores disminuye solo 40%, y entre los pacientes con diálisis, la evidencia de neuropatía alcanza del 50-100%, incrementándose la prevalencia con la duración de la diálisis.²³

El potencial de acción nervioso sensitivo (PANS) de los nervios sural y peroneo superficial, cuando están presentes, se encuentran con latencias moderadamente prolongadas con una significativa disminución de la amplitud, aun cuando el paciente no tenga signos clínicos de neuropatía periférica. Algunos potenciales pueden presentar dispersión temporal. En el nervio mediano y cubital el PANS también presenta anomalías en la velocidad de conducción, amplitud y latencia distal.

En los estudios de conducción motora existe disminución de la velocidad en un 60% en los miembros torácicos y en un 80% en los pélvicos, la amplitud disminuye hasta llegar a desaparecer primero en los nervios pélvicos y posteriormente en los torácicos.

Se ha encontrado que aún cuando la conducción motora es normal, existen cambios en las respuestas tardías (polisinápticas proximales); la respuesta F se encuentra con latencia prolongada, con reducción a la persistencia, o bien, ausente.

Los hallazgos en la exploración electromiográfica respaldan los estudios de conducción nerviosa, confirmando una pérdida axonal y encontrando signos de denervación (ondas positivas, potenciales de fibrilación) en grados variables, inicialmente en músculos distales y con la progresión se encontraran estos datos en los proximales. El patrón de reclutamiento, evidenció igualmente, una población neuronal reducida.²⁴

La evaluación del patrón de afección de nervio periférico radica en la confirmación de desmielinización, de los cuales hay más de 12 artículos publicados por consensos en diferentes países. El común denominador en todos ellos, son: a) Prolongación de latencias distales, b) disminución de la velocidad de conducción, c) dispersión de los componentes motores, d) bloqueo de conducción; y los puntos de variabilidad, son el número de nervios que deben estar afectados.

No existen criterios absolutos para evaluación de compromiso axonal y este se deriva de la exclusión de desmielinización..

Para amplitud: del limite inferior de lo normal al 80% es considerado como leve, menor del 80% del limite inferior de lo normal es un franco daño axonal, moderado del 80 a 50% y severo menos del 50%.

Para la latencia distal: de Normal a 120% del límite superior de lo normal, leve 120 a 150% del Limite superior de lo normal moderado, mayor al 150%: Severo

Para Velocidad de conducción: de normal al 80% del límite inferior de lo normal: leve, del 80% a 50% del límite inferior de lo normal: moderado, menor al 50%: Severo.²⁵

Por lo que debido a que la IRC afecta todos los órganos de la economía humana, el daño a nivel del sistema nervioso central y periférico se considera como una indicación absoluta de inicio de la terapia de sustitución de la función renal.

Dentro de este contexto, el estudio de las principales toxinas urémicas y sus mecanismos de acción ha llevado a reconocer a la PTH como su mayor toxina, cumpliendo todos los criterios que definen a una partícula como toxina urémica.

La repercusiones multisistémicas entre ellas la disminución de la velocidad de conducción nerviosa motora y las alteraciones a nivel sensorial pueden presentar desde daño subclínico hasta manifestaciones motoras, limitando la funcionalidad del paciente hasta el grado de discapacidad, con el subsecuente deterioro en la calidad de vida.

El HPTS como consecuencia de la ERC nos lleva a la elevación sistémica de los niveles de la PTH que actúan a nivel celular permitiendo el incremento intracelular de Ca en modelos experimentales, que conlleva a deterioro del cerebro, nervios periféricos, corazón, pulmones, páncreas, metabolismo de lípidos y sistema inmunológico

Por lo tanto la disminución de los niveles de PTH hasta los rangos aceptables en el paciente IRC con la realización de la PTx, puede conducir a una mejoría de la neuroconducción evaluada a través de estudios neurofisiológicos posterior al tiempo de estabilización de los niveles séricos de Ca debido a la cirugía, lo que puede representar que la PTH es una de las principales toxinas causales del daño al sistema nervioso periférico en esta población.

Por lo cual nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Existe mejoría de la velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva pos-PTx en pacientes con HPTS a IRC? Y también: ¿Existe mejoría en la amplitud de los potenciales de acción muscular compuesto

(PAMC) y potenciales de acción nervioso sensitivo (PANS) pos-PTx en pacientes con HPTS a IRC?

