



Estudio de la osteodistrofia renal mediante biopsia ósea. La edad como factor independiente. Utilidad diagnóstica de los marcadores del remodelado óseo

C. Jarava, J. R. Armas* y A. Palma

Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica*. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

La biopsia ósea sin decalcificar y su estudio histomorfométrico son esenciales para el diagnóstico exacto de las alteraciones óseas en el paciente urémico. Actualmente disponemos de una serie de marcadores bioquímicos del remodelado óseo que pueden ser de utilidad en el estudio y seguimiento de la osteodistrofia renal. Nos propusimos estudiar mediante biopsia ósea la prevalencia de los diferentes tipos histológicos, buscar factores relacionados con su desarrollo, relacionar los marcadores bioquímicos con los diferentes parámetros histomorfométricos y analizar su capacidad diagnóstica. Se biopsiaron 73 pacientes. Se realizó estudio histomorfométrico estático y dinámico. Se determinó PTHi, osteocalcina, fosfatasa alcalina total y la fracción ósea. Hubo un predominio de alto remodelado (enfermedad leve 10,9%, osteítis fibrosa 50,6% y enfermedad mixta 6,8%) sobre el bajo remodelado (enfermedad adinámica 28% y osteomalacia 2,7%). Los enfermos con enfermedad leve y adinámica fueron más frecuentemente mujeres. La mayoría de los enfermos diabéticos presentaron enfermedad adinámica. Los pacientes de mayor edad presentaron menor actividad celular y tasa de remodelado óseo. La PTHi, osteocalcina, fosfatasa alcalina total y ósea se mostraron como buenos marcadores del remodelado óseo presentando buenas correlaciones con la mayoría de los parámetros tanto de formación como de resorción. La PTHi fue el índice que mejores correlaciones presentó y mejor diferenció los grupos histológicos entre sí. Con un nivel de corte de PTHi en 200 pg/ml más otro marcador (fosfatasa alcalina total 150 U/l; fosfatasa alcalina ósea 30 ng/ml; osteocalcina 100 ng/ml) se consiguió diferenciar el alto del bajo remodelado.

Palabras clave: *Osteodistrofia renal. Biopsia ósea. Edad. Parathormona. Osteocalcina. Fosfatasa alcalina ósea.*

Recibido: 7-II-2000.

En versión definitiva: 2-VI-2000.

Aceptado: 5-VI-2000.

Correspondencia: Dr. Carlos Jarava Mantecón

Avda. Antonio Mairena, 18, bloq. F 2º A

41500 Alcalá de Guadaira (Sevilla)

**STUDY OF RENAL OSTEODYSTROPHY BY BONE BIOPSY.
AGE AS AN INDEPENDENT FACTOR. DIAGNOSTIC VALUE OF BONE
REMODELLING MARKERS**

SUMMARY

The spectrum of bone disease in uremic patients on hemodialysis has changed in the last years. Undecalcified bone biopsy with histomorphometric measurements and tetracycline labelling remains the gold standard for diagnosis of the different forms of renal osteodystrophy. But because of its invasive nature and complicated laboratory processing a number of non-invasive biochemical parameters have been proposed. The aim of our study was to determine the prevalence of the different forms of renal osteodystrophy in our patients in hemodialysis. Moreover we analyse the correlation between several biochemical parameters and the histological findings and evaluate their diagnostic and predictive value.

Transiliac bone biopsies were performed in seventy three uremic patients (31 males) on chronic hemodialysis and static and dynamic parameters were measured. Serum levels of intact parathyroid hormone (iPTH), osteocalcin (OC), total alkaline phosphatase (FAT) and bone alkaline phosphatase (FAO) were determined.

High-bone remodelling (50 pts, 68.5%) predominates over low-bone remodelling (23 pts, 31.5%). The distribution of the different types of bone disease was: Mild hyperparathyroidism 8 pts, Osteitis fibrosa 37 pts, Mixed lesions 5 pts, Adynamic bone disease 21 pts and Osteomalacia 2 pts. Six of our 73 patients were diabetics and they had adynamic bone disease (4 pts), osteomalacia (1 pt) and osteitis fibrosa (1 pt). Patients older than 50 years presented lower cellular activity (osteoblast surface, Obs/BS) and lower bone formation rate (BFR/BS). iPTH showed different correlation with these parameters of bone formation in patients above and below 50 years old suggesting that older patients need higher levels of PTH to obtain a determined level of bone formation.

iPTH, OC, FAT and FAO correlated with the majority of histomorphometric indices of bone formation and resorption, though the best correlations were those with iPTH. The diagnostic and predictive value of these bone markers is better with high-bone remodelling. Serum levels of FAT > 300 U/l, OC > 150 ng/ml, FAO > 40 ng/ml and iPTH > 200 pg/ml showed a positive predictive value of 1 (with a specificity of 1, but sensibility below 0.78 except for iPTH that is 0.95) in the diagnosis of high-bone remodelling. After an analysis with ROC curves the cut-off value to differentiate high from low-bone remodelling was obtained. iPTH level > 200 pg/ml combined with one of the other markers (FAT > 150 U/l, FAO > 30 ng/ml or OC > 100 ng/ml) are predictive of high-bone remodelling, while values below those figures are predictive of low-bone remodelling.

Key words: Renal osteodystrophy. Bone biopsy. Age. Parathyroid hormone. Osteocalcin. Alkaline phosphatase. Bone alkaline phosphatase.

INTRODUCCIÓN

El término osteodistrofia renal (ODR) engloba al conjunto de lesiones óseas que aparecen en la Insuficiencia Renal (IR)¹. La biopsia ósea sin decalcificar ha permitido clasificar las diferentes formas que la integran y profundizar en el conocimiento de su patogenia, diagnóstico y tratamiento²⁻⁶.

La ODR se clasifica en tres tipos histológicos diferentes: enfermedad ósea de alto remodelado u osteítis fibrosa (OF), enfermedad ósea de bajo remodelado, que incluye a la Osteomalacia (OM) y a la enfermedad adinámica o aplásica (EOA) y, por último, enfermedad ósea mixta (EM)⁷. La frecuencia de estos tipos histológicos ha variado con el tiempo, como lo demuestran las publicaciones de series am-

pias de biopsias^{8,9}. La OF, forma más descrita inicialmente, experimentó un posterior descenso para encontrarse actualmente en cifras similares a las del año 1983 (25-50%). La OM ha descendido de manera significativa, mientras que la EM se mantiene estable en el tiempo. La EOA, sin embargo, es cada vez más prevalente. Pero es preciso tener siempre en cuenta que, debido a las diferencias en la población biopsiada y en la metodología empleada en el análisis de las biopsias, es difícil comparar los resultados entre los diversos autores. En cuanto al análisis de la biopsia la diferencia mayor suele estar en el límite inferior de la tasa de remodelado óseo (BFR) que se considera como normal¹⁰.

