

UNIVERSIDAD DE NAVARRA, FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROFISIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL

Correlaciones entre las alteraciones E.N.G. y la evolución de las constantes hemáticas, en enfermos bajo hemodialisis prolongada y tras el trasplante renal

*J. M. Teijeira Alvarez**

RESUMEN

Se estudia evolutivamente el E.N.G. en 25 enfermos afectos de insuficiencia renal crónica (i.r.c.), en sus periodos previos y durante el programa de diálisis. Paralelamente, se realiza un extenso estudio de distintas constantes hemáticas.

Se observa que la velocidad de conducción motora (V.C.M.) sigue una trayectoria evolutiva decreciente, durante la diálisis, cuyo modelo matemático corresponde a una rama de hipérbola equilátera de ecuación:

$$y = \frac{80,8}{x + 5,7} + 31,36$$

Las curvas evolutivas del Na y del K se ajustan también significativamente a ramas de hipérbola equilátera. El cálculo pone de manifiesto la existencia de correlación lineal directa entre los valores de la V.C.M. y del Na, y correlación inversa entre la V.C.M. y el K, con $p < 0,05$ y $p < 0,01$ respectivamente. No se observa correlación significativa con las demás constantes estudiadas (R.A., Cl., Urea, Hematocrito, Proteínas totales, Ca, Fosforo, Creatinina, Gases y equilibrio ácido-base).

Tras el trasplante renal homólogo, la V.C.M. presenta una trayectoria creciente matemáticamente similar a las descritas, alcanzando valores normales a partir del año post-trasplante. El sodio sigue una trayectoria de recuperación lenta paralela a la de la V.C.M.

La recuperación de los constantes hemáticas restantes, tras el trasplante, ocurre dentro de la 1.^a semana, excepto la del Nematocrito.

Solamente persiste paralelismo entre los cambios evolutivos V.C.M. / Natremia durante la fase de diálisis y tras el trasplante renal.

Podría deducirse, por tanto, una íntima dependencia entre el decrecimiento de la V.C.M. y la concentración hemática del Na.

* Becario del Ministerio de Educación y Ciencia.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (i.r.c.) da origen a diversas manifestaciones neurológicas centrales y periféricas. Entre éstas, la neuropatía, considerada antiguamente como una rara complicación de la uremia⁶³, se considera actualmente como una manifestación habitual de la i.r.c.⁵⁷.

Las técnicas electrofisiológicas han contribuido notablemente a esclarecer el problema, permitiendo la identificación precoz de los trastornos neuropáticos. Alteraciones de la velocidad de conducción nerviosa (V.C.N.) pueden ser detectadas en enfermos con i.r.c. sin clínica aparente^{1,60,75}, siendo muy constante el descenso de la V.C.N. cuando la alteración clínica es objetiva^{7, 10, 15, 22, 25, 31, 32, 35, 36, 43, 47, 50, 51, 54, 62, 77, 78, 79, 80, 81, 86, 89}.

Por otro lado, en la respuesta evocada motora se observa disminución de la amplitud y un alto porcentaje de alteraciones morfológicas^{10, 15, 43, 51}.

Es conocida la prolongación de la latencia del nervio facial en la i.r.c.^{60,75}.

La disminución de la V.C.N. parece ser más intensa cuando se registran potenciales de fibrilación en el estudio electromiográfico (E.M.G.)⁵⁴.

Correlaciones electro-histológicas demuestran la degeneración mixta de la mielina y de los axones^{1,54,57,77}.

Las alteraciones sensitivas parecen previas a las motoras, encontrándose disminución de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva (V.C.S.) y alteraciones en la respuesta evocada, similares a las encontradas en la respuesta motora^{6, 15, 25, 77}. La latencia entre la respuesta «M» y la respuesta refleja «H» está aumentada igualmente en la i.r.c.³⁹.

Se han aducido diversos factores causales en la progresión de la enfermedad.

El déficit vitamínico que se ha encontrado no parece tener relación alguna^{41,52,64}.

Se ha pensado en una etiología similar a la de la neuropatía diabética^{6,77}. Igualmente se aducen fenómenos isquémicos⁶⁵.

Se ha observado disminución en la duración de los potenciales de unidad motora y empobrecimiento de los trazados E.M.G., cuando los niveles de potasemia son superiores a 6mEq/l. Las alteraciones no vuelven a la normalidad hasta meses después de la normokalemia⁴².

Igualmente, se encuentra cierta correlación entre los niveles de magnesio en sangre y la V.C.N.³¹.

En los pacientes urémicos se observan altas concentraciones hemáticas de ácido guanidinosuccínico que, al ser inyectado en animales, presentan alteraciones en la V.C.N. y otra sintomatología acompañante^{16,37}.

Trabajos recientes clínico-experimentales relacionan el nivel de mioinositol en plasma con la alteración de la V.C.N.¹⁴.

Con la prolongación de la supervivencia mediante la hemodiálisis se ha podido comprobar claramente la existencia de una neuropatía de curso progresivo con disminución, igualmente progresiva, de la V.C.N., pudiendo, en algunos casos, estacionarse^{34,35,36,41,46}. Dichas alteraciones parecen irreversibles cuando se ha instaurado la alteración de los nervios motores^{41,81}.

Por otra parte, se ha comprobado la posibilidad de estabilizar dicho trastorno, e incluso mejorarlo notablemente, con una adecuada terapéutica dializadora^{7, 40, 56, 64, 76, 80, 86}.

Los intentos de correlacionar alteraciones metabólicas con dicha neuropatía han sido decepcionantes hasta la actualidad^{14, 16, 31, 41, 68}.

Tras el trasplante renal mejoran considerablemente las alteraciones sensitivas dentro de las primeras semanas, no siguiendo la misma progresión los tras-

tornos motores que son más tardíos en evolucionar^{7, 36, 46, 55, 56, 76, 80, 86}, pudiendo no tener una recuperación completa^{36, 46, 55}.

Estos datos anteriores pueden sugerir que tras el trasplante renal puede ocurrir una remielinización segmentaria y reinervación³.

Recientemente, se ha llegado a la conclusión de que la neuropatía mejora notablemente con una adecuada terapéutica dializadora o tras el trasplante renal, en tanto que el enlentecimiento de la V.C.N. sería un signo de diálisis inadecuada^{7, 56, 76, 80, 86}.

Posteriores estudios hacen pensar que las moléculas de peso molecular medio pudieran ser causa de los distintos trastornos neurológicos periféricos^{36 bis}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 25 enfermos afectados de insuficiencia renal crónica (i.r.c.) terminal de diversas etiologías, sometidos a diálisis periódica, controlándolos por un período superior a un año, en diversos momentos de su evolución. Igualmente se controlan 2 enfermos a los que se ha realizado trasplante renal homólogo, después de un período de diálisis superior a 5 meses. En la mayoría de los enfermos, los primeros controles se realizan en la fase terminal de su i.r.c., antes de comenzar el programa de diálisis. No se tiene en cuenta para el cálculo evolutivo los datos recogidos durante el primer mes, dada la gran inestabilidad de esta fase de adaptación.

Durante la fase estabilizada se efectúan dos diálisis semanales, de una duración aproximada de 8 horas, según técnicas convencionales. Se realizan las diálisis con aparatos de la casa TRAVENOL modelo RSP, con bobinas ULTRA-FLO 100 y ULTRA-FLO II.

Para el registro electroneurográfico (E.N.G.) se utiliza un equipo ALVAR de 3 canales, un osciloscopio TEKTRONIX 502, un osciloscopio TEKTRONIX 510-3N con unidad de almacenamiento D-11 y un estimulador NEUROVAR. Se utilizan indistintamente electrodos de superficie de forma circular de 1 cm. de diámetro y material de plata y agujas coaxiales bifilares de la casa ALVAR con disposición de los filamentos longitudinal o transversal indiferentemente. La técnica de recogida de datos es la habitual empleada en clínica para los distintos nervios. Se efectúan las medidas por superimposición de diversos trazados en el osciloscopio de memoria.