De tal manera que hipotetizamos que: la PTx mejora la velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva en los pacientes con HPTS a IRC, y también: la PTx mejora la amplitud de los PAMC y PANS en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a IRC.

METODOLOGIA

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

Se realizo un estudio de reporte de casos en el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades “Dr Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social y en el departamento de neurofisiología clínica, durante los meses de noviembre del 2006 a Febrero del 2007

Se seleccionaron a pacientes con criterios clínicos para la realización de PTx por HPTS severo que se encontraban en seguimiento por la clínica de metabolismo óseo mineral perteneciente al servicio de nefrología y que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, IRC en Tratamiento sustitutivo de la función renal ya sea en la modalidad de diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD), los criterios que se consideraron para la decisión de la cirugía fueron: hipercalcemia e hiperfosfatemia persistentes a pesar de tratamiento farmacológico y dietético, con niveles séricos de PTH mayores de 800 pg/ml posterior a la administración de pulsos de calcitriol, los cuales se pudieran estar acompañados por fracturas patológicas, avulsión del tendón del cuádriceps, calcifilaxis así como la evidencia por estudios de gabinete (US de cuello, gammagrama MiBi de paratiroides) de crecimiento de las glándulas paratiroides. Se excluyeron a pacientes que no aceptaran participar en el estudio, con diagnóstico establecido de neuropatía concomitante, con IRC secundaria a amiloidosis o que tuvieran prescrito tratamiento con azatioprina, ciclosporina, metotrexate), quimioterapéuticos, antirretrovirales.

Se realizó historia clínica del paciente para determinar género, edad, etiología y tiempo de evolución de la IRC, terapia de reemplazo renal actual así como la determinación de los niveles séricos de Hb (g/dl), Hto (%), Ca (mg/dl), P (mg/dl), Producto Calcio x fosforo (CaxP en mg^2/dl^2), PTH intacta (pg/ml), fosfatasa alcalina (FA en U/l) y reactantes de fase aguda (VSG, PCR y fibrinógeno). El estudio neurofisiológico consistió en la realización de técnicas convencionales de neuroconducción (medición de latencia, amplitud y velocidad de conducción nerviosa) de los nervios motores (nervio tibial, peroneo, mediano y cubital), y sensitivo (sural, peroneo superficial, mediano y cubital) en miembros

pélvicos y torácicos respectivamente, a través del electromiógrafo marca Nicolet Modelo Viking IV D, 1 a 2 días previos a la PTx determinándose como normal, daño leve, moderado o severo basado en los criterios del reporte de la academia americana de neurología, la asociación americana de medicina de electrodiagnóstico, y la academia americana de medicina física y rehabilitación; y en la exclusión de desmielinización para evaluar daño axonal.

Para amplitud. Del límite inferior de lo normal al 80% es considerado como leve; menor del 80% del límite inferior de lo normal es un franco daño axonal; Moderado del 80 a 50% y severo menos del 50%. Para la latencia distal. De Normal a 120% del límite superior de lo normal: Leve; 120 a 150% del límite superior de lo normal: Moderado; mayor al 150%: Severo. Para Velocidad de conducción. De normal al 80% del límite inferior de lo normal: Leve; del 80% a 50% del límite inferior de lo normal: Moderado; menor al 50%: Severo. La PTx consistió en la remoción quirúrgica de 3 de las 4 glándulas paratiroides de mayor tamaño o solo se deja una porción de la glándula de menor tamaño

El presente trabajo se realizó tomando en base las recomendaciones para guiar a médicos en la investigación biomédica en seres humanos adaptadas por la asamblea mundial Helsinki, Finlandia en junio 1964; modificada por la 29ª asamblea medica mundial de Tokio, Japón en octubre 1975 y por la 35ª asamblea medica mundial. Hong Kong, en septiembre de 1989.

Los propósitos de la investigación biomédica que involucran a seres humanos, deben ser mejorar procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, así como entender la etiología y patogénesis de la enfermedad.