La biopsia ósea, aun siendo el mejor método para el estudio de la enfermedad ósea urémica, es una técnica invasiva y de procesado y estudio complejos. De ahí el interés en el desarrollo de marcadores bioquímicos del remodelado óseo que pueden ser útiles en el diagnóstico de las diferentes formas de ODR^{8,11-16}. De todas formas, si dejamos aparte la hormona paratiroidea intacta (PTHi), que realmente no puede ser considerada estrictamente como un marcador del remodelado óseo, el resto de los marcadores propuestos, aunque permiten un mayor acercamiento al conocimiento del metabolismo del hueso, no han sido valorados, en general, como determinantes para el diagnóstico de las distintas formas de ODR.

En el presente trabajo nos propusimos estudiar mediante biopsia ósea sin decalcificar la prevalencia de los distintos tipos de ODR en nuestra población en hemodiálisis y analizar el valor diagnóstico de algunos marcadores bioquímicos y hormonales: PTHi, fosfatasa alcalina total (FAT), fosfatasa alcalina ósea (FAO) y osteocalcina (OC).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se propuso la realización de biopsia ósea a todos los pacientes (un total de 130) que estaban en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis periódicas durante los años 1992-1995 pertenecientes al Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Aceptaron la realización de la biopsia 73 pacientes (31 hombres y 42 mujeres) con una edad media de 48 ± 14 años y con la siguiente distribución según la enfermedad de base: glomerulonefritis crónica 26 (35,6%), nefritis intersticial 15 (20,5%), poliquistosis renal 4 (5,4%), nefropatía diabética 6 (8,2%), nefropatía familiar-hereditaria 5 (6,8%), nefroangiosclerosis 5 (6,8%), necrosis tubular 2 (2,7%) y no filiada 10 (13,6%). El 80% de los pacientes estaban en tratamiento con vitamina D, que fue suspendida tres semanas antes de la realización de la biopsia ósea.

El 79% de los pacientes había tomado sales de aluminio durante más de 6 meses en el transcurso de su enfermedad, pero solamente el 20% lo hacía en el momento de realizarse la biopsia ósea. Todos seguían tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis con un esquema entre 9 y 13,5 horas semanales. Los dializadores utilizados fueron derivados de la celulosa (cuprofán, hemofán, acetato de celulosa), de tipo capilar y esterilizados con óxido de etileno o vapor. El alcalinizante utilizado fue el bicarbonato y la concentración de calcio en el líquido de diálisis osciló entre 2,5 y 3,5 mEq/l. La concentración de aluminio en el agua de HD siempre presentó concentraciones inferiores a 10 µg/l.

Para un posterior estudio de las diferentes correlaciones entre los marcadores bioquímicos y los parámetros histomorfométricos se dividió la población en dos grupos según el nivel sérico de PTHi (≤ 200 pg/ml y > 200 pg/ml). Para estudiar el factor edad se dividió a la población en dos grupos (≤ 50 años y > 50 años). Posteriormente se consideró un rango de PTHi (300-1.000 pg/ml) para comparar el remodelado óseo entre ambos grupos. Como población control se consiguieron un total de 12 biopsias óseas de autopsias (6 hombres y 6 mujeres) a las que no se les pudo realizar estudio dinámico al no estar marcadas con tetraciclinas.

Datos de laboratorio: las determinaciones sanguíneas se realizaron prehemodiálisis y a mitad de semana. El valor expresado es la media aritmética de las determinaciones de los últimos seis meses previos a la realización de la biopsia ósea.

Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina total (FAT) se midieron mediante autoanalizador (SMAC, Technicon Instruments Cor, Tarrytown, New York USA). Los rangos normales: calcio 8,5-10,5 mg/dl; fósforo 2,5-4,5 mg/dl; y FAT 90-258 U/l. La PTHi se determinó mediante ensayo inmunoradiométrico (Allegra, Nichols Institute San Juan Capistrano CA. USA). Rango normal 10-64 pg/ml con coeficiente de variación intra e interensayo menor del 10%. La OC se determinó por radio inmunoensayo (INCSTAR Corporation, Rochester, Minnesota). Rango normal 3-35 ng/ml para los hombres y 8-55 ng/ml para las mujeres. Los coeficientes de variación intra e interensayos fueron menores del 7%. La FAO se determinó mediante ensayo inmunoradiométrico utilizando doble anticuerpo monoclonal (OSTASE, Hybritech, San Diego, CA. USA). Rango normal 8-16 ng/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayos fueron menores del 7% y 9% respectivamente.

Biopsia ósea: el marcaje con tetraciclinas se llevó a cabo mediante la administración de 1g de clortetraciclina los días 1-2 y 13-14. Durante estos 4 días se suspendió la administración de quelantes del fós-

foro. La biopsia se realizó entre los días 18 y 20. Técnica de realización: transilfaca mediante trocar manual tipo Bordier de 7 mm de diámetro interno. Procesado de la muestra: fijación en alcohol al 70% al menos 12 horas; deshidratación en etanol a concentración creciente y desengrasado en solución éter etílico-acetona. Infiltración e inclusión con monómero y polímero respectivamente. Cortes de 5 y 15 μm con microtomo pesado Polycut S (Reichert Jung). Los cortes de 15 μm se dejaron tal cual para su estudio de fluorescencia (bandas de tetraciclinas). Los cortes de 5 μm fueron teñidos con la tinción de Goldner y ácido aurín tricarbóxico (aluminón). En el caso de tinción aurina positiva se descartó acúmulo de hierro mediante la tinción de azul de Prusia.

Estudio histológico: el contaje histomorfométrico se realizó mediante un método semiautomático modificado, utilizando un morfómetro Kontron Messgeraete GMBH que consta de los siguientes elementos: microscopio proyector, tablero digitalizado, pluma de delineación y contador digital electrónico. Todas las medidas y contajes se realizaron en 100 campos por biopsia sobre retícula de Merz a un aumento de 200x.

Los parámetros histomorfométricos realizados fueron los siguientes: superficie osteoblástica activa (Ob.S/BS%), superficie de osteoide (OS/BS%), perímetro óseo (BP/BS%), superficie relativa de formación (SRF%), superficie de resorción activa (Oc.S/BS%), superficie de resorción (ES/BS%), número de osteoclastos por mm^2 (N.Oc/TA; mm^2) volumen de hueso mineralizado (MBV/TV%), volumen óseo total (BV/TV%), volumen de osteoide (OV/TV%), volumen relativo de osteoide (OV/BV%), volumen de fibrosis (FbV/TV%), espesor de osteoide (Oth, μm), velocidad de aposición (MAR, $\mu\text{m}/\text{día}$), tasa de formación ósea referida a superficie trabecular total (BFR/BS, $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$), tasa de formación ósea referida a superficie de formación (BFR/bmu, $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$), retardo en la mineralización (MLT, días).

La clasificación histomorfométrica seguida fue la descrita por Sherrard (17) que coincide con la de otros autores^{18,19}. Se consideró enfermedad ósea leve (E. Leve) cuando FbV/TV < 0,5%, OV/BV < 15%

y BFR > 0,031 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$. *Osteítis fibrosa* (OF) cuando FbV/TV > 0,5%, OV/BV < 15% y BFR > 0,031 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$. *Enfermedad Mixta* (EM) cuando FbV/TV > 0,5%, OV/BV > 15% y BFR variable. *Osteomalacia* (OM) cuando FbV/TV < 0,5%, OV/BV > 15% y BFR < 0,031 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$. *Enfermedad ósea adinámica* (EOA) cuando FbV/TV < 0,5%, OV/BV < 15% y BFR < 0,031 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$.