Se analizan los siguientes parámetros:

- a. Velocidad de conducción motora de distintos segmentos en metros por segundo (V.C.M.).
- b. Latencia distal en milisegundos.
- c. Amplitud relativa comparativa:
N. Normal.
IN. Inferior a lo normal.
- d. Morfología de la respuesta evocada:
I. Mono, bi o trifásica.
II. Polifásica o disgregada.
- e. Umbral de excitación:
N. Normal.
SN. Superior a lo normal.

En los pacientes que integran el estudio se realiza el E.N.G. en ambos nervios ciáticos popliteos externos.

Paralelamente, se realizan estudios electromiográficos (E.M.G.) de reclutamiento a máximo esfuerzo en músculos pedios, sin prestar atención al análisis de otros parámetros.

Los valores basales E.N.G., E.M.G. corresponden a una población normal de 117 personas sanas, comprendidas entre 18 y 56 años.

En la fase estabilizada se realizan controles hemáticos periódicos, tomando las muestras previamente a una de las

diálisis, abarcando los siguientes datos:

1. Ionograma completo: uno por semana, comprendido: Proteínas totales (P.T.); Potasio (K); Sodio (Na); Cloro (Cl); Urea (U); Reserva Alcalina (RA); Hematocrito (Ht).
2. Gases en sangre y equilibrio ácido-base, cada mes.
3. Calcio (Ca); Fósforo (P); Fosfatas Alcalinas y Creatinina, cada tres meses.
4. Magnesio global (sin control evolutivo), en fases avanzadas de diálisis.

Se utilizan como valores basales las constantes hemáticas a estudiar, los tomados de las Tablas Científicas Geigy (6.^a ed., 1965), y los utilizados en el Laboratorio de la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra.

RESULTADOS

Diálisis

Se calculan los valores medios y porcentaje de los parámetros señalados con anterioridad, y la evolución de la V.C.M. a lo largo del tiempo.

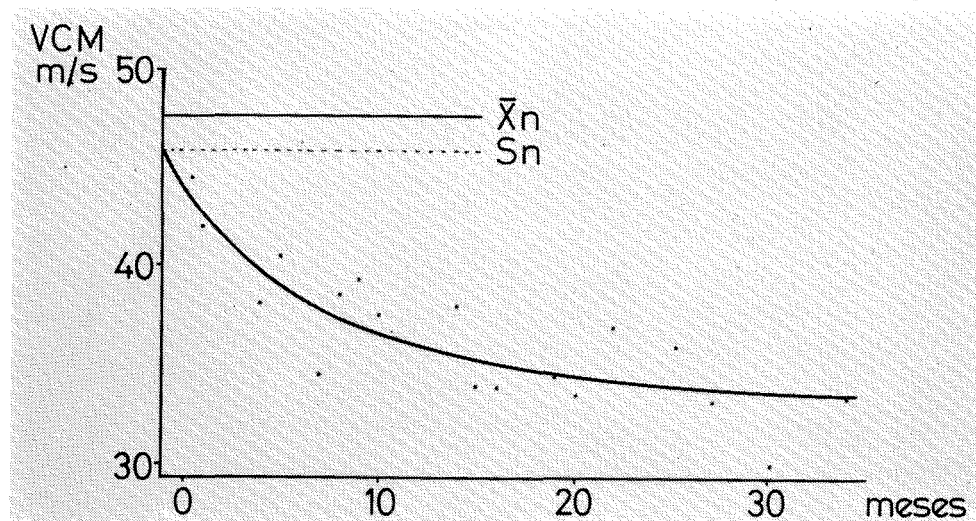
En la tabla I se recogen los valores medios de los parámetros E.N.G., correspondientes a 120 determinaciones previas a la diálisis, y se compara con los de individuos normales y con los de enfermos tras un período de trasplante renal.

Se observa un acusado descenso de la V.C.M. en los enfermos dializados en relación con los valores normales. La significación es del orden $p < 0,001$. Contrasta esta evidente diferencia con la falta de significación en la latencia distal (L.D) con $p > 0,05$.

El resto de los parámetros están alterados significativamente respecto a los valores normales, correspondiendo la menor significación a morfología y la mayor, al umbral de excitación.

Los valores de V.C.M. siguen una trayectoria de decrecimiento, que a partir de los valores normales ($\bar{X} = 45,53$ m/s) en los días previos al comienzo del programa de diálisis tiende a estabilizarse después de 30 meses de diálisis, alcanzando valores medios $\bar{X} = 33,4$ m/s hacia los 34 meses (fig. 1).

Fig. 1



Dada la posible trayectoria asintótica de la curva de decrecimiento, se han realizado varios intentos de ajuste con curvas de tipo exponencial e hiperbólico, obteniendo como más probable:

$$y = \frac{80,8}{x + 5,7} + 31,36$$

con un $s = 3,57$ y para la bondad de ajuste un $p > 0,90$.

En comparación con la muestra normal, el E.M.G. en los enfermos dializados tiene características neurógenas, observando un gran paralelismo entre el patrón a máximo esfuerzo y el E.N.G.

El 60% de los dializados presentan un patrón interferencial reducido y el otro 40% actividad discreta, todo ello en fases avanzadas de diálisis. La actividad espontánea de denervación es variable y en pequeña proporción. No se efectúa análisis cuantitativo.

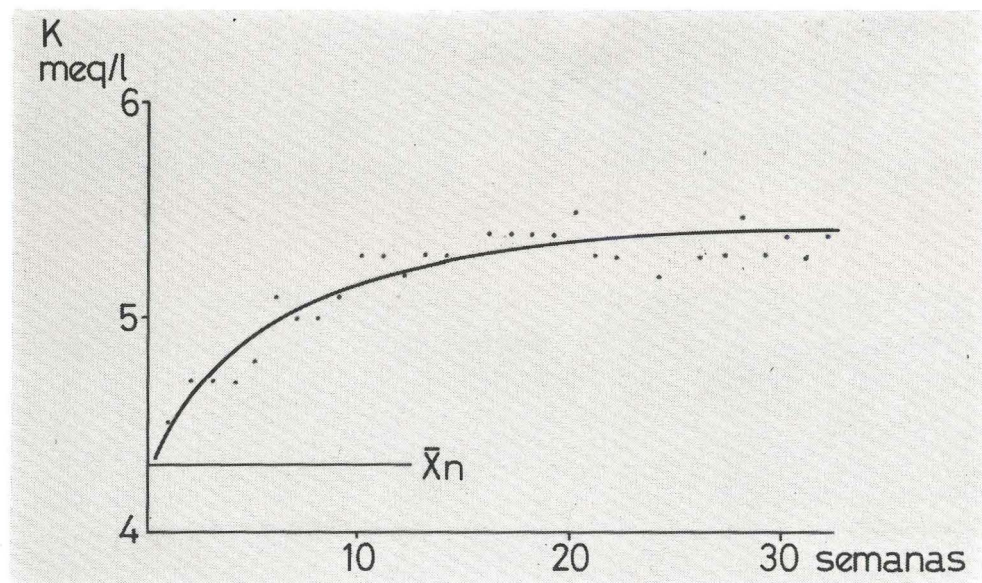
Se estudia la evolución cuantitativa de los parámetros del ionograma en sangre, a lo largo de las 32 primeras semanas consecutivas de diálisis en cada enfermo. Se realizan aproximadamente 448 determinaciones por constante (Total: 3.316).

Potasemia (K)

El valor medio de todas las determinaciones en dializados ($\bar{X} = 5,35$ mEq/l con $s = 0,45$) con respecto a los valores normales ($\bar{X} = 4,3$ con $s = 0,5$) dan diferencias altamente significativas ($P < 0,01$).