Criterios de evaluación del patrón de afección de nervio periférico. Basado en Reporte de la Academia Americana de Neurología, La Asociación de Medicina de Electrodiagnóstico, y la Academia Americana de Medicina Física y Rehabilitación.²⁵

NERVIO MOTOR	1 = Normal	2 = daño leve	3 = daño moderado	4 = daño severo
Amplitud				
Mediano	> 5 mV	3.8 a < 5 mV	1.5 a <3.8 mV	< 1.5 – ausente
Cubital	> 5mV	3.8 a < 5 mV	1.5 a <3.8 mV	< 1.5 – ausente
Tibial	> 5mV	4 a < 5 mV	2 a < 4 mV	< 2 mV – ausente
Peroneo	> 3mV	2 a < 3 mV	1 a < 2 mV	< 1 mV – ausente
LATENCIA				
Mediano	< 3.7 ms	< 5 ms	<8ms	> 8 ms
Cubital	< 3.7 ms	< 5 ms	<8ms	> 8 ms
Tibial	< 5 ms	< 8 ms	< 10ms	> 10 ms
Peroneo	< 5 ms	< 8 ms	< 10ms	> 10 ms
VCN				
Mediano	45 a 50 m/s	40 a 45 m/s	30 a 40 m/s	< 30 ms
Cubital	45 a 50 m/s	40 a 45 m/s	30 a 40 m/s	< 30 m/s
Tibial	42 a 50 m/s	38 a 42 m/s	30 a 38 m/s	< 30 m/s
Peroneo	40 a 50 m/s	36 a 40 m/s	28 a 36 m/s	< 28 m/s

NERVIO SENSITIVO	1 = Normal	2 = leve	3 = moderado	4 = severo
Amplitud				
Mediano	> 12 uV	10 a 12 5 uV	6 a 10 uV	< 6 uV – ausente
Cubital	> 12 uV	10 a 12 5 uV	6 a 10 uV	< 6 uV – ausente
Sural	> 12 uV	9 a 12 uV	5 a 9 uV	< 5 uV – ausente
Peroneo	> 10 uV	8 a 10 uV	5 a 8 uV	< 5 uV – ausente
LATENCIA				
Mediano	< 3 ms	> 3 a 4 ms	> 4 ms a 6 ms	> 6 ms
Cubital	< 3 ms	> 3 a 4 ms	> 4 ms a 6 ms	> 6 ms
Sural	< 3.5 ms	> 3.5 a 4.5 ms	> 4 .5 ms a 7 ms	> 7 ms
Peroneo	< 3.5 ms	> 3.5 a 4.5 ms	> 4 .5 ms a 7 ms	> 7 ms
VCN				
Mediano	> 50 m/s	42 a 50 m/s	35 a 42 m/s	< 35 ms
Cubital	> 50 m/s	42 a 50 m/s	35 a 42 m/s	< 35 ms
Sural	45 a 50 m/s	40 a 45 m/s	32 a 40 m/s	< 32 m/s
Peroneo Superficial	45 a 50 m/s	40 a 45 m/s	32 a 40 m/s	< 32 m/s

ANALISIS ESTADISTICOS:

Para el análisis estadístico elaboró base de datos y luego se procesó por medio del programa estadístico SPSS 12.0 para windows. Se realizó estadística descriptiva estimándose medidas de dispersión para las variables cuantitativas. Así como frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

RESULTADOS:

Durante el periodo del estudio se captaron un total de 6 pacientes quienes cumplieron con los criterios de selección y a quienes se les realizo historia clínica, estudios de laboratorio y estudio neurofisiológico previo a la realización de la PTx. De acuerdo con el genero fueron mujeres n= 3 (50%) y hombres n=3 (50%), la edad con una mediana de 33 años con un rango de 23 a 64 años, la terapia de reemplazo renal fue de diálisis peritoneal n= 3 (50%) y HD n= 3 (50%), etiología de la IRC que fue desde Glomérulonefritis crónica (GMNC) n=1, Enf de alport (n=1), enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPDA) n=1, Litiasis renal (n=1), Hipoplasia renal (n=1) y de etiología no determinada (n=1) con un porcentaje para cada uno de ellos de 16.66%; el tiempo de evolución de la IRC tuvo una mediana de 3.5 años con un rango de 1 a 7 años.

Variable	Mediana n=6	Rango
Edad (anos)	33	23-64
Tiempo de la IRC (años)	3.5	1-7

Etiología	6 pacientes
GMNC	1
Enf. de Alport	1
ERPDA	1
Litiasis renal	1
Hipoplasia renal	1
Etiología no determinada	1

De los estudios de laboratorio cabe mencionar la presencia anemia severa con Hb (mediana 7.45 g/dl, rango 6.7-9.8); Hto (mediana 22.3%, rango 19.3-29.5) , así como la hiperfosfatemia severa con P (mediana 7.9 mg/dl, rango 5.7-9.6) , el importante incremento de los niveles de PTH intacta (mediana 1916.5 pg/dl, rango 881-2331), el producto CaxP (mediana 75.44 mg²/dl² , rango 55.3-92.2) con presencia de normocalcemia y por ultimo el discreto incremento de los niveles séricos de reactantes de fase aguda en esta población estudiada con HPTS.