Método estadístico: análisis descriptivo de la población expresando los datos como media \pm desviación estándar. Se utilizó la *t* de Student para comparación de medias entre los grupos, y este mismo test para una media y un contraste para una proporción para comparar el total de casos con la población sana. Para comparar medias de más de dos grupos se realizó análisis de la varianza de un factor con comparaciones múltiples (test de Scheffé). Para analizar las relaciones entre las diferentes variables cuantitativas se realizaron estudios de correlación y regresión. Las comparaciones de frecuencias entre diferentes grupos se realizaron mediante el test de la CHI cuadrado. El valor diagnóstico de cada marcador se evaluó en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y curvas ROC para los diferentes puntos de corte. Los coeficientes de correlación se compararon mediante test de comparación de coeficientes de correlación. El nivel de significación estadística considerado fue del 5% ($p < 0,05$). Para todo ello se utilizó un paquete estadístico SPSS 7.5.

RESULTADOS

La tabla I recoge la prevalencia de las diferentes formas histopatológicas. Quince pacientes (20,5%) presentaron tinción positiva para el aluminio y todos los casos cubría más del 25% de la superficie trabecular. Pero sólo 7 pacientes (9,5% de la población total) cumplieron criterios de enfermedad ósea relacionada con el aluminio (EORA): BFR < 0,031 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$ y superficie trabecular cubierta de aluminio > 25%. Las únicas diferencias encontradas entre los grupos fueron respecto al sexo y la enfer-

Tabla I. Características clínicas en los tipos histológicos de ODR

Características clínicas	E. leve	OF	E. mixta	EOA	OM	P
Nº pacientes	8 (10,9%)	37 (50,6%)	5 (6,8%)	21 (28,7%)	2 (2,7%)	-
Sexo (h/m)%	12,5/87,5	51/48	60/40	28/71	100/0	0,03
Edad (años)	46 \pm 15	46 \pm 14	49 \pm 9	52 \pm 15	49 \pm 15	NS
T. en HD (meses)	83 \pm 52	90 \pm 43	90 \pm 24	69 \pm 55	79 \pm 41	NS

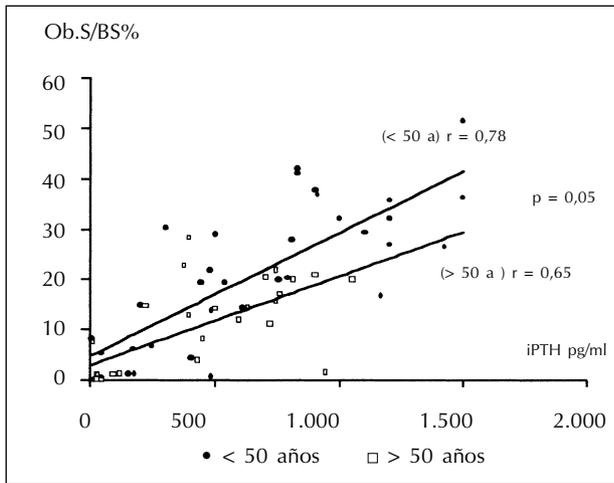


Fig. 1.—Correlación entre PTHi y Ob.S/BS en mayores y menores de 50 años.

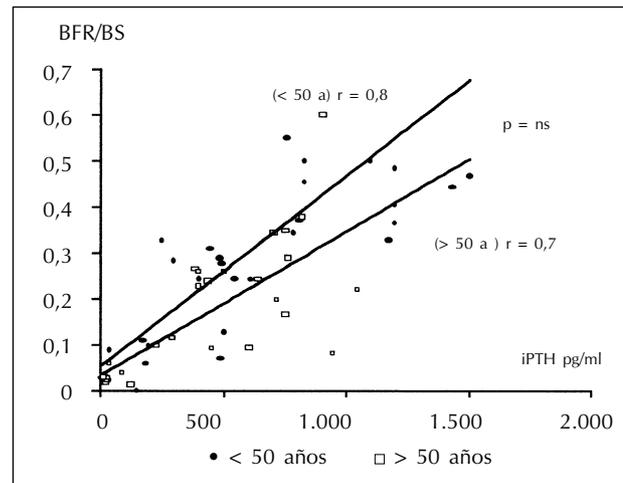


Fig. 2.—Correlación entre PTHi y BFR/BS en mayores y menores de 50 años.

medad de base. Hubo un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de enfermedad leve y EOA. La prevalencia de bajos remodelados entre los diabéticos fue superior que entre los no diabéticos (de los 6 pacientes diabéticos, 4 presentaron EOA, 1 OM y 1 OF; $p < 0,01$). La edad media de los diabéticos (49 ± 10 años) no fue diferente a la de los no diabéticos.

Al analizar el factor edad se observa que el grupo con menos de 50 años presenta mayor PTHi, mayor superficie osteoblástica (ObS/BS) y mayor tasa de remodelado óseo (BFR/BS) (tabla II). Igualmente cuando correlacionamos las ObS/BS y la BFR/BS con la PTHi en ambos grupos de edad pudimos observar que, para conseguir una determinada superficie osteoblástica o tasa de remodelado óseo, precisamos mayor PTHi en el grupo de mayor edad (figs. 1 y 2). No se alcanzaron diferencias al comparar las rectas de regresión, quedando en el límite de la significación ($p = 0,05$) la relación PTHi/Ob.S/BS. Cuando consideramos un rango de PTHi (300-1.000 pg/ml) y comparamos los mayores y menores de 50 años observamos que, la media de PTHi fue igual en ambos grupos (703 ± 248 vs 711 ± 182 pg/ml) y, en cambio, la superficie osteoblástica y la tasa de remodelado fueron diferentes

(figs. 3 y 4). En cuanto al tiempo en hemodiálisis no hubo diferencias entre los dos grupos de edad.

En la tabla III se pueden observar las medias de los diferentes marcadores bioquímicos en los distintos grupos histológicos. Los niveles medios séricos de fósforo, FAT, FAO y OC eran significativamente mayores en los casos de alto remodelado óseo (enfermedad leve, OF, EM) frente a los de bajo remodelado (OM, EOA). En todo caso la PTHi fue el parámetro que mayor diferencia presentó entre alto y bajo remodelado, y el que mejor separó los diferentes grupos entre sí. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la PTHi entre: OF con E. leve; EOA con OM; y entre EM y EOA. A pesar de ello, existió una superposición importante de valores de los diferentes parámetros en los distintos grupos histológicos.