La trayectoria evolutiva de los valores medios sigue una ley de variación creciente, que tiende a estabilizarse después de las 30 semanas de evolución, partiendo de valores medios iniciales dentro de normalidad ($\bar{X} = 4,25$) y alcanzando a las 32 semanas $\bar{X} = 5,45$ (fig. 2).

Fig. 2



Partiendo del supuesto de que la ley de variación de la trayectoria representativa del fenómeno actual pudiera tener semejanza con la V.C.M., hemos ajustado a los datos obtenidos durante el período señalado una ecuación de características análogas, obteniendo como resultado:

$$y = 5,65 - \frac{7,9}{x + 5,65}$$

con $s = 0,3$ y una bondad de ajuste $p > 0,90$.

Natremia (Na)

El valor medio del conjunto de las determinaciones en dializados ($\bar{X} = 135$, 3 mEq/l con $s = 2$) con respecto a los valores normales ($\bar{X} = 144,7$ con $s = 5$) dan diferencias altamente significativas ($p < 0,01$).

La curva de evolución con el tiempo (fig. 3) sigue una trayectoria decreciente de características análogas a la anterior, con una ecuación:

$$y = 134 + \frac{31}{x + 13,4}$$

con $s = 3$ y una bondad de ajuste $p > 0,90$.

Fig. 3

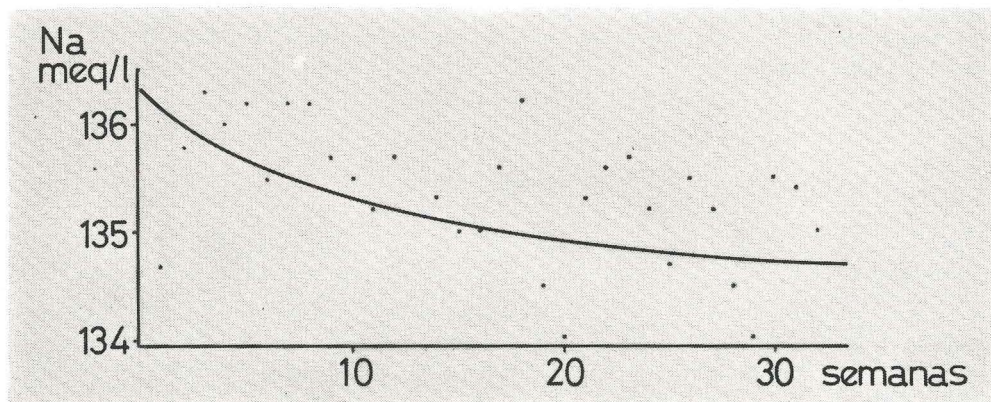
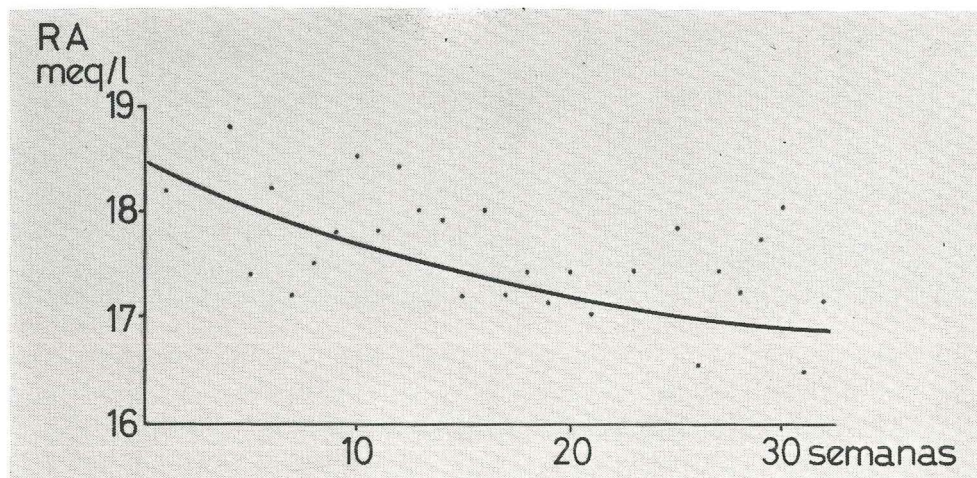


Fig. 4



Reserva Alcalina (R.A.)

El valor medio del conjunto de determinaciones en dializados ($\bar{X} = 17,6$ mEq/l con $s = 1,7$) con respecto a los valores normales ($\bar{X} = 26$ con $s = 2$) dan diferencias altamente significativas ($p < 0,001$).

También la R.A. se modifica en el tiempo, describiendo una curva de decrecimiento (fig. 4), que ajustada según los criterios anteriores da una ecuación:

$$y = 14,2 + \frac{215}{x + 50}$$

con $s = 2$ y con probabilidad de ajuste $p > 0,90$.

El resto de parámetros hemáticos estudiados, sean o no patológicos, no van a sufrir oscilaciones significativas con el tiempo.

Cloremia (Cl)

El valor medio del conjunto de las determinaciones en dializados ($\bar{X} = 98,9$ mEq/l con $s = 3,6$) con respecto a los valores normales ($\bar{X} = 104,2$ con $s = 1,8$) dan diferencias altamente significativas ($p < 0,01$).

Uremia (U)

El valor medio de uremia en sangre en los enfermos dializados es extraordinariamente alto ($\bar{X} = 1,86$ gr./100 con $s = 0,3$), que comparado con el valor medio normal ($\bar{X} = 0,27$ con $s = 0,06$) da diferencias altamente significativas ($p < 0,001$).

Hematocrito (Ht)

También el valor medio del hematocrito en dializados es altamente patológico ($\bar{X} = 19,9\%$ con $s = 2,3$) con respecto al valor normal ($\bar{X} = 43\%$ con $s = 3,5$). Las diferencias son altamente significativas ($p < 0,001$).

Proteínas totales (P. T.)

Los valores de proteínas totales en

sangre en dializados no se diferencian significativamente de los valores medios normales.

Dializados: $\bar{X} = 6,69$ gr./100 con $s = 0,28$.

Normales: $\bar{X} = 6,72$ gr/100 con $s = 0,35$.

Calcemia (Ca). (Sobre 52 determinaciones)

El valor medio de calcio en sangre en dializados no presenta diferencias significativas con respecto a los valores normales.

Dializados: $\bar{X} = 9,92$ mgr/100 con $s = 1,3$.

Normales: $\bar{X} = 9,5$ mgr/100 con $s = 0,4$.

Fosfatemia (P). (Sobre 52 determinaciones)

Los valores de fósforo en sangre en dializados ($\bar{X} = 7,7$ mgr/100 con $s = 2,2$) se diferencian significativamente con respecto a los valores normales ($\bar{X} = 3,36$ con $s = 0,4$) ($p < 0,01$).

Creatinina (Cr)

También los valores de creatinina en dializados ($\bar{X} = 11$ mgr/100 con $s = 1,76$) presentan diferencias altamente significativas con respecto a los valores normales ($\bar{X} = 0,89$ con $s = 0,15$) ($p < 0,001$).

Gases en sangre y equilibrio ácido base. (88 determinaciones por constante).

Se estudia la concentración arteriovenosa, en dializados, de PO_2 , saturación de O_2 (StO_2), PCO_2 , CO_3H , CO_2 , pH, tangente de alfa, cociente metabólico (C.M.) y cociente respiratorio (C.R.).

El cálculo, resumido en la tabla II, demuestra que son significativas las diferencias en PO_2 , StO_2 , PCO_2 , CO_3H y CO_2 , tanto en arteria como en vena, entre los normales y los dializados.

El desplazamiento vena-arteria en

dializados guarda paralelismo con el observado en normales.

El pH se mantiene con valores próximos a la normalidad.

La tangente de alfa, el C.M. y el C.R., oscilan extraordinariamente con respecto a la línea de la normalidad, si bien los valores medios de diálisis no se diferencian significativamente de los normales.

Magnesemia (Mg). (50 determinaciones).