Variable	Mediana	Rango
Hb (g/dl)	7.45	6.7 - 9.8
Hto (%)	22.3	19.3 - 29.5
Ca (mg/dl)	9.65	9.5 – 10.7
P (mg/dl)	7.9	5.7 – 9.6
CaxP (mg²/dl²)	75.44	55.3 – 92.2
PTH (pg/ml)	1916.5	881 - 2331
FA (U/l)	265	134 - 1408
VSG (mm/hr)	20	8 - 32
PCR (mg/dl)	0.3	0.3 - 11
Fibrinógeno (mg/dl)	490.5	356 - 668

Se realizaron estudios de neuroconducción en los 6 pacientes, evaluando las respuestas para los nervios mediano y cubital en sus porciones sensoriales y motoras para miembros torácicos; y para los nervios peroneo en su porción motora y sensorial, así como sural (sensorial) y tibial (motor), para los miembros pélvicos; Se obtuvieron en todos los nervios latencia, amplitud y velocidad de neuroconducción.

Se encontró que para las respuestas motoras: evaluando el nervio mediano para la latencia el 66.6% (4 pacientes) tenía un grado de lesión leve. Para la amplitud 16.66% presentó un grado moderado (1 paciente). La velocidad de neuroconducción (VNC) se encontró 16.66% con grado de lesión leve (1 paciente) y 16.66% con moderado (1). Para el nervio cubital se encontró la latencia en 50% (3 pacientes) con un grado de lesión leve. Para la amplitud el total de la muestra presentó respuestas normales. La VNC 33.3% (2 pacientes) tuvieron grado de lesión leve y 16.66% (1 paciente) con grado de lesión moderado. ^(Tabla 1 y 2)

(Tabla 1)

RESPUESTAS DE NEUROCONDUCCION NERVIOS MOTORES TORACICOS		
<i>Nervios Motores</i>	Mediana	Rango
Mediano izq Latencia (ms)	3.65	3.30 – 4.40
Mediano izq Amplitud (mV)	7.80	5.60 – 14.80
Mediano izq VNC (m/s)	51	38 – 61
Mediano der Latencia (ms)	4	3.20 – 4.60
Mediano der Amplitud (mV)	7.55	2.50 – 18.10
Mediano der VNC (m/s)	49	39 – 59
Cubital izq Latencia (ms)	3.70	2.90 – 4.90
Cubital izq Amplitud (mV)	6.55	6.10 – 11.20
Cubital izq VNC (m/s)	50.50	4 - 58
Cubital der Latencia (ms)	3.60	3.30 – 4.30
Cubital der Amplitud (mV)	8.30	6.80 – 12.60
Cubital der VCN (m/s)	49	35 – 59

(Tabla 2)

GRADO DE LESION MOTORES MIEMBROS TORACICOS				
<i>Nervios Motores</i>	Normal	Leve	Moderado	Severo
Mediano izq Latencia	3 (50%)	3 (50%)	0	0
Mediano izq Amplitud	6 (100%)	0	0	0
Mediano izq VNC	4 (66.66%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)	0
Mediano der Latencia	2 (33.33%)	4 (66.66%)	0	0
Mediano der Amplitud	5 (83.33%)	0	1 (16.66%)	0
Mediano der VNC	5 (83.33%)	0	1 (16.66%)	0
Cubital izq Latencia	3 (50%)	3 (50%)	0	0
Cubital izq Amplitud	6 (100%)	0	0	0
Cubital izq VNC	4 (66.66%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)	0
Cubital der Latencia	3 (50%)	3 (50%)	0	0
Cubital der Amplitud	6 (100%)	0	0	0
Cubital der VCN	3 (50%)	2 (33.33%)	1 (16.66%)	0