En la tabla IV podemos observar las correlaciones entre los marcadores bioquímicos y hormonales y los parámetros histomorfológicos. Los niveles de calcio séricos, no presentaron correlación con ningún parámetro. El fósforo, la PTHi, FAT, FAO y OC presentaron unos coeficientes de correlación variables con los parámetros tanto de formación como de resorción. Las mejores correlaciones se obtuvieron con la PTHi, seguida de cerca por la OC. Las fosfatasas alcalinas presentaron correlaciones similares sin superar la FAO a la FAT. Posteriormente, tras seleccionar el grupo con PTHi menor de 200 pg/ml, se perdieron la mayoría de las correlaciones (hecho ya comunicado por otros¹⁸).

En la tabla V podemos observar la capacidad de diferenciar los diferentes tipos de ODR por los distintos marcadores bioquímicos. La PTHi se mostró como el mejor ya que permitía diferenciar los grupos entre sí. Pero a pesar de diferenciar los grupos histológicos, el

Tabla II. Población mayor y menor de 50 años. Índices de formación ósea

	< 50 a. (37 pac.)	> 50 a. (36 pac.)	P
PTHi (pg/ml)	636 ± 450	413 ± 400	< 0,05
Ob.S/BS%	20,4 ± 14,1	12,6 ± 12,1	< 0,05
BFR/BS	0,315 ± 0,234	0,206 ± 0,2	< 0,05

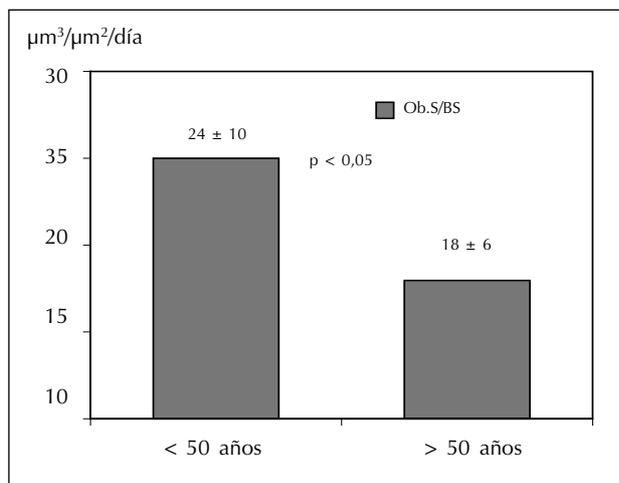


Fig. 3.—Rango de PTHi entre 300-1.000 pg/ml. Superficie osteoblástica (Ob.S/BS) en mayores y menores de 50 años. $P < 0,05$.

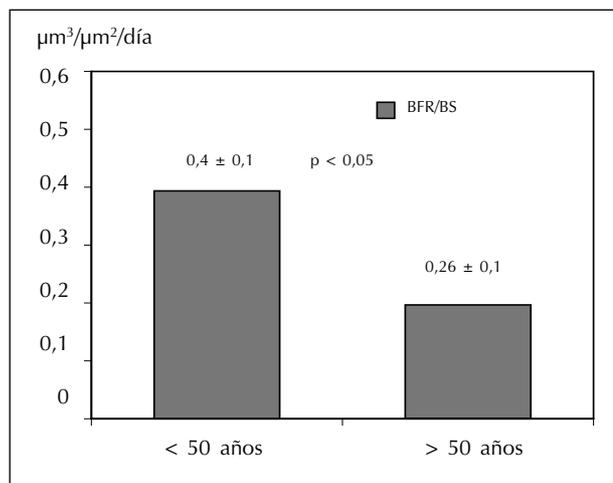


Fig. 4.—Rango PTHi entre 300-1.000 pg/ml. Tasa de formación ósea (BFR/BS) en mayores y menores de 50 años. $P < 0,05$.

nivel de solapamiento es importante. Igualmente, en algunos grupos, el número de casos es pequeño por lo que dividimos a la población en alto (E. leve, OF, EM) y bajo (OM y EOA) remodelados. A continuación, buscamos el nivel de corte de cada uno de los parámetros bioquímicos (PTHi, FAT, FAO y OC) que se acercase más a la especificidad de 1 para el diagnóstico de ambos grupos (tablas VI y VII). Para el diagnóstico de bajo remodelado, la PTHi por debajo de 100 pg/ml consiguió una sensibilidad de 0,85 y una especificidad por encima de 0,95. Con los otros marcadores se consiguió una alta especificidad (por encima de 0,9) pero la sensibilidad disminuyó considerablemente (entre 0,4-0,6). Igual ocurrió con el diagnóstico de alto remodelado. La OC y la FAO consiguieron una especificidad de 1, manteniendo una buena sensibilidad (por encima de 0,75). La FAT para conseguir una especificidad de 1, tiene que bajar la sensibilidad a 0,36. La PTHi destaca sobre las demás ya que, por encima de 200 pg/ml, presenta una sensibilidad y especificidad de 0,95 y 1 respectivamente.

Lo ideal sería conseguir un nivel de corte de uno

de los marcadores que nos diferenciara el alto del bajo remodelado o los diferentes grupos histológicos sin falsos positivos ni negativos. Para ello se realizaron curvas ROC (figs. 5 y 6), determinando los mejores puntos de corte para cada uno de los marcadores, tanto para el alto como para el bajo remodelado (conseguir la más alta sensibilidad con el menor número de falsos positivos). En la tabla VIII observamos como al combinar el valor de corte óptimo de la PTHi en ambas curvas (200 pg/ml) con el mejor punto de corte de otro de los marcadores estudiados conseguimos una sensibilidad y especificidad de 1. Con PTHi mayor de 200 pg/ml más otro marcador (FAT > 150 U/l, FAO > 30 ng/ml, OC > 100 ng/ml) se pudieron diferenciar los dos grupos.

DISCUSIÓN

Es difícil conocer la verdadera epidemiología de la ODR y, más concretamente, la frecuencia de los di-

Tabla III. Parámetros bioquímicos y diferentes tipos de ODR

	E. leve	OF	E. mixta	EOA	OM	P	Alto R	Bajo R	P
Calcio	9,6 ± 0,5	10,1 ± 0,7	10,1 ± 0,9	10 ± 0,7	10,3 ± 1,1	NS	10 ± 0,7	10,1 ± 0,7	NS
Fósforo	6,2 ± 0,8	6,6 ± 1,4 ^a	6,5 ± 1	5,4 ± 1,1	4,3 ± 0,2	< 0,01	6,5 ± 1,3	5,3 ± 1,1	< 0,05
FAT	198 ± 70	334 ± 227 ^a	265 ± 105	123 ± 61	245 ± 77	< 0,001	302 ± 188	135 ± 71	< 0,01
OC	175 ± 206	584 ± 461 ^a	258 ± 244	30 ± 29	70 ± 14	< 0,0001	479 ± 443	34 ± 30	< 0,01
PTHi	306 ± 118	845 ± 372 ^{a,b,f}	527 ± 105 ^d	47 ± 43	105 ± 63	< 0,0001	725 ± 381	52 ± 47	< 0,01
FAO	28 ± 15	70 ± 41 ^a	44 ± 18	20 ± 10		< 0,01	62 ± 40	20 ± 10	< 0,01

^a OF vs EOA. ^b OF vs leve. ^c OF vs mixta. ^d Mixta vs EOA. ^e Leves vs OM. ^f OF vs OM. ^g Mixta vs OM. ^h EOA vs OM. ⁱ Leve vs EOA. ^j Leve vs mixta.