El valor medio de magnesio en dializados ($\bar{X} = 3,05$ mEq/l con $s = 0,35$) en relación con los valores normales ($\bar{X} = 1,95$ mEq/l con $s = 0,22$) presenta diferencias altamente significativas ($p < 0,001$).

Trasplante

En la pequeña muestra estudiada se observa un aumento progresivo de la V.C.M. partiendo de valores $\bar{X} = 32,5$ m/seg. a los 8 meses postrasplante, alcanzando valores normales bajos ($\bar{X} = 43,5$ m/seg) a los 12 meses del trasplante y totalmente normales a los 26 meses ($\bar{X} = 47$ m/seg.) (Fig. 5).

Por otro lado, a partir de los 6 meses post-trasplante se normalizan todos los parámetros E.N.G. (Tabla I). Normalización que ya se inicia hacia los 12 meses post-trasplante, con excepción de la V.C.M.

Se realiza una media de 220 mediciones para cada constante hemática a lo largo de 20 meses de observación.

Dentro de la primera semana a partir del trasplante renal, la mayor parte de las constantes hemáticas se aproximan a los valores normales.

Potasemia (K)

El potasio no sufre variaciones significativas desde el primer día post-trasplante, manteniéndose en cifras moderadamente bajas ($\bar{X} = 3,74$ mEq/l con $s = 0,15$).

Reserva Alcalina (R.A.)

La reserva alcalina no presenta modificaciones apreciables desde el primer día post-trasplante con un valor medio $\bar{X} = 24,4$ mEq/l y $s = 1,1$ sin fluctuaciones significativas en el tiempo de evolución.

Fig. 5

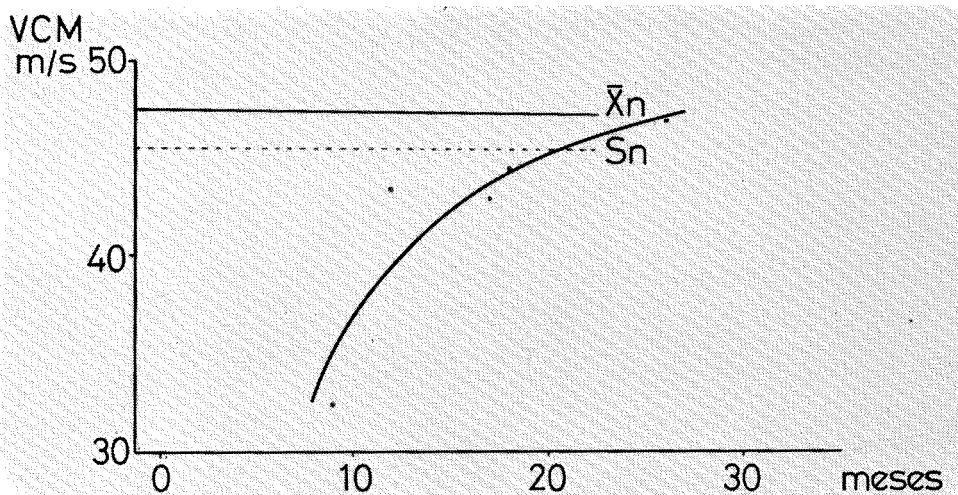


TABLA I

		Normales	Diálisis	Post-trasplante
V.C.M. m/s $\bar{X} \pm s$		$47,7 \pm 1$	$37,72 \pm 4,6$	47
Lat.D. ms. $\bar{X} \pm s$		$4 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,8$	3,37
Ampl. %	N	100	56	100
	IN	-	44	-
Morf. %	I	100	89	100
	II	-	11	-
U.E. %	N	100	25	100
	SN	-	75	-

Cloremia (Cl)

El cloro, alcanza un valor medio $\bar{X} = 105,9$ mEq/l con $s = 3,5$ dentro de la primera semana, con fluctuaciones no significativas durante los 20 meses de observación.

Uremia (U)

La urea desde los primeros momen-

tos descende a valores $\bar{X} = 0,52$ g% con $s = 0,5$ que persisten a través del período de observación sin oscilaciones significativas.

Proteínas totales (P.T.)

Las proteínas totales alcanzan dentro de la primera semana valores medios de $\bar{X} = 6,25$ g% con $s = 0,3$.

Creatina (Cr)

La creatina desciende dentro de la primera semana alcanzando valores medios $\bar{X} = 0,99$ mgr% con $s = 0,3$. Las fluctuaciones son más acusadas que en los anteriores parámetros, fenómeno que se objetiva a través del alto valor de s .

Hematocrito (Ht)

El hematocrito sigue una ley de recuperación hiperbólica de modelo matemático similar a los observados en dializados para el Na, K, R.A., y V.C.M.

La ecuación con mejor bondad de ajuste $p > 0,90$ es de la forma

$$y = 38 - \frac{27,6}{x + 0,8}$$

La curva se eleva rápidamente en los dos primeros meses y sigue su crecimiento posterior con menor pendiente, aproximándose a los valores normales, que no alcanza dentro de los 20 meses de observación.

Natremia (Na)

Se ha dejado para el último lugar el comentario de la alteración hemática del sodio, por considerarla de gran importancia en la discriminación de las variables que pueden influir más directamente en la alteración del E.N.G.

Se observa, en efecto, que el sodio sigue en su recuperación una trayectoria similar, pero opuesta, a la segunda durante el periodo de diálisis. (fig. 6).

La ecuación de mejor ajuste, $p > 0,90$, es de la forma

$$y = 143,28 - \frac{29,22}{x + 2,87}$$

CORRELACIONES

El hecho de que la curva evolutiva de la V.C.M. siga la misma ley que las correspondientes al K, Na y R.A. durante el periodo de diálisis, aconsejaba el estudio de la posible correlación entre estas variables.

Fig. 6

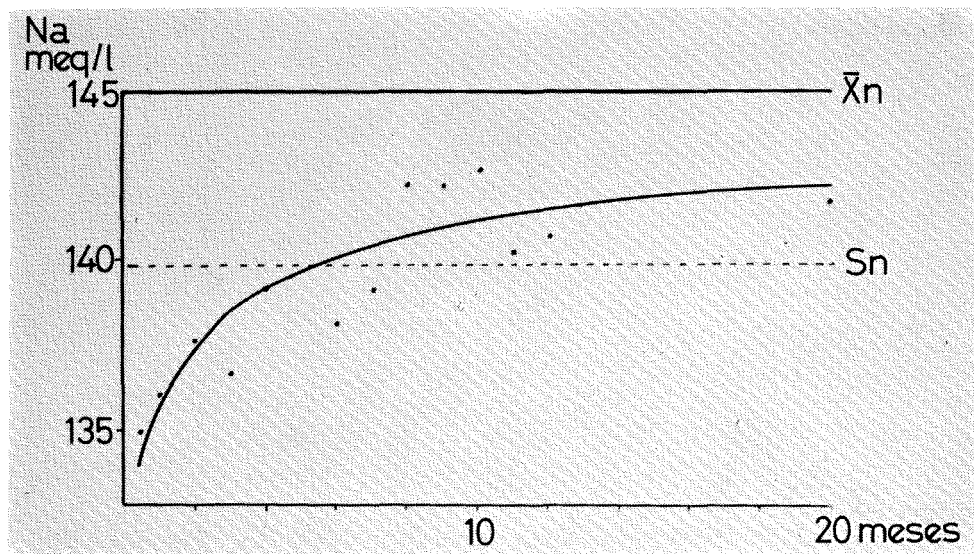


TABLA II

		NORMAL	DIALISIS $\bar{X} \pm s$	p
PO_2	A	90	$62,7 \pm 7$	$< 0,01$
	V	40	$22,5 \pm 4,5$	$< 0,01$
$St.O_2$	A	96	$89,7 \pm 3$	$< 0,01$
	V	70	—	
PCO_2	A	40	$30,8 \pm 3,8$	$< 0,01$
	V	46	$37 \pm 4,1$	$< 0,01$
CO_3H	A	24,5	18 ± 2	$< 0,01$
	V	26	$20,1 \pm 2,1$	$< 0,01$
CO_2	A	25,5	$18,8 \pm 2,1$	$< 0,01$
	V	27	$20,9 \pm 2$	$< 0,01$
Ph	A	7,40	$7,38 \pm 0,07$	$> 0,05$
	V	7,38	$7,35 \pm 0,08$	$> 0,05$
tg de alfa		0,31	$0,48 \pm 0,06$	$> 0,05$
CM (a)		14,8	$12,4 \pm 1,8$	$> 0,05$
CR		27,3	$26,8 \pm 3,6$	$> 0,05$