Las respuestas motoras para miembros pélvicos mostraron: para el nervio tibial 50% presento latencia con lesión leve (3 pacientes), en la amplitud el 33.3% (2 pacientes) con grado de lesión leve, 16.66% moderado (1) y 16.6% severo (1). La VNC mostró 33.3% pacientes con lesión leve (2), 50% con moderado (3) y 16.66% severo (1). Para el nervio peroneo se encontró 66.6% con lesión leve (4 pacientes), para la amplitud 33.3% (2) con lesión leve, 16.66% paciente con moderado (1) y 16.66% con severo (1). La VNC en 33.33% con grado leve (2 pacientes), 50% moderado (3) y 16.6% severo (1). (Tabla 3 y 4)

(Tabla 3)

RESPUESTAS DE NEUROCONDUCCION NERVIOS MOTORES PELVICOS		
<i>Nervios motores</i>	Mediana	Rango
Tibial izq Latencia (ms)	4.95	3.10 – 5.60
Tibial izq Amplitud (mV)	4.75	0.40 – 20.50
Tibial izq VNC (m/s)	37	26 – 50
Tibial der Latencia (ms)	5.25	3.50 – 7.40
Tibial der Amplitud (mV)	5.10	0.40 – 18.20
Tibial der VNC (m/s)	37	30 – 57
Peroneo izq Latencia (ms)	5	2.90 – 5.90
Peroneo izq Amplitud (mV)	3.30	1.20 – 4.60
Peroneo izq VNC (m/s)	36.50	25 – 59
Peroneo der Latencia (ms)	4.90	2.60 – 6.20
Peroneo der Amplitud (mV)	2.95	0.60 – 5.30
Peroneo der VNC (m/s)	33.50	22 – 47

(Tabla 4)

GRADOS DE LESION MOTORES MIEMBROS PELVICOS				
<i>Nervios motores</i>	Normal	Leve	Moderado	Severo
Tibial izq Latencia	3 (50%)	3 (50%)	0	0
Tibial izq Amplitud	2 (33.33%)	2 (33.33%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)
Tibial izq VNC	1 (16.66%)	1 (16.66%)	3 (50%)	1 (16.66%)
Tibial der Latencia	3 (50%)	3 (50%)	0	0
Tibial der Amplitud	3 (50%)	2 (33.33%)	0	1 (16.66%)
Tibial der VNC	1 (16.66%)	2 (33.33%)	3 (50%)	0
Peroneo izq Latencia	2 (33.33%)	4 (66.66%)	0	0
Peroneo izq Amplitud	4 (66.66%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)	0
Peroneo izq VNC	2 (33.33%)	2 (33.33%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)
Peroneo der Latencia	3 (50%)	3 (50%)	0	0
Peroneo der Amplitud	3 (50%)	2 (33.33%)	0	1 (16.66%)
Peroneo der VNC	2 (33.33%)	0	3 (50%)	1 (16.66%)

Los resultados reflejan mayor afección para la latencia y velocidad de neuroconducción en los nervios motores para los miembros torácicos, traspolandose a una lesión predominantemente desmielinizante, principalmente con grado leve. Para los miembros pélvicos se encontró mayor afección, donde se encontró tanto alteración en la amplitud y latencia, interpretandose como lesión axonal y desmielinizante con predominio de esta ultima.

Para los valores sensoriales de miembros torácicos se encontró al nervio mediano con lesión leve en 83.3% de los casos (5 pacientes) y 16.6% con moderado (1), para la amplitud 16.6% con lesión leve y 16.6% con lesión moderada. Para la VNC 50% (3 pacientes) con lesión leve y 33.33% (2) con lesión moderada y 16.6% con lesión severa. Para el nervio cubital la latencia mostró 83.3% (5 pacientes) con lesión leve y 16.6% con lesión moderada. La amplitud mostró 33.3% (2 pacientes) con lesión leve y 16.6% con lesión moderada. La VNC 50% con lesión leve y 33.3% (2 pacientes) con lesión moderada.

(Tabla 5 y 6)

(Tabla 5)

RESPUESTAS DE NEUROCONDUCCION NERVIOS SENSORIALES TORACICOS		
<i>Nervios Sensoriales</i>	Mediana	Rango
Mediano izq Latencia (ms)	3.85	3.10 – 4.70
Mediano izq Amplitud (uV)	22	13 – 51
Mediano izq VNC (m/s)	47	38 – 58
Mediano der Latencia (ms)	3.85	3.10 – 4.40
Mediano der Amplitud (uV)	17.50	7 – 77
Mediano der VNC (m/s)	44.5	0 – 65
Cubital izq Latencia (ms)	3.65	3.20 – 4.50
Cubital izq Amplitud (uV)	24	11 – 59
Cubital izq VNC (m/s)	50	40 – 58
Cubital der Latencia (ms)	3.55	3.20 – 4.60
Cubital der Amplitud (uV)	23	8 – 39
Cubital der VCN (m/s)	50	39 - 56