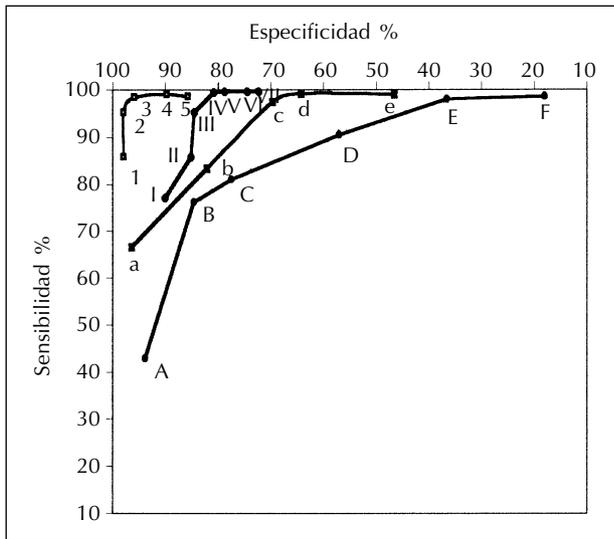


Fig. 5.—Curva ROC. Niveles de corte. Diagnóstico de alto remodelado. 1, 2, 3, 4, 5: PTHi > 100, 150, 200, 250, 300 pg/ml. I, II, III, IV, V, VI, VII: OC > 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 ng/ml. a, b, c, d, e: FAO > 20, 30, 40, 50, 60 ng/ml. A, B, C, D, E, F: FAT > 100, 150, 200, 250, 300, 350 U/l.

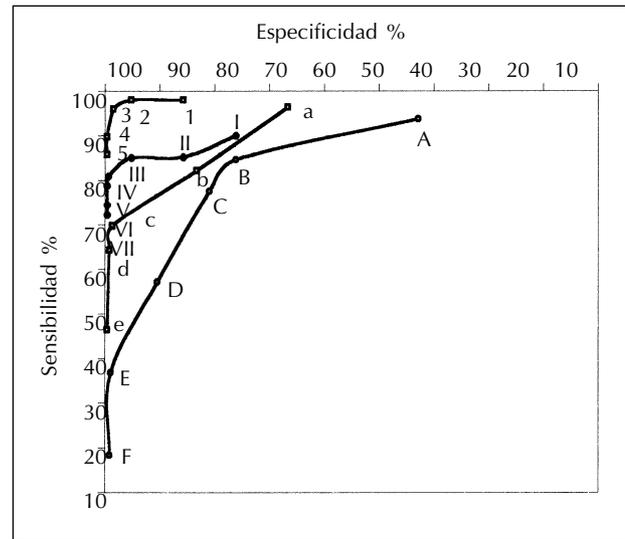


Fig. 6.—Curva ROC. Niveles de corte. Diagnóstico de bajo remodelado. 1, 2, 3, 4, 5: PTHi < 100, 150, 200, 250, 300 pg/ml. I, II, III, IV, V, VI, VII: OC < 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 ng/ml. a, b, c, d, e: FAO < 20, 30, 40, 50, 60 ng/ml. A, B, C, D, E, F: FAT < 100, 150, 200, 250, 300, 350 U/l.

Tabla IV. Coeficientes de correlación entre los marcadores humorales y los parámetros histomorfométricos. Población total.

	Fósforo	FAT	OC	PTHi	FAO
Ob.S/BS%	r: 0,36 p < 0,01	r: 0,51 p < 0,001	r: 0,55 p < 0,001	r: 0,74 p < 0,001	r: 0,49 p < 0,01
OB/BS%	r: -0,32 p < 0,01	r: -0,37 p < 0,01	r: -0,48 p < 0,001	r: -0,65 p < 0,001	r: -0,37 p < 0,05
Oc.S/BS%	NS	r: 0,31 p < 0,01	r: 0,49 p < 0,001	r: 0,70 p < 0,001	r: 0,30 p < 0,05
NOc/TA; mm ²	NS	r: 0,41 p < 0,01	r: 0,6 p < 0,001	r: 0,78 p < 0,001	r: 0,51 p < 0,01
BV/TV%	NS	r: 0,32 p < 0,01	r: 0,48 p < 0,001	r: 0,51 p < 0,001	r: 0,37 p < 0,05
OV/TV%	NS	r: 0,36 p < 0,01	NS	r: 0,31 p < 0,01	r: 0,38 p < 0,05
OV/BV%	NS	NS	NS	NS	NS
FbV/TV%	r: 0,29 p < 0,05	r: 0,57 p < 0,001	r: 0,68 p < 0,001	r: 0,87 p < 0,001	r: 0,65 p < 0,001
MAR (µm/día)	r: 0,41 p < 0,001	r: 0,44 p < 0,001	r: 0,47 p < 0,001	r: 0,68 p < 0,001	NS
BFR/BS	r: 0,44 p < 0,001	r: 0,52 p < 0,001	r: 0,55 p < 0,001	r: 0,78 p < 0,001	r: 0,44 p < 0,01
BFR/bmu	r: 0,41 p < 0,001	r: 0,46 p < 0,001	r: 0,54 p < 0,001	r: 0,73 p < 0,001	NS
MLT (días)	r: -0,45 p < 0,001	r: -0,24 p < 0,05	r: -0,36 p < 0,01	r: -0,49 p < 0,001	NS

Tabla V. Significaciones de los parámetros bioquímicos para diferenciar los diferentes grupos histológicos. Sólo se expresan los significativos

	Fósforo	FAT	OC	PTHi	FAO
OF/leve				< 0,01	
OF/mixta					
OF/EOA	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
EOA/mixta				< 0,01	
EOA/leve					
EAO/OM					
Leve/mixta					

ferentes tipos que la integran. Hay una serie de factores que pueden influir en el desarrollo de un tipo u otro de ODR como: edad, actividad física, dieta, tratamiento farmacológico etc. Igualmente, la forma de obtener la biopsia, el protocolo de marcaje con tetraciclinas, y el método de contaje nos pueden llevar a una disparidad en los resultados entre los diferentes autores. Los enfermos de este tipo de estudios deben ser no seleccionados ya que, si seleccionamos y biopsiamos a los sintomáticos, el tipo histológico más frecuente será el más sintomático. Igualmente, el número de casos debe ser lo suficientemente representativo para que haya un número importante de enfermos en cada grupo. Si a todo ello le añadimos la complejidad en el procesado de la muestra y en el estudio histomorfométrico, es difícil conseguir un número elevado de casos por un solo equipo. De hecho, la mayoría de las grandes series son recopilaciones de diferentes grupos de trabajo en diferentes países.

Hay varias series publicadas en la literatura, tanto de enfermos en prediálisis como en terapia sustitutiva (hemodiálisis y diálisis peritoneal). En las series más antiguas se observaba una clara diferencia entre los enfermos con IRC terminal, en los que predominaba la OF, y los que se encontraban en tratamiento con hemodiálisis, donde el porcentaje de OM fue mucho mayor^{20,21}.