Se objetiva correlación lineal altamente significativa entre las variaciones de K y V.C.M. ($r = -0,53$; $p < 0,01$). La ecuación de la recta de regresión es:

$$y = -0,53x + 25,28$$

y su standard

$$S_{yc} = 1,125$$

Igualmente se acusa correlación lineal de valor significativo entre las variaciones de Na y V.C.M. ($r = 0,44$; $p < 0,05$), aunque menos acusados que para el K. La recta de regresión tiene por ecuación:

$$y = 0,21x + 126,26$$

con un standard

$$S_{yc} = 0,9$$

Como cabe esperar, se acusa correlación lineal altamente significativa entre las variaciones respectivas de K y Na ($r = 0,60$; $p < 0,01$). La recta de regresión correspondiente, tiene por ecuación:

$$y = -0,37 + 138,1$$

No se ha encontrado, sin embargo, correlación lineal de valor significativo entre V.C.M. y R.A.

Se ha demostrado anteriormente que existe correlación lineal entre V.C.M. y natremia, dentro de un periodo determinado de diálisis.

Por la pequeñez de la muestra de trasplante no se ha realizado estudio matemático de ajuste de la curva de V.C.M., ni tampoco se analiza la supuesta correlación lineal entre V.C.M. y natremia. Sin embargo, de la observación de las respectivas curvas parece deducirse que la recuperación de la V.C.M. sigue también con cierto paralelismo a la recuperación de la natremia.

DISCUSIÓN

El número de casos estudiados, así como la cuantía de las determinaciones en los distintos parámetros, es suficiente para poder sacar conclusiones de valor significativo. La muestra presenta una distribución normal en cuanto a edad, permitiendo efectuar un estudio estadístico de precisión aceptable. Por otro lado, presenta una gran homogeneidad de las características básicas con las estudiadas por distintos autores, con lo cual las conclusiones que nos proponemos resaltar, pueden enunciarse con carácter general.

Con la mayoría de los autores, se comprueba la existencia de una neuropatía moderada en los últimos estudios de la i.r.c. de^{15, 22, 32, 35, 36, 47, 50, 54, 57, 63, 77, 81, 88}.

Para nosotros, la respuesta evocada y la aparición de respuestas reflejas «F» no se encuentran desviadas característicamente de la normalidad. Únicamente se encuentra un umbral de excitación del tronco nervioso moderadamente superior al normal en elevado porcentaje de pacientes, y en algunos, retrasos en la latencia de la respuesta «F».

Estos hallazgos, inicio de neuropatía, no están de acuerdo con los encontrados por otros autores, los cuales hacen observaciones de acusado enlentecimiento en la V.C.M.^{35, 36, 40, 50, 60, 76}. Este contraste puede ser debido a que incluyen en su discusión pacientes con problemas sobreañadidos y en estadios de coma, cuando nosotros hemos suprimido de nuestro estudio cualquier paciente que se encontrara en dichas circunstancias, estando todos ellos en buenas condiciones físicas.

Durante el periodo de diálisis, algunos autores encuentran un enlentecimiento progresivo en la V.C.M. con el tiempo sin detenerse en el análisis matemático del fenómeno evolutivo.

vo^{34, 35, 36, 40, 41, 64, 81}. Por nuestra parte el tamaño de la muestra, el tiempo de observación y el cálculo realizado ha permitido definir la progresión de la V.C.M. la cual sigue un modelo metálico hiperbólico decreciente asintótico con el tiempo.

Esto quiere decir que de no interferir al proceso causas sobreañadidas, la V.C.M. no desciende por debajo de un valor determinado, que es correspondiente a la asíntota paralela al eje OX.

Los valores extremos señalados por algunos autores^{34, 35, 36, 81} pueden ser debidos a que de forma análoga a lo expuesto al hablar de la i.r.c. sin diálisis, incluyen pacientes con problemas graves sobreañadidos.

En contraposición con otros autores^{7, 59, 76, 80, 86} no encontramos una mejora significativa en la V.C.M. con el tiempo de diálisis. Para dichos autores, es indicio de un programa de diálisis ineficaz.

Tras el trasplante renal, las mejorías observadas por nosotros coinciden con las ya descritas^{3, 7, 36, 46, 55, 56, 76, 80, 86}.

Nuestros hallazgos E.N.G. y E.M.G. inclinan a considerar la polineuropatía con una degeneración mixta de la mielina y de los axones, con predominio de ésta última y más distal que proximal^{1, 54, 57, 77}.

Como señalamos al comienzo de este capítulo, los intentos de correlación de los trastornos presentes en enfermos con i.r.c., sometidos o no a diálisis, con las alteraciones del medio interno, han sido hasta la fecha poco demostrativas.

Por nuestra parte, el extenso estudio realizado con respecto a los trastornos de las constantes hemáticas, durante el programa de diálisis, nos parece de gran interés en la discriminación de los factores responsables de las alteraciones bioeléctricas observadas en dicho periodo.

En toda la bibliografía consultada no existen estudios completos de correlación entre la evolución de las constantes hemáticas a lo largo del tiempo y los trastornos que ocurren en el E.N.G. Todos ellos se reducen a estudios parciales sin la continuidad empleada por nosotros.

En nuestros estudios encontramos una alteración del medio interno que se puede resumir como un estado patológico de las siguientes características: uremia elevada, hiperpotasemia, hiponatremia, hipocloremia, reserva alcalina baja, hematocrito bajo, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, creatinina alta y alteraciones de los gases en sangre variables.

Distintos autores encuentran una correlación directa entre disminución de la V.C.M. y tasas en sangre elevadas de urea y creatinina respectivamente. Sin embargo, ellos mismos concluyen que el significado de dichas cifras altas no es sino una medida del estadio en que se encuentra el paciente, no atribuyen al carácter de toxina específica a dichas sustancias^{7, 28, 67, 80}. Tales observaciones se requieren fundamentalmente a estadios avanzados de i.r.c. sin tratar por medio de hemodiálisis. En nuestro trabajo, aunque hemos encontrado tasas elevadas de urea y creatinina durante la diálisis, no siguen un perfil evolutivo que se pueda correlacionar con la disminución progresiva de la V.C.M., ya que aquellas se mantienen oscilando alrededor de un valor medio constante durante todo el periodo de observación, siendo ya patológicamente alto desde el comienzo.

Al igual que otros autores³¹, encontramos valores de magnesio en sangre superiores a los normales, los cuales según ellos podrían tener correlación con las alteraciones de la V.C.M. Al no haber podido realizar estudio evolutivo prolongado de este parámetro concreto, no podemos aportar datos de correla-

ción al respecto. Es posible que se deba considerar al magnesio como un factor importante en la neuropatía de referencia. La acción del magnesio es antagónica del calcio en las sinapsis colinérgicas. Con niveles altos de magnesio, la liberación de acetil-colina en la placa terminal está inhibida, pudiendo llegar a presentarse parálisis similar a la ocurrida en la miastemia o curarización, mejorando con la administración de prostigmina^{12, 18, 48}. En las sinapsis vegetativas el magnesio tiene un efecto similar al de la atropina⁷². El efecto sobre los procesos de excitación a nivel de las sinapsis neurocentrales es menos conocido⁵. Todos estos fenómenos determinan un estado hipotónico apático, pudiendo progresar hasta la coma.

