

# ¿Es necesaria la biopsia ósea?

**A. Torres**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

## Situación del problema

La biopsia ósea sin descalcificar ha aportado una valiosa información sobre la patogénesis, diagnóstico y respuesta al tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas en general<sup>1</sup>. En el caso de la osteodistrofia renal (ODR), esta información ha sido fundamental para clasificarla de manera racional y establecer una conducta terapéutica según las lesiones predominantes<sup>2</sup>. Así, en la enfermedad ósea inducida por aluminio, su papel ha sido crucial no sólo en los aspectos reseñados, sino para resolver un problema sanitario de primera magnitud en algunas áreas geográficas<sup>3</sup>. Sin embargo, a pesar de ser una técnica sin riesgos, que se realiza de forma ambulatoria<sup>4,5</sup>, no puede repetirse con la frecuencia deseada. Además, pocas unidades tienen la infraestructura necesaria para el procesado, corte, tinción y cuantificación histomorfométrica de las muestras. A esto se añade el poco interés que tradicionalmente los patólogos han mostrado en la biopsia ósea sin descalcificar<sup>1,6</sup>. Todo ello ha condicionado una escasa difusión de la técnica, que ha obligado al nefrólogo a recurrir con exceso a los métodos indirectos para tomar decisiones terapéuticas importantes.

Más recientemente, el clínico ha ido perdiendo interés en disponer de la biopsia ósea por varias razones. Por un lado, los métodos incruentos, en especial los bioquímicos, se han ido perfeccionando, haciéndose más precisos. Las correlaciones de estos parámetros con la histología son buenas y han sido ampliamente documentadas en la literatura<sup>14-25</sup>. Por último, la osteodistrofia sintomática es hoy menos frecuente debido a dos razones fundamentales: por un lado, el problema de la enfermedad ósea por aluminio ha sido en gran parte resuelto gracias a las medidas profilácticas recomendadas<sup>7</sup>; de otra parte, el calcitriol intravenoso controla eficazmente la osteítis fibrosa sintomática<sup>8</sup>.

Junto a este análisis, también es necesario considerar que la ingente información disponible sobre correlacio-

nes bioquímico-histológicas no se acompaña de un análisis completo de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de cada uno de los parámetros, limitándose casi siempre a mostrar unos valores de «r» y «p»<sup>14-25</sup>. Además, una proporción no despreciable de enfermos en diálisis sigue recibiendo hidróxido de aluminio por intolerancia o insuficiencia de otros quelantes. En nuestra unidad esto ocurre en un 30 % de los casos. Por último, estamos asistiendo a un progresivo envejecimiento de la población en diálisis, donde la sintomatología ósea no es infrecuente. Todo ello hace que sea pertinente y de actualidad establecer el papel de la biopsia ósea en el manejo de la ODR.

## Información que aporta la biopsia ósea

Con la biopsia ósea sin descalcificar se puede valorar la actividad celular (osteoblástica y osteoclastica), la magnitud de la fibrosis peritrabecular, el volumen osteoide y el volumen óseo trabecular. Si previamente se administraron tetraciclinas en dos tandas, se puede valorar de manera dinámica la mineralización ósea. Usando tinciones específicas se pueden detectar los depósitos óseos de aluminio, así como su localización (interfase osteoide/hueso mineralizado, líneas reversas, etc.)<sup>1,2,4-6</sup>. Por último, todos los parámetros pueden cuantificarse mediante histomorfometría<sup>1,4-6</sup>.

En base a esta información, la clasificación más aceptada de la ODR establece tres grandes grupos de lesiones<sup>1,2,9,10</sup>:

### 1) *Enfermedad ósea de alto remodelado:*

Es producida por la elevación de los niveles de PTH; de ahí que también se la conozca como enfermedad ósea hiperparatiroidea. Se caracteriza por un incremento de la actividad celular (osteoclastos, osteoblastos y fibrosis peritrabecular), junto con una tasa de mineralización normal o elevada. En los estadios iniciales se denomina *forma leve*, y si la hiperfunción paratiroidea progresa da lugar a la *osteítis fibrosa* establecida.

### 2) *Enfermedad ósea de bajo remodelado:*

Se caracteriza por un defecto de mineralización y por una actividad celular deprimida. Cuando con esto coexiste un marcado incremento del grosor osteoide estamos ante el cuadro típico de *osteomalacia*. Si la hiperosteoi-

Correspondencia: Dr. Armando Torres Ramírez.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Canarias.  
Ctra. La Laguna. Tenerife.  
Tfno. 922/641011. Ext. 2390.