(Tabla 6)

GRADO DE LESION SENSORIALES MIEMBROS TORACICOS				
<i>Nervios Sensoriales</i>	Normal	Leve	Moderado	Severo
Mediano izq Latencia	0	4 (66.66%)	2 (33.33%)	0
Mediano izq Amplitud	6 (100%)	0	0	0
Mediano izq VNC	1 (16.66%)	3 (50%)	2 (33.33%)	0
Mediano der Latencia	0	5 (83.33)	1 (16.66%)	0
Mediano der Amplitud	4 (66.66%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)	0
Mediano der VNC	2 (33.33%)	2 (33.33%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)
Cubital izq Latencia	0	5 (83.33)	1 (16.66%)	0
Cubital izq Amplitud	4 (66.66%)	2 (33.33%)	0	0
Cubital izq VNC	2 (33.33%)	3 (50%)	1 (16.66%)	0
Cubital der Latencia	0	5 (83.33)	1 (16.66%)	0
Cubital der Amplitud	4 (66.66%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)	0
Cubital der VCN	3 (50%)	1 (16.66%)	2 (33.33%)	0

Para los nervios sensoriales de miembros pélvicos se encontró que para el nervio sural la latencia presento 16.6% tenia lesión leve y 33.3% (2 pacientes) tenia lesión severa. La amplitud con 16.6% tenia lesión leve, 16.6% moderada y 33.3% lesión severa (2 pacientes), para la VNC el 33.3% presento lesión leve, el 16.6% lesión moderada y el 33.3% severa. Para el nervio peroneo se encontró latencia en 16.6% con lesión moderada y en 83.3% lesión severa, para la amplitud 83.3% tenia lesión severa y la VNC 16.6% tenia lesión leve y 83.3% con lesión severa. (tabla 7 y 8)

(Tabla 7)

RESPUESTAS DE NEUROCONDUCCION NERVIOS SENSORIALES PELVICOS		
<i>Nervios Sensoriales</i>	Mediana	Rango
Sural izq Latencia (ms)	2.90	0 – 4.30
Sural izq Amplitud (uV)	6.50	0 – 58
Sural izq VNC (m/s)	43	0 – 50
Sural der Latencia (ms)	2.95	0 – 3.70
Sural der Amplitud (uV)	4	0 – 45
Sural der VNC (m/s)	41.50	0 – 52
Peroneo izq Latencia (ms)	1.30	0 – 4.60
Peroneo izq Amplitud (uV)	1.50	0 – 46
Peroneo izq VNC (m/s)	14.50	0 – 50
Peroneo der Latencia (ms)	0	0 – 2.70
Peroneo der Amplitud (uV)	0	0 – 32
Peroneo der VNC (m/s)	0	0 - 45

(Tabla 8)

GRADO DE LESION SENSORIALES MIEMBROS PELVICOS				
<i>Nervios Sensoriales</i>	Normal	Leve	Moderado	Severo
Sural izq Latencia	3 (50%)	1 (16.66%)	0	2 (33.33%)
Sural izq Amplitud	2 (33.33%)	1 (16.66%)	0	3 (50%)
Sural izq VNC	2 (33.33%)	2 (33.33%)	0	2 (33.33%)
Sural der Latencia	3 (50%)	1 (16.66%)	0	2 (33.33%)
Sural der Amplitud	2 (33.33%)	0	1 (16.66%)	3 (50%)
Sural der VNC	3 (50%)	0	1 (16.66%)	2 (33.33%)
Peroneo izq Latencia	2 (33.33%)	0	1 (16.66%)	3 (50%)
Peroneo izq Amplitud	2 (33.33%)	0	0	4 (66.66%)
Peroneo izq VNC	0	1 (16.66%)	0	5 (83.33%)
Peroneo der Latencia	1 (16.66%)	0	0	5 (83.33%)
Peroneo der Amplitud	1 (16.66%)	0	0	5 (83.33%)
Peroneo der VNC	0	1 (16.66%)	0	5 (83.33%)

Respecto a los valores sensoriales se encontró: para los segmentos torácicos el tipo de lesión que predominio fue leve y moderada, con mayor afección a la latencia y velocidad de neuroconducción, reflejando predominio de lesión del tipo desmielinizante. Sin embargo para los miembros pélvicos la lesión aunque predominio para la latencia y velocidad de neuroconducción, también se asocio a alteración de la amplitud, con grado de lesión predominantemente moderada y severa, esto concluyendo un tipo de lesión desmielinizante y axonal de grado severo para el nervio peroneo principalmente.