En estos pacientes existe un hiperparatiroidismo secundario con hiperfosfatemia. Por otra parte, la absorción de calcio está inhibida por la falta de 1-25 dihidroxicolicalciferol, hormona en cuya formación interviene el riñón. Como cabría suponer, los niveles de calcemia deberían de ser bajos. Sin embargo, las cifras por nosotros encontradas son normales, lo cual se debe a la corrección que se efectúa en el baño de diálisis.

La anemia que se presenta en la i.r.c. es conocida desde antiguo⁴. Los resultados obtenidos por nosotros demuestran un valor hematocrito muy bajo, el cual, arrancando de valores medios iniciales patológicos, persiste así durante todo el periodo de observación. Se puede aducir que un estado de hipoxia mantenida tendría un efecto desmielinizante. Sin embargo, diversos estudios realizados en distintas alteraciones metabólicas, incluida la uremia, con o sin neuropatía presente, encuentran una resistencia a la isquemia en el nervio, superior a lo normal^{11, 19, 20}. No se encuentra una explicación clara de este fenómeno. Se puede especular en la idea de que se mantiene la síntesis de A.T.P. bajo condiciones de anoxia, a

través de una vía anaeróbica. Estos cambios se encuentran en enfermos con V.C. y biopsia de nervio normal, lo cual procede a los cambios estructurales que puede presentar la mielina, incluso se ha insinuado que la desmielinización pudiera ser consecuencia de la prolongada utilización de un ciclo no oxidativo²⁴. Son conocidas, por otra parte, alteraciones en el metabolismo de los glúcidos en la i.r.c. en la cual puede presentarse una curva de hiperglucemia provocada, anormalmente elevada y prolongada¹.

Estudios experimentales³⁰ y enfermos hepáticos⁶⁹ han intestado una relación de la hipoxia con los niveles de potasio: un aumento de la permeabilidad al potasio puede derivar en un incremento de la anoxia. La dependencia inversa es menos significativa puesto que el aumento de la concentración periaxonal del potasio parece ser una respuesta inespecífica a distintas agresiones tóxicas y metabólicas.

En el presente estudio se observa un claro aumento del potasio en sangre, en contraposición con otros autores²³, el cual sigue una trayectoria creciente en el tiempo. Conviene señalar, que aunque el valor medio calculado a partir de todas las determinaciones es anormalmente alto, el arranque de la curva de crecimiento se efectúa de valores medios dentro de la normalidad, fenómeno similar, pero inverso, al que ocurre con la V.C.M. Por otra parte, parece de gran importancia la correlación encontrada entre niveles de potasio en sangre y disminución de la V.C.M., así como la encontrada entre crecimiento de potasemia y disminución de nacrema y la no observada con las variaciones de reserva alcalina.

Teóricamente es de esperar que en la hiperpotasemia disminuye el potencial de membrana. La consecuencia debería ser primero un aumento de la excitabilidad y después una parálisis, cuando el gradiente K_i/K_e bajase a valores de 13 o

menores⁴⁵. Clínicamente ésto se traduce por una primera fase de hiperexcitabilidad muscular con potenciales de fibrilación y posteriormente parálisis. Es también claro el efecto de la hiperpotasemia sobre los potenciales del E.M.G.⁴² produciéndose un acortamiento en su duración con respecto a los normales, siendo éste mayor, cuanto mayor es el nivel de potasemia. Paralelamente es frecuente el hallazgo de una disminución de la amplitud y del número de potenciales en los patrones a máximo esfuerzo, siendo éste de tipo «actividad discreta» cuando los niveles de potasio eran superiores a 6mEq/l. Parece ser que éstos cambios se mantienen después de la vuelta a la normalidad de la potasemia y no desaparecen hasta meses más tarde⁴².

Hemos de recordar aquí que nuestros hallazgos E.M.G., en lo referente a patrones de máximo esfuerzo, son discretamente más ricos, pero también son menores los valores medios de la potasemia.

La frecuente hipoxia concomitante con los estados hiperpotasémicos, intensifica la despolarización de la membrana¹⁸ pero es posible que llegue a tal la intensidad que produzca pérdida de la excitabilidad.

Hiperpotasemia y acidosis están unidas entre sí a causa de la función de transporte de iones de la membrana celular^{21, 58, 71, 85}. De las células nerviosas y musculares de la acidosis, salen iones potasio, y en la alcalosis penetran en ella, siempre intercambiándose con hidrogeniones.

Existe una relación entre la elevación del potasio extracelular y la correspondiente disminución del pH⁷⁰.

En nuestro trabajo no encontramos valores medios de pH menores de lo normal, con lo cual podemos hablar de acidosis propiamente dicha. Sin embargo, en casos aislados, se presentan valores de pH de 7,12. Por otra parte.

existen unos PO₂ y PCO₂ bajos, junto con CO₃H y CO₂ bajo, lo cual da lugar a dos estados definidos, uno de acidosis metabólica y otro de alcalosis respiratoria compensadora, por lo que se puede hablar en tales condiciones de estado acidótico con pH normal. Es conocido, además, que el momento de alcalosis respiratoria compensadora es la más inestable bioeléctricamente⁸³. Parece de particular interés recalcar que en los valores de reserva alcalina durante la diálisis encontramos una evolución decreciente, partiendo de valores previos ya patológicos, que sigue el mismo modelo matemático que el observado para V.C.M y la potasemia. Dicho fenómeno nos indujo a pensar en una posible correlación con la disminución progresiva de V.C.M., así como con las variaciones de la potasemia y natremia observadas. A pesar de dichas analogías en las trayectorias no hemos encontrado correlación directa entre la reserva alcalina y las variables consideradas.

En los estados de acidosis metabólica los síntomas neurológicos fundamentales son: hipotonía, apatía y coma en los estadios finales^{38, 61}, existiendo poca correlación entre pH sanguíneo y la sintomatología⁶⁶. Son frecuentes las manifestaciones de hiperexcitabilidad neuromuscular. Parece, sin embargo, poco probable que la acidosis por sí sola, al menos en los márgenes de pH superiores a 7,1 produzca síntomas neurológicos. Por otra parte, el pH intracelular y el del L.C.R. apenas se influencia por el aumento de la concentración de hidrogeniones extracelulares, debido a la acidosis metabólica^{8, 9, 66, 73, 82}.

Al alcanzar valores de pH de 6,8 y 6,9 los fenómenos de excitabilidad se extinguen rápidamente a nivel del S.N.C. y músculo cardíaco. La bomba de sodio está inhibida competitivamente por el exceso de hidrogeniones⁴⁹.

Se ha querido dejar para el final la discusión del fenómeno observado con la natremia, ya que puede revestir par-

ticular interés.

Partiendo de valores patológicos, la natremia, presenta, durante el tiempo de observación de diálisis, una curva evolutiva decreciente, del mismo modelo matemático que la observada para los fenómenos citados anteriormente. El estudio de correlación demuestra que existe una correlación directa entre ésta disminución progresiva de la natremia y la observada en la V.C.M., al igual que existe entre disminución progresiva de natremia y aumento progresivo de potasemia. Hay que recalcar que ambas curvas de decrecimiento, de natremia y de V.C.M., siguen una trayectoria paralela, aunque están desfasadas en el tiempo, lo que hace suponer que el trastorno electrolítico preceda al eléctrico.

En general, la sintomatología neurológica es parecida en todas las formas de hiponatremia^{2, 17, 29, 44, 53, 84, 87} hiperexcitabilidad sobre la base de una musculatura hipotónica. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio son variables según el origen de la hiponatremia¹⁷.

Al igual que en la hipernatremia, la alteración de la osmolaridad sérica de la hiponatremia es causa de la alteración de la concentración iónica intracelular²⁹. Hay que tener en cuenta que los iones sodio, con los correspondientes aniones, constituyen el 90% de la actividad osmótica.