**Este trabajo ha sido realizado dentro de los proyectos CAICYT PB85-0253 y 54/02-06-87 del Gobierno Autónomo de Canarias.**

dosis es sólo discreta se utiliza el término de *enfermedad ósea aplástica o adinámica*.

### 3) Enfermedad ósea mixta:

Se caracteriza por coexistir signos de osteítis fibrosa y osteomalacia. Por un lado se observa un marcado incremento de la actividad celular, al que se asocia un exceso de osteoide también marcado y similar al observado en enfermos con osteomalacia. La tasa de mineralización es variable, pudiendo encontrarse normal, baja o elevada.

La causa más frecuente de enfermedad de bajo remodelado ha sido la intoxicación por aluminio<sup>1,2,7,9,10</sup>. Sin embargo, estudios más recientes en enfermos no seleccionados demuestran que la enfermedad ósea adinámica no inducida por aluminio es frecuente<sup>11-14</sup>. En nuestra experiencia aparece en la tercera parte de los enfermos urémicos justo antes de comenzar el tratamiento sustitutivo<sup>11,12</sup>.

## Alcance diagnóstico de los métodos incruentos

### Métodos bioquímicos

Los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina total son, en general, de poca utilidad para el diagnóstico de la enfermedad ósea subyacente<sup>2,4,5,11,15,16</sup>. No obstante, la hipercalcemia debe hacer sospechar una osteítis fibrosa severa o una enfermedad de bajo remodelado por aluminio. Además, una hipofosforemia persistente < 4 mg/dl se suele asociar a osteomalacia no inducida por aluminio<sup>4,5</sup>.

Los niveles de PTH aportan la mayor información. Aunque existen en el mercado una gran variedad de kits comerciales, pocos se han comparado con la histomorfometría en series amplias de enfermos. Hoy se admite que los ensayos que determinan la molécula intacta o su fracción aminoterminal, donde reside la actividad biológica de la hormona, reflejan mejor la función paratiroidea y la afectación ósea que aquellos que determinan los fragmentos carboxiterminales o la molécula media<sup>11,17-21</sup>. Nosotros comparamos un ensayo que mediante IRMA (doble anticuerpo, Nichols<sup>®</sup>) detecta la hormona intacta con otro que detecta los fragmentos medios y carboxitermi-

nales (Nichols<sup>®</sup>) en dos grupos de enfermos: uno en diálisis (n = 47) y otro justo antes de iniciar el tratamiento sustitutivo (n = 42)<sup>11,19,21</sup>. Observamos que la PTH-intacta se correlacionó mejor con los parámetros histomorfométricos y tuvo una mayor capacidad diagnóstica de la enfermedad ósea subyacente (tabla I). Como ventaja adicional sólo requirieron diluciones un 3 % de las muestras de PTH-I, mientras que esto fue necesario en el 84 % de las muestras de PTH-carboxi-media molécula<sup>11,19,21</sup>. Cuando determinamos los niveles de PTH con los dos métodos en dos ocasiones, dejando transcurrir una semana entre ambas, la variabilidad observada fue similar con ambos métodos<sup>11</sup>. En la figura 1 pueden observarse los niveles de PTH-intacta por grupos histológicos en nuestro estudio. Los valores normales con este ensayo oscilan entre 10-65 pg/ml. Unos niveles de PTH-intacta por encima de 500 pg/ml tuvieron un valor predictivo del 91,3 % para el diagnóstico de enfermedad de alto remodelado o de forma mixta, o, dicho de otra manera, estos niveles prácticamente excluyen el diagnóstico de enfermedad de bajo remodelado. Por el contrario, unos niveles por debajo de 125 pg/ml tuvieron un valor predictivo del 89,3 % para el diagnóstico de enfermedad de bajo remodelado (osteomalacia o forma adinámica). Sin embargo, el 46 % de los enfermos mostraban niveles entre estas dos cifras, siendo el diagnóstico histológico en esa situación impredecible (fig. 1). De esto se deduce que es en esta circunstancia cuando hay que recurrir a la biopsia con más frecuencia, en especial en los enfermos sintomáticos.

Los niveles de *osteocalcina* son un buen reflejo de la actividad osteoblástica en la ODR<sup>22,23</sup>. Nosotros hemos observado que éstos se correlacionan mejor con la histología que los niveles de PTH-carboxiterminal y fosfatasa alcalina total<sup>11,23</sup>, aunque no mejoran la capacidad diagnóstica de la PTH-intacta<sup>11</sup>.