DISCUSION

En el presente estudio descriptivo obtuvimos una muestra de pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de sustitución de la función renal los cuales fueron referidos al servicio de metabolismo óseo mineral de nuestro departamento de nefrología por presentar HPTS severo el cual previamente habían sido manejado con restricción de P de la dieta así como con manejo farmacológico a base de quelantes de P o el uso de pulsos de calcitriol, sin presentar control de este, lo cual los llevo a ser candidatos a la PTx como opción necesaria para el tratamiento de esta complicación de la ERC.

Los pacientes estudiados estuvieron entre la 3ra y 4ta década de la vida, con una mediana promedio de 3.5 años en Terapia de sustitución de la función renal, siendo la cantidad de pacientes similares para cada una de la terapias dialíticas utilizadas, diálisis peritoneal y hemodiálisis, así como es muy importante mencionar que las etiologías de la IRC fueron diversas y ninguna de ellas condiciona algún tipo de lesión neuropatica por si misma.

En este grupo de pacientes los niveles séricos de P y el producto de solubilidad de Ca x P estuvieron muy elevados con una relación importante a los niveles de la HPT la cual tuvo un promedio de 1724.8 pg/ml y que por si sola es un criterio para la realización de la paratiroidectomia, y como tal puede ejercer algunas alteraciones en otros órganos y sistemas del paciente, y por lo tanto la presencia de anemia severa en estos pacientes con una Hb promedio de 7.7 y una Hto de 23.3 puede ser una consecuencia directa del HPTS. Los reactantes de fase aguda (VSG, PCR y Fibrinógeno) se mencionan como parte del proceso inflamatorio sistémico del paciente con ERC y con mayor asociación en los pacientes con HPTS, lo cual en el presente estudio se encuentran discretamente elevados.

En esta serie de casos de pacientes con HPTS severo en los cuales se realizaron estudios electrofisiológicos para determinar el daño nervioso periférico previo a la realización de PTx, consideramos como objetivo primario determinar si existe lesión y el grado de severidad de la misma en estos pacientes.

Como se confirma en el presente estudio el daño en el sistema nervioso periférico estuvo presente en todos los pacientes y las intensidades del mismo oscilaron de leve moderado para los nervios motores y de moderado a severo para los nervios sensoriales, lo cual es similar a lo reportado en la literatura en donde se refiere que el daño en este tipo de pacientes afecta en su inicio a los nervios sensoriales y sucesivamente avanza hacia los nervios motores, así el daño de lesión fue mayor en los nervios tanto motores como sensoriales de los nervios pélvicos que en el de los torácicos.

Así el tipo de lesión en los nervios motores de de las extremidades superiores fue desmielinizante en comparación con los miembros pélvicos en que se presentaron lesiones de tipo axonal y desmielinizante con predominio de la lesión en el nervio tibial ; a nivel de nervios sensoriales el tipo de lesión fue desmielinizante para las extremidades superiores y de tipo axonal y desmielinizante para las extremidades inferiores con mayor afectación del nervio peroneo superficial. De acuerdo con Asbury y cols los hallazgos neurológicos mas comunes son la degeneración axonal distal con destrucción secundaria de la mielina,¹⁶ además existe una marcada perdida axonal y disminución de fibras en los troncos nerviosos dístales de las extremidades inferiores,¹⁷ que llevan a degeneración de axones sensoriales y motores que provocan desmielinización segmentaría secundaria. Estos cambios son más severos distalmente, lo que refleja posiblemente la disfunción tanto a nivel del cuerpo celular nervioso como trastornos vasculares locales dístales.¹

En estos pacientes estudiados la hiperfosfatemia y el producto de solubilidad de Ca x P se presentan severamente elevados, por lo que el riesgo de calcificaciones vasculares tanto periféricas como cardíacas es muy elevado y por lo tanto incrementa el riesgo de patológicas cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, AVC, enfermedad vascular periférica.