Distintos autores han demostrado que al disminuir la osmolaridad sérica, abandonan la célula iones potasio penetrando agua, especialmente en las células nerviosas y musculares; con ello disminuye el potencial de membrana. Al principio, esto significa una disminución del umbral de excitación y un aumento de la excitabilidad^{27, 74, 88}.

En la hiponatremia sin compensación osmótica, los síntomas son contrarios: hipotonía, apatía y coma en estadios finales. Probablemente entre en juego

un fallo circulatorio y la hipoxia consiguiente. Por otra parte, son conocidos los efectos de la hipoxia sobre la bomba de sodio y su repercusión sobre los fenómenos de excitación.

Hasta aquí hemos visto una serie de fenómenos que juntos, o por separado, pueden llegar a provocar una sintomatología y unos trastornos neurológicos comunes: una primera fase de hiperexcitabilidad y posteriormente hipotonía y apatía como expresión de un descenso de la excitabilidad neuromuscular.

Ya hemos añadido anteriormente los fenómenos que ocurren tras el trasplante renal en lo que a V.C.M. se refiere. Paralelamente, y como es lógico esperar, se sigue una recuperación de las constantes hemáticas, pero no siguiendo todas ellas un mismo ritmo de recuperación.

Tal como expresamos en el capítulo anterior, la mayoría de los parámetros hemáticos se recuperan en los primeros días post-trasplante, quedando en cifras normales o cerca de normalidad pero desapareciendo el estado patológico que se presentaba durante la diálisis.

Dos variables siguen una ley de recuperación anómala con respecto a las demás: hematocrito y la natremia. Ambas siguen una ley de recuperación hiperbólica del mismo modelo matemático que el encontrado anteriormente en otras variables.

Mientras que en el hematocrito tiene su velocidad máxima de recuperación en los dos primeros meses post-trasplante, y posteriormente disminuye su pendiente, no alcanzando valores normales en el periodo de observación (superior a 20 meses), la natremia tiene una pendiente de recuperación más lenta. Alcanza valores normales bajos hacia los 6 meses post-trasplantes, siguiendo luego su ascenso progresivo hacia la normalidad. Hemos de hacer hincapié en que la recuperación de la

V.C.M. tras el trasplante renal no es inmediata, siguiendo un curso de ascenso progresivo y entrando en valores normales hacia el año de evolución post-trasplante, fenómeno en el que coincidimos diversos autores^{36,76,86}.

Observamos que existe un paralelismo en la curva de recuperación de la natremia y en la de la V.C.M., existiendo un desfase en el tiempo, siendo la recuperación de sodio anterior a la de V.C.M.

Dicho fenómeno coincide, pero a la

inversa, con el observado durante la diálisis.

Nos parece de interés llamar la atención sobre las características de las trayectorias observadas en los fenómenos evolutivos de las variables por nosotros estudiadas:

1. La igualdad del modelo matemático que presentan.
2. La correspondencia de dicha ecuación con la de numerosos fenómenos biológicos.

S U M M A R Y

An evolutive study of the E.N.G. on 25 patients affected of chronic renal failure (c.r.f.) in their previous periods and during the dialysis programme was developed. At the same time a large study on various serum changes was carried on.

It is observed that the motor conduction velocity (M.C.V.) shows a decreasing evolution during dialysis, which mathematical pattern is a branch of an equilateral hyperbola, of equation:

$$y = \frac{80,8}{x + 5,7} + 31,36$$

The Na and K evolutive curves are also significantly fitted to the same mathematical pattern. It is observed a direct and inverse lineal correlation between M.C.V. values and those ones of the Na and K respectively, with $p < 0,05$ and $p < 0,01$. It is not observed any correlation of significant value with the other serum parameters studied (R.A., Cl, Urea, Total proteins,

Hematocrit, Ca, P, Creatinine, fluids and acid-base equilibrium).

After a renal transplantation the M.C.V. presents a growing trajectory of the same mathematical pattern described before, reaching normal values about a year post-transplantation. The levels of Sodium serum follow a parallel trajectory than that one of the M.C.V.

The recovery of the remainders serum parameters after renal transplantation occur during the first week, except for the hematocrit.

It only remains a parallelism between the evolutive changes of M.C.V. / Natremia during dialysis stage and after renal transplantation.

These results seem to show a close dependence between variation of M.C.V. and Natremia. The hypoxia role over the sodium pump and the consequent variations of Natremia are discussed.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASBURY, A. K.; VÍCTOR, M., y ADAMS, R. D.: Arch. Neurol. (chic.), 8: 413, 1963.
2. BLAND, J. H.: *Clinical metabolism of body water and electrolytes*. Saunders, Philadelphia, 1963.
3. BOLTON, C. F.: EEG. Clin. Neurophysiol., 34: 828, 1973.
4. BRIGHT: Citado por HAMBURGER ⁴⁰.
5. BRYANT, G. W.; LEHMANN, G., y KNOEFEL, P. K.: J. Pharmacol., 65: 318, 1938.
6. BUCHTHAL, F., y ROSENFALCK, A.: Brain, 94: 241, 1971.
7. CADILHAC, J.; DAPRES, G.; FABRE, J. L., y MION, C.: *En New developments in EMG and Clinical Neurophysiology*. Vol. II, p. 372, S. Karger, Basel, 1973.
8. CALDWELL, P. C.: Int. Rev. Cytol., 5: 229, 1956.
9. CALDWELL, P. C.: J. Physiol. (Lond.), 142: 22, 1958.
10. CARPENDALE, M. T. F.: Tesis. University of Minnesota, 1956.
11. CASTAIGNE, P.; CATHALA, H. P.; BEAUSSART-BOULNGE, L., y PETROVER, M.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 35: 631, 1972.
12. CASTILLO, J., y ENGBAEK, L.: J. Physiol. (Lond.), 124: 370, 1954.
13. CASTILLO, J., y KATZ, B.: J. Physiol. (Lond.), 124: 553, 1954.
14. CLEMENTS, R. S.; DE JESÚS, P. V., y WINEGRAD, A. I.: Lancet, 1: 1137, 1973.
15. CODISH, M. S.; CRESS, R. H.; LOOSER, K. G.; COHEM, R. M., y PAUL, B. J.: Arch. phys. med. rehabil., 53: 173, 1972.
16. COHEN, B. D.: IV th. International Congress of Nephrology, p. 45. Stockholm, 1969.
17. COOKE, R. E., y OPENHEIMER, E. J.: Advanc. Pediat., 11: 81, 1960.
18. CREESE, R.; SCHOLES, W., y WHALEN, W. J.: J. Physiol. (Lond.), 140: 301, 1958.
19. CRUZ MARTÍNEZ, A.; GUILLÉN, M., y LABORDA, S.: Rev. Clin. Española, 132: 337, 1974.
20. CHRISTENSEN, N. J., y ORSKOW, H.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 32: 519, 1969.
21. DARROW, D. C.: Pediatrics, 9: 519, 1952.
22. DAVISON, A. M.; WILLIAMS, I. R.; MAWDSLEY, C., y ROBSON, J. S.: Brit. Med. J., 1: 409, 1972.
23. DELWAIDE, P. A., y RORIBE, G.: Nephron., 8: 173, 1971.
24. DE SIBRIK, I., y O'DOHERTY, D.: Arch. Neurol., 16: 628, 1967.
25. DI BENEDETTO, M.: Bulletin AA EE, 17: 12, 1970.
26. DI BENEDETTO, M.: Arch. Phys. Med., 5313: 126, 1972.
27. DIXON, A. E.: *Vascular changes in the placental bed. Eclampsia and pre-eclampsia*. S. Karger, Basel, 1961.
28. DOBBELSTEIN, H.: *Renal Insufficiency. Abstracts "Fresenius"*. Vol. 2: 63, 1973.
29. DODGE, R. R.; CRAWFORD, J. D., y PROBST, J. H.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 3: 513, 1960.
30. ELIASSON, S. G.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 32: 525, 1969.
31. FLEMING, L. W.; LENMAN, J. R., y STEWART, W. K.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 35: 3421, 1972.
32. FORNO, L., y ALSTON, W.: Acta Neurol. Scand., 43: 640, 1967.
33. FUNCK-BRENTANO, J. L.; VANTELON, J.: Actualites nephrol. hop. Necker. Paris, 1960, pág. 157.
34. FUNCK-BRENTANO, J. L., y VANTELON, J.: 2nd International Congress of Nephrology. Praga. Excerpta. 67: 54, 1963.
35. FUNCK-BRENTANO, J. L.; CHAUMONT, P.; MERY, J. PH.; VANTELON, J., y ZINGRAFF, J.: Proc. Europ. dialysis and transplant ass., 1 (2): 23, 1964.
36. FUNCK-BRENTANO, J. L.; CHAUMONT, P.; VANTELON, J., y ZINGRAFF, J.: Nephron, 5: 31, 1968.
- 36b. FUNCK-BRENTANO, J. L.; MANN, N. K., y SAUSSE, A.: NPMDAD 3: 929, 1974.
37. GIOVANNETTI, S.; BIAGINI, M.; BALESTRI, P. L. y col.: 4th International Congress of Nephrology. Stockholm, 1969, p. 43.
38. GREGG, R. M., y BERNSTEIN, J.: Amer. J. Dis. Child., 102: 871, 1961.
39. GUIHENEUC, P., y GINET, P.: *New development in EMG and Clinical Neuropphysiology*. S. Karger, Basel, 1973, v. II, p. 400.
40. HAMBURGER, J. y col.: *Nefrología*. Toray. Barcelona, 1967.
41. HAMPERS, C. L., y SCHUPAC, E.: *La hemodiálisis prolongada*. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1970.
42. HAUSMANOWA, I.; EMERYK, B., y LAO, M.: EEG. Clin. Neurophysiol., supplement 22: 154, 1962.
43. HENRIKSEN, J. D.: Tesis M. S. University of Minnesota, 1956.