Tabla VI. Predicción de enfermedad ósea. Puntos de corte. Un solo marcador. Diagnóstico de bajo remodelado

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo +	Valor predictivo -
FAT < 100 U/l	0,42	0,93	0,75	0,79
OC < 25 ng/ml	0,57	0,95	0,85	0,83
FAO < 20 ng/ml	0,66	0,96	0,80	0,93
PTHi < 100 pg/ml	0,85	0,97	0,94	0,94

Tabla VII. Predicción de enfermedad ósea. Un solo marcador. Diagnóstico de alto remodelado

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo +	Valor predictivo -
FAT > 300 U/l	0,36	1	1	0,40
OC > 150 ng/ml	0,78	1	1	0,67
FAO > 40 ng/ml	0,71	1	1	0,42
PTHi > 200 pg/ml	0,95	1	1	0,91

En 1972, Sherrard publicó una serie de 67 biopsias de pacientes en hemodiálisis donde encontró el 22% de OF y el 24% de OM²². Llach y cols. presentaron otra serie donde predominaba la OF (65%) mientras la OM representaba el 25% con importantes depósitos de aluminio²³. Sherrard en el año 93 publicó una nueva serie con cambios manifiestos respecto a la anterior (17). En hemodiálisis predominaba la OF y la EOA, pero en diálisis peritoneal el tipo histológico predominante fue la EOA. La amplia serie española de Torres y cols. comprendía 119 biopsias de enfermos en prediálisis, hemodiálisis y diálisis peritoneal. Mientras que en prediálisis y hemodiálisis predominaron los altos remodelados, en diálisis peritoneal predominó la EOA. En una de las series más numerosas descritas hasta ahora (2.248 biopsias) el tipo histológico predominante fue la EM seguida de la OF⁹. Díaz López y cols. en una recopilación de series españolas y latinoamericanas consiguieron reunir los resultados de 1.209 biopsias. El porcentaje de OF osciló entre 30-70%, la EM entre 4-31%, la EOA entre 10-20% y la OM entre 3-20%. Los países no europeos presentaron más bajo remodelado y más sobrecarga fisular de aluminio²⁴.

En nuestra serie se ha podido observar un predominio de las formas de alto remodelado frente a los bajos remodelados. Esto coincide, como hemos visto, con algunos autores^{9,12,18} y discrepa con los

Tabla VIII. Predicción de enfermedad ósea. Combinación de PTH con otro marcador. Alto o bajo remodelado

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo +	Valor predictivo -
PTHi > 200 + FAT > 150	1	1	1	1
PTHi > 200 + FAO > 30	1	1	1	1
PTHi > 200 + OC > 100	1	1	1	1

resultados de otros^{17,25,26}. Creemos que nuestros resultados pueden atribuirse a que nuestra población tenía una edad media no elevada, utilizaba la hemodiálisis como tratamiento sustitutivo y el número de diabéticos era bajo (8%), así como la presencia de aluminio.

Diversos trabajos muestran como la EOA es más frecuente entre los enfermos diabéticos^{8,9,17}. En nuestra serie el número de diabéticos es pequeño, pero en ellos predominaba la EOA. Esto es importante ya que el número de enfermos diabéticos en hemodiálisis está aumentando de manera llamativa y por consiguiente también tendremos que tratar más enfermos adinámicos.

La mayoría de los autores coinciden en que la edad de los enfermos con bajo remodelado (EOA) es mayor que en los demás grupos histológicos^{8,9,17,25-27}. Igualmente, debemos tener en cuenta que la osteoporosis senil de bajo remodelado es indistinguible histológicamente de la EOA²⁸. Nuestros pacientes con bajo remodelado presentaron mayor edad aunque no se alcanzaron diferencias significativas cuando se estudió junto a otros factores. En cambio, cuando hicimos los dos grupos de edad, los mayores de 50 años presentaron un hueso con menos actividad celular y tasa de formación ósea. En un estudio reciente se observó como la edad afectaba a la respuesta del calcio a la PTH y al calcitriol²⁹. Cuando correlacionamos la PTHi con dos parámetros histomorfométricos representativos de formación ósea observamos que, para conseguir una determinada superficie osteoblástica o una tasa de formación determinadas, los enfermos de más edad precisaron un nivel más elevado de PTHi (no fue significativa la diferencia entre ambas rectas; con la Ob.S/BS $p = 0,52$). A. Torres comunicó que la correlación entre PTHi y superficie osteoblástica es diferente entre mayores y menores de 55 años³⁰. Es como si hubiera una peor respuesta a la PTHi en los pacientes de más edad y por consiguiente el «nivel idóneo de PTHi», también sería diferente en este grupo de pacientes. Cuando consideramos un rango de PTHi (300-1.000 pg/ml) las diferencias en cuanto al remodelado óseo aumentaron entre los dos grupos de edad. Es decir, para un rango similar de PTHi (no hubo diferencias significativas entre la media de PTHi de ambos grupos), la superficie osteoblástica y la tasa de remodelado óseo fueron inferiores en los mayores de 50 años.

En cuanto al sexo, la mayoría de las series no encuentran diferencias entre los grupos histológicos. Couttenye y cols. observaron mayor frecuencia de EOA entre los hombres²⁶. Gerakis, igualmente, encontró más alto remodelado entre las mujeres³¹. Una posible explicación sería por el déficit estrogénico,

con la consiguiente pérdida de capacidad antireabsortiva. En nuestro estudio observamos lo contrario, predominio en el sexo femenino de la enfermedad leve y EOA, sin haber encontrado una explicación satisfactoria.

Los valores medios de la FAT, FAO, OC y PTHi presentaron diferencias entre los distintos grupos histológicos. La FAT, FAO y OC diferenciaron claramente la OF de la EOA. Con la PTHi se alcanzaron diferencias entre OF y EOA, E. leve y OM, y entre EM y EOA. Por consiguiente, esta última se mostró como la que mejor diferenció los grupos histológicos entre sí.

Hay varios grupos de trabajo que han intentado correlacionar los diferentes marcadores bioquímicos y hormonales con los parámetros histomorfométricos. Durante los años 80 las principales correlaciones se realizaban con la PTH carboxiterminal y la FAT³²⁻³⁴. Coen en el año 91 comparó las diferentes fracciones de la PTH y sus correlaciones con los parámetros histomorfométricos³⁵. La PTHi fue la que mejor se correlacionó con los parámetros tanto de formación como de resorción y diferenció los grupos histológicos mejor que la FAT y la OC. Posteriormente se han comunicado correlaciones variables de la PTHi, aunque generalmente superiores a las de otros marcadores^{27,36,37}. Torres y cols. observaron como estas correlaciones de la PTHi se perdían, casi en su totalidad, cuando los niveles de PTHi bajaban de 200 pg/ml¹⁸ como también ha ocurrido en nuestro estudio. Cuantos más enfermos adinámicos tengamos y menos nivel de PTHi, las correlaciones de los marcadores bioquímicos disminuirán. Por tanto, será más difícil estudiar por mediación de los marcadores del remodelado los enfermos adinámicos.