CONCLUSIONES

- 1.- Existe lesión del sistema nervioso periférico en los pacientes estudiados con predominio sensorial sobre motor y mayor en las extremidades inferiores sobre las superiores
- 2.- En las extremidades el patrón de afección neuropática predomina en las respuestas sensoriales con carácter desmielinizante. En las extremidades inferiores el patrón dominante afecta a las respuestas motoras y sensitivas con carácter predominante axonal y cambios de desmielinización secundaria
- 3.- Los pacientes con HPTS severo candidatos a PTX requieren de evaluación del sistema nervioso periférico por estudios neurofisiológicos para determinar si existe lesión y el grado de la misma, para poder instaurar tratamiento médico al respecto y mejorar sus condiciones de vida.
- 4.- El presente estudio fue a corto plazo por lo que requerirá de incrementar el número de pacientes para obtener resultados definitivos del mismo, así como sugerimos se realice un estudio mayor de los pacientes con la realización de un nuevo estudio neurofisiológico a los 3 meses de la paratiroidectomía para poder determinar si dicho procedimiento con su objetivo de disminuir los niveles séricos de PTH en rangos aceptables (150 a 300 pg/ml) llevan a mejoría en la lesión de nervios periféricos y así poder determinar si la PTH es la toxina urémica de mayor relevancia y insistir en un beneficio más del control estricto de hiperparatiroidismo secundario en el paciente con enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- El Nahas M, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-40.
- 2.- Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 2): S1-S46.
- 3.- Mujais S, Henderson L. The uremic syndrome: Therapeutic-evaluative discordance. *Kidney Int* 2003; 63 (suppl 84): S2-S5
- 4.- Vanholder R, De Smet R: Pathophysiologic Effects of Uremia Retencion Solutes. *J Am Soc Nephrol* 10:1815-1823, 1999.
- 5.- Clark WR, Gao D. Low-Molecular Weight Proteins in End-Stage Renal Diseases: Potencial Toxicity and Dialytic Removal Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S41-S47.
- 6.- Massry S, Glassock . Uremic Toxicity, Parathyroid Hormone as a Uremic toxin. *Textbook of Nephrology*.Fourth edition 2001.
- 7.- Goodman W.G. Calcium and Phosphorus Metabolism in patients Who Have Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005; 89: 631-647.
- 8.- Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J, Dusso Adriana. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 38 (suppl 29): S41-S47.
- 9.- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999; 56: S14- S19.
- 10.- Sandoval G, Determinaciones de paratohormona, proteína relacionada con la paratohormona, calcitonina y metabolitos de la vitamina D. *Enfermedades del metabolismo óseo y mineral*. 1ra edición 2006.
- 11.- Smogorzewski M, Koureta P, Faddar G. Z, Massry S.G. Chronic Parathyroid Hormona exceso In vivo Increases Resting levels of Cytosolic Calcium in Brain synaptosomes: Studies in the Presence and Absence of Chronic Renal Failure. *J. Am. Soc. Nephrol* 1991; 1 : 1162-1168.
- 12.- Rostand S, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383-392.

- 13.- Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, Kakuta T. Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int* 1999; 56 (suppl 73): S65-S69.
- 14.- Schöming M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 2. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 5): 25-29.
- 15.- Massry SG, Smorgorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219-231.
- 16.- Palmer CA. Neurologic manifestations of renal disease. *Neurologic Clinics* 2002;20 (1): 23-34.
- 17.- Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 (6):810-821.
- 18.- Wein TH, Albers JW. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected peripheral polyneuropathy. *Neurol Clin N Am* 2002: 503-526.
- 19.- Laaksonen S, Voipio Pulkki LM, Erkinjuntti M. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *J Internal Med* 2000; 248 (1): 21-26.
- 20.- Koteva A, Trendafilov I, Kraev Z. Long term follow up of uraemic neuropathy in CRF, hemodialysis and CAPD. *Nephrol Dial Transp* 2002; 17(suppl 12): 129
- 21.- Callaghan N Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1996; 16:359-361
- 22.- Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: Impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (2): 403-410.
- 23.- Rutkove S. Overview of polyneuropathy. *Up to date* 2003;14:1-18
- 24.- Dimitru D. *Electrodiagnostic medicine*, Philadelphia United States of America, Lippincott Williams & Wilkins 2001:647-651.
- 25.- England J, Gronseth G, Franklin G, Miller G, Asbury A. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation *Neurology* 2005; 64; 199-207.