44. HIATT, R. B.: Ann. Surg., 133: 313, 1951.
45. HILL, A. V.: Proc. Roy. Soc. B., 144: 1, 1955.
46. IBRAHIM, H. M.; HONIGSBERGER, L., y ROBINSON, B.: EEG. Clin. Neurophysiol., 34: 823, 1973.
47. JENNEKENS, F. G. I.: Tesis. Univ. Utrech, 1969.
48. JOSEPH, R., y MELTZER, S. J.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1: 369, 1910.
49. KEYNES, R. D.: J. Physiol. (Lond.), 166: 16, 1963.
50. KOMINAMI, N.; TYLER, H. R.; HAMPERS, C. L., y MERRILL, J. P.: Arch. Intern. Med., 128: 235, 1971.
51. LAMBERT, E. H.: *Clinical Examinations in Neurology (Mayo Clinic)*. Saunders, Philadelphia.
52. LASKER, N.; HARVEY, A., y BAKER, H.: Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs., 9: 51, 1963.
53. LEITER, L.; WESTON, R., y GROSSMANN, J.: Bull. N. Y. Acad. Med., 29: 833, 1953.
54. LIBERSON, W. T.; GRATZER, M., y ZALIS, A. W.: EEG. Clin. Neurophysiol., 24: 724, 1969.
55. MAHER, J. F.; FREEMAN, R. B., y SCHREINER, G. E.: Ann. Intern. Med., 62: 535, 1965.
56. MARIANI, G.; COSI, V.; FAGGI, L., y ZELASCHI, F.: Riv. Neurobiol., 17: 67, 1971.
57. MARIN, O. S. M., y TYLER, H. R.: Neurology, 11: 999, 1961.
58. MCQUARRIE, J.: GP (Kansas), 2: 35, 1950.
59. MERRILL, J. P., y HAMPERS, C. L.: New Engl. J. Med., 7: 20, 1973.
60. MILLER, D. W.; NELSON, J. A., y BENDER, L. F.: Arch. Phys. Med., 51: 413, 1970.
61. MILLER, H. C.: J. Pediat., 61: 2, 1962.
62. NIELSEN, V. K.: EEG. Clin. Neurophysiol., 34: 809, 1973.
63. OSLER, W.: *The Principles and Practice of Medicine*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1892.
64. PENDRAS, J. P., y ERICKSON, R. V.: Ann. Intern. Med., 64: 293, 1966.
65. POPOVTZER, M. M., y col.: New. Eng. J. Med., 281: 949, 1969.
66. POSNER, J. B.; SWANSON, A. G., y PLUM, F.: Arch. Neurol., 12: 479, 1965.
67. REICHMILLER, H. E., y BUNDSCHU, H. E.: *Renal Insufficiency. Abstracts "Frese-nius"*. Vol. II: 85, 1973.
68. SCHREINER, G. E., y MAHER, J. F.: *Uremia, Biochemistry, pathogenesis and treatment*. Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1961.
69. SENEVIRATNE, K. W., y PEIRIS, O. A.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 33: 609, 1970.
70. SIMMONS, D. H., y AVEDON, M.: Amer. J. Physiol., 197: 319, 1959.
71. SPRAGUE, R. G.; POWER, M. H.; MASON, H. L.; ALBERT, A.; MATHIESON, D. R.; HENCH, P. S.; KENDALL, E. C.; SLOCUMB, C. H., y POLLEY, H. F.: Arch. intern. med., 85: 199, 1950.
72. STANBURY, J. B.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 93: 52, 1948.
73. SWANSON, A. G.; STAUNY, L. S., y PLUM, F.: Neurology (Minneapolis), 8: 787, 1958.
74. SWINYARD, E. A.: Amer. J. Physiol., 156: 163, 1949.
75. TAYLOR, N.: Arch. Phys. Med., 51: 259, 1970.
76. TAYLOR, N.; HALAR, E. M.; TENCHOFF, H.; MARCHIORO, T. L., y MASOCK, A. J.: Arch. phys. med. rehabil., 53: 227, 1972.
77. THOMAS, P. K.; HOLLINRAKE, K., y LASELLES, R. G.: Brain, 94: 761, 1971.
78. TURNER, M., y DOMINELLI, J. C.: EEG. Clin. Neurophysiol., 32: 584, 1972.
79. VAN DER MOST VAN SPIJK, D.; DIJKSTRA, JENNEKENS, F. G. I.: EEG. Clin. Neurophysiol., 24: 715, 1969.
80. VAN DER MOST VAN SPIJK, D.; HOOGLAND, R. A., y DIJKSTRA, S.: *New developments in EMG and Clinical Neurophysiology*. S. Karger, Base, 1973, Vol. II, p. 381.
81. VERSACI, A. A.; OLSEN, K. J.; MCMAIN, P. B.; NAKAMOTO, S., y KOLFF, W. J.: Trans. Amer. soc. artif. intern. organs. 10: 328, 1964.
82. WADELL, W. J., y BUTLER, TH. C.: J. Clin. Invest., 38: 720, 1959.
83. WATSON, C. W.; MARCUS, E.; BOWKER, R., y DAVIDSON, D.: EEG. Clin. Neurophysiol., 19: 364, 1958.
84. WELTI, W.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 76: 559, 1956.
85. WILSON, J. L.; REARDON, H. S., y MURAYAMA, M.: Pediatrics, 1: 581, 1948.
86. WILLIAMS, I. R.; DAVISON, A. M.; MAWDSLEY, C., y ROBSON, J. S.: *New Developments in EMG and Clinical Neurophysiology*. S. Karger, Basel, 1973, vol. II, p. 390.
87. WYNN, V.: Metabolism, 5: 490, 1956.
88. YANNET, H.: Amer. J. Physiol., 128: 638, 1940.
89. YAYA: Com. a la XXII Reunión Anual. S. E. de Neurología. Barcelona, 1970.