No todos los trabajos coinciden en que la PTHi es el marcador que mejor se correlaciona con los parámetros histomorfométricos. Algunos trabajos han encontrado un valor igual para la OC, la FAT o la FAO^{31,38,39}. Aunque en algunas de estas series los pacientes presentaban importante sobrecarga tisular de aluminio³¹.

La FAT ha sido el marcador bioquímico más ampliamente utilizado. En nuestra población hemos observado buenas correlaciones con diversos parámetros tanto de formación como de resorción. Nuestros resultados se encuentran en un término medio respecto a los de otros autores^{31,38-41} y coinciden con los de Cohen Solal³⁵ y Lorenzo³⁶. Estas dos últimas series, aunque presentan menor número de enfermos en hemodiálisis, los porcentajes de alto remodelado y sobrecarga de aluminio son similares.

Teóricamente, el principal problema de la FAT, como marcador del remodelado óseo, sería su baja especificidad al estar integrado por diferentes isoenzimas.

Este problema se solventaría con la determinación de la FAO. Actualmente tenemos la posibilidad de determinar la FAO por técnica inmunoradiométrica (IRMA) en fase sólida con doble anticuerpo monoclonal de manera fácil y exacta. Se han realizado trabajos donde los resultados obtenidos con esta técnica son similares a los de electroforesis en gel de agarosa^{42,43}. Nosotros obtuvimos unos resultados similares entre FAT y FAO. Esta igualdad podría ser atribuida a una serie de factores como: baja incidencia de enfermedad hepática en nuestra población, que las determinaciones de FAT no son aisladas y que ningún valor de ésta superó 2,5 veces el límite superior de la normalidad.

La OC, proteína no colágena más representativa del hueso, ha sido ampliamente estudiada en los últimos años^{31, 35, 38, 39, 41, 44-46}. Está directamente relacionada con el proceso del remodelado óseo, considerándose un marcador de formación ósea. En nuestra población la OC se correlacionó con la mayoría de los parámetros histomorfométricos y fueron, por lo general, algo superiores a los de la FAT y FAO. A pesar de ser considerada un marcador de formación ósea, se correlacionó tanto con parámetros de formación como de resorción. Esto puede ser explicado por el acoplamiento formación-resorción del ciclo del remodelado óseo. En nuestros casos se mostró como el segundo mejor índice en cuanto a las correlaciones obtenidas, siendo sólo superada por la PTHi.

La PTHi se mostró como el índice que mejor se correlacionó con la histomorfometría ósea. Si comparamos con otras series, nuestros resultados fueron algo superiores o similares^{18, 35, 37}. Las excelentes correlaciones obtenidas con la población total se perdieron, casi en su totalidad cuando el nivel de PTHi bajó de 200 pg/ml. Por consiguiente, será diferente el grado de correlación entre la PTHi u otros marcadores, con la histomorfometría dependiendo de las características del grupo poblacional. Cuantos más enfermos con PTHi elevada tengamos, mejores correlaciones obtendremos. Igualmente, será difícil correlacionar los diferentes marcadores en los enfermos con bajo remodelado.

Cuando consideramos los cinco grupos histológicos en la totalidad de la población observamos como todos los marcadores presentaron una alta probabilidad de diferenciar la OF de la EOA. La PTHi fue el único que nos diferenció la OF de los demás grupos. A pesar de ello, los valores se solapan entre sí. Lo ideal sería conseguir un punto o nivel de corte que nos diferenciara los grupos o, al menos, el alto del bajo remodelado sin falsos positivos ni negativos. Cohen Solal y cols.³⁵ observaron que una PTHi inferior a 40 pg/ml presentaba una sensibilidad del 100% y una especificidad del 70% para el diagnóstico de enfermedad adinámica. Una PTHi por encima de 40 pg/ml presentó una sensibilidad del 100%

y una especificidad del 78% para el diagnóstico de alto remodelado. Esta capacidad diagnóstica mejoró poco cuando se añadió la FAT y la OC como segundo marcador. Torres y cols., en un amplio estudio de 119 pacientes observaron que una PTHi menor de 120 pg/ml, conseguía para el diagnóstico de bajo remodelado una sensibilidad del 48% y una especificidad del 94%. Una PTHi por encima de 450 pg/ml descartó el bajo remodelado con un valor predictivo positivo de 1¹⁸. Gerakis y cols. observaron como la PTHi y la OC, solas o en combinación, no fueron capaces de diagnosticar el tipo de ODR, pero pueden excluir el hiperparatiroidismo secundario y la EOA³¹. Couttenye y cols. observaron como la FAO fue tan válida como la PTHi y mejor que la OC para el diagnóstico de bajo remodelado⁴⁷. En un trabajo muy reciente se observaron los puntos de corte de la PTHi, OC, FAT y FAO para diferenciar el alto del bajo remodelado. Consiguieron unas sensibilidades y especificidades entre 75-100%³⁹.

Nuestros resultados nos vuelven a confirmar que la PTHi fue la que mejor diferenció los grupos histológicos entre sí. En cuanto al diagnóstico de bajo remodelado, obtuvimos unas altas especificidades con todos los marcadores. En cambio, las sensibilidades oscilaron desde el 85% para la PTHi, hasta el 42% para la FAT. Para el diagnóstico de alto remodelado se consiguieron especificidades del 100% en los diferentes puntos de corte de todos los marcadores. En cambio, la sensibilidad varió desde el 36% para la FAT hasta el 95% para la PTHi. Cuando combinamos el mejor punto de corte de la PTHi (la mayor sensibilidad con el menor número de falsos positivos) con otro de los marcadores obtuvimos una sensibilidad y especificidad del 100%, pudiendo diferenciar ambos grupos. Una PTHi de 200 pg/ml más otro parámetro en su mejor punto de corte nos separan el alto del bajo remodelado.

En resumen, la OF seguida de la EOA fueron los tipos histológicos más frecuentes; el bajo remodelado fue el grupo más frecuente entre los diabéticos. Parece existir una relación entre la edad más avanzada, EOA y baja respuesta a la PTHi. La PTHi fue el índice que mejor se correlacionó con la histomorfometría; la OC, FAT y FAO se mostraron como buenos marcadores del remodelado óseo. La suma de la PTHi con otro marcador nos diferenció el alto del bajo remodelado.

BIBLIOGRAFIA

1. Cannata JB, Gómez Alonso C, Grosso S, Altadill A, Díaz López JB: Osteodistrofia Renal, clasificación y concepto actual. *Nefrología* 15 (Supl. 1): 20-24, 1995.

C. JARAVA y cols.

2. Liu SH, Chu HI: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dehydrothachysterol (AT10) and iron. *Medicine* 22: 103-161, 1943.
3. Cannata JB: Intoxicación aluminica: análisis de una década clave en el conocimiento de los efectos biológicos de este elemento. *Rev Clin Esp* 184: 371-375, 1989.
4. Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *Human Pathology* 15: 303-323, 1984.
5. Torres A: ¿Es necesaria la biopsia ósea? *Nefrología* 12: 210-214, 1992.
6. De Francisco ALM: ¿ Es necesaria la biopsia ósea? *Nefrología* 12: 202-209, 1992.
7. Llach F. Osteodistrofia renal y diálisis de mantenimiento. En: Llach F, Valderrábano F (eds.). *Insuficiencia renal crónica*. Madrid: Norma. pp. 203-245, 1990.
8. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Segre G: The aplastic form of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 29-31, 1996.
9. Monier-Faugere MC, Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy; a survey from 1983 to 1995 in a total of 2,248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 111-120, 1996.
10. Fournier A, Moriniere P, Cohen Solal ME, Boudailliez B, Achard JM, Marie A, Sebert JL: Adynamic bone disease in uremia: may it be idiopathic? Is it an actual disease? *Nephron* 58: 1-12, 1991.
11. Coen G, Mazzaferro S: Bone metabolism and its assessment in renal failure. *Nephron* 67: 383-481, 1994.
12. Sherrard DJ: Valor de la biopsia ósea en la osteodistrofia renal. En Llach F, Valderrábano F (eds). *Insuficiencia Renal crónica*. Madrid; Norma. pp. 283-293, 1990.
13. Salgueira M, Jarava C, Monroy A, Amor J, Cambil T, Palma A: Correlación de la fosfatasa alcalina ósea (Tandem-Ostase) con otros marcadores del remodelado óseo. *REEMO* 5: 133-137, 1996.
14. Garnero P, Delmas PD: Marcadores bioquímicos del remodelado óseo. *REEMO* 5: 171-175, 1996.
15. Reichel H, Deiber B, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 6: 162-169, 1991.
16. Hellman P, Backman U, Danielson BG, Akerström G, Rastad J, Wide L, Ljunghall S: Values of intact serum parathyroid hormone in different stages of renal insufficiency. *Scan J Urol Nephrol* 25: 227-232, 1991.
17. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney MA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure- An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
18. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, Hernández A, De Bonis E, Darias E, González-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodríguez M: Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
19. García Carrasco M, Gruson M, De Vernejoul MC, Denne MA, Miravet L. Osteocalcin and bone morphometric parameters in adults without bone disease. *Calcif Tissue Int* 42: 13-17, 1998.
20. Ellis H, Peart K: Azotemic renal osteodystrophy: a quantitative study on iliac bone. *J Clin Pathol* 26: 83-101, 1973.
21. Mora Palma F, Ellis H, Cook D y cols.: Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Cl J Med* 207: 332-348, 1983.
22. Velásquez F. Biopsia ósea metabólica en el diagnóstico de las osteodistrofias renales. En Llach F, Valderrábano F (eds). *Insuficiencia Renal Crónica*. Diálisis y Trasplante Renal. Madrid; Norma. pp. 403-421, 1997.
23. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD y cols.: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 29 (Supl. 18): 74-79, 1986.
24. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A y cols.: Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 41-45, 1998.
25. Hernández D, Concepción MT, Lorenzo V, Martínez ME, Rodríguez A, De Bonis E, González-Posada JM, Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Torres A: Adynamic bone disease with aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 517-523, 1994.
26. Couttenye MM, D'Haese PC, Dent JT, Van Hoof VO, Verpooten GA, De Broe ME: High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2144-2150, 1997.
27. Hutchinson AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Fremont TJ, Gokal R: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D₃, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44: 1071-1077, 1993.
28. Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML: Patogenia de la enfermedad ósea adinámica (enfermedad ósea aplásica, síndrome del hueso muerto). *Nefrología* 13 (Supl. 3): 157-159, 1993.
29. Borrego MJ, Martín Malo A, Almadén Y, Rodríguez M, Aljama P, Felsenfeld A: Effect of calcitriol and age on recovery from hypocalcemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34: 456-463, 1999.
30. Torres A, Concepción MT, García S, Martín B, Miquel R, Hernández D, Rodríguez AP, Barros N, Lorenzo V: Menor respuesta osteoblástica a la PTH como factor predisponente a la enfermedad ósea adinámica del enfermo añoso en diálisis. *Nefrología* XVIII (Supl. 3): 34, 1998 (abstract).
31. Gerakis A, Hutchinson AJ, Apostolou TH, Fremont AJ, Billis A: Biochemical markers for non invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2430-2438, 1996.
32. Felsenfeld AJ: The diagnosis of secondary hiperparathyroidism. *Nefrología* 13 (Supl. 3): 11-14, 1993.
33. González-Posada JM, Torres A, Lorenzo V, Losas M, Maceira B, Hernández Nieto L, Díaz Flores L: Valor de los métodos no cruentos en el estudio de la osteodistrofia renal: comparación con la histomorfometría ósea. *Med Clin (Barc)* 88: 268-273, 1987.
34. Salusky IB, Coburn JW, Brill J, Foley J, Slatopolsky E, Fine RN: Bone disease in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. *Kidney Int* 33: 975-982, 1988.
35. Cohen Solal ME, Sebert JL, Boudailliez BB, Marie A, Moriniere P, Guerin J, Bouillon R, Fournier A: Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 516-524, 1991.
36. Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Rodríguez Pérez J, González Posadas L, Losada M, Maceira B, Hernández-Nieto L: Estudio con biopsia ósea sin decalcificar de la incidencia y formas de presentación de la osteodistrofia renal. *Med Clin (Barc)* 96: 561-565, 1991.
37. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G: Intact parathyroid hormone overestimate the presence and severity of parathyroid mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 75:141-145, 1992.
38. Mazzaferro S, Pasquali M, Ballanti P, Bonucci S, Costantini S, Chicca S, De Meo S, Perruzza I, Sardella D, Taggi F, Coen G: Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 10: 52-58, 1995.
39. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorino M y cols.: Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2294-2302, 1998.
40. Hamdy NAT, Risteli J, Risteli L, Harris S, Beneton MNC, Brown CB, Kanis JA: Serum type I procollagen peptide: a non-invasive index of bone formation in patients on haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 9: 511-516, 1994.
41. Joffe P, Heaf JG, Hyldstrup: Osteocalcin: a non-invasive index of metabolic bone disease in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 46: 838-846, 1994.
42. Van Hoof VO, Martin M, Blockx P: Immunoradiometric method and electrophoretic system compared for quantifying bone alkaline phosphatase in serum. *Clin Chem* 41: 853-857, 1995.
43. Garnero P, Delmas PD: Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new Immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1046-1053, 1993.
44. Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, Bondati F, Bonucci E, Pasquali M, Sardella D, Tomei E, Taggi F: Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand X-Ray score as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. *Nephron* 56: 261-266, 1990.
45. Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, Price PA: Plasma levels of bone GLA-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int* 26: 869-874, 1984.
46. Charon SA, Delmas PD, Malaval L, Chavassieux PM, Arlot M, Chapuy MC, Meunier PJ: Serum bone GLA-protein in renal osteodystrophy: Comparison with bone histomorphometry. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 892-897, 1986.
47. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, Lemoniatou E, Goodman W, Verpooten GA, De Broe ME: Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1065-1072, 1996.