Recientemente, en una serie de 19 enfermos en hemodiálisis, se ha demostrado que la *fosfatasa ácida tartrato resistente* refleja mejor que la PTH-intacta las lesiones resorptivas en la biopsia ósea<sup>24</sup>. Se trata de un trabajo con pocos enfermos, que requiere ser confirmado en series más amplias, pero que de ser así puede complementar la capacidad diagnóstica de los niveles de PTH-intacta.

Los niveles de *aluminio basales* reflejan sobre todo la magnitud de la ingesta de Al(OH)<sub>3</sub> y no la sobrecarga ti-

**Tabla I.** Correlaciones de los niveles de PTH con la histología

	Prediálisis (n = 42)		Hemodiálisis (n = 17)		DPCA (n = 30)	
	PTH-I	PTH-MM	PTH-I	PTH-MM	PTH-I	PTH-MM
SOO	0,77 (a)	NS	0,92 (a)	0,59 (c)	0,72 (b)	0,73 (b)
OCL	0,67 (a)	0,34 (c)	0,95 (a)	0,79 (a)	0,63 (b)	0,65 (b)
FIB	0,60 (a)	NS	0,73 (a)	0,50 (c)	0,83 (a)	0,72 (b)
BFR	0,42 (c)	NS	0,61 (b)	0,80 (a)	0,52 (c)	0,45 (c)

PTH-I = PTH intacta; PTH-MM = PTH media molécula (pg/ml); SOO = Superficie osteoide osteoblástica (%); OCL = N.º de osteoclastos × mm<sup>2</sup>; FIB = Fibrosis (%); BFR = Tasa de formación ósea a nivel tisular (µm<sup>3</sup>/µm<sup>2</sup> /día).

a: p < 0,001; b: p < 0,01; c: p < 0,05.

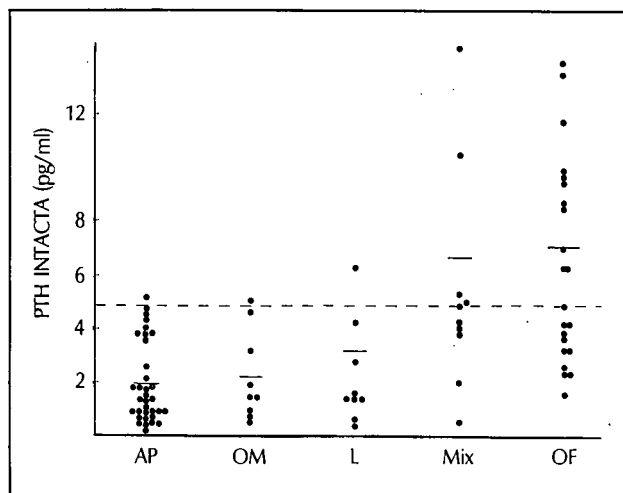


Fig. 1.—Niveles de PTH-intacta en las diferentes formas histológicas de osteodistrofia renal. AP = Aplástica o adinámica; OM = Osteomalacia; L = Forma leve de hiperparatiroidismo; MIX = Forma mixta (osteítis fibrosa + osteomalacia); OF = Osteítis fibrosa.

sular<sup>7</sup>. Inicialmente se dio gran valor al test de *desferrioxamina* (DFO)<sup>24</sup>, pero posteriormente hemos ido aprendiendo que existen muchos falsos negativos y positivos<sup>7</sup>. Hoy existe bastante consenso en las siguientes consideraciones sobre el test de DFO<sup>2, 7, 26</sup>:

a) Un test de DFO positivo ( $\Delta > 200 \mu\text{g/l}$ ) aisladamente es indicativo de sobrecarga tisular de aluminio, pero no de la enfermedad ósea subyacente. En otras palabras, es frecuente encontrarse un test positivo en enfermos con osteítis fibrosa tratados con  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . En ellos la alta tasa de resorción ósea favorece la elevación de la *aluminemia* tras la DFO.

b) Un test de DFO positivo asociado a unos niveles de PTH normales o mínimamente elevados ( $< 125 \text{ pg/ml}$  de PTH-intacta en nuestra experiencia) es sugestivo de enfermedad ósea de bajo remodelado inducida por aluminio<sup>7, 26</sup>.

c) Unos niveles de PTH normales con un test de DFO negativo no descartan una enfermedad de bajo remodelado por aluminio. Probablemente en estos casos sea necesario valorar el estado de los depósitos tisulares de hierro. En efecto, cuando éstos están aumentados, parte de la DFO se une al hierro, dando lugar a un falso negativo<sup>27</sup>.

#### Otros métodos diagnósticos

Los estudios que correlacionan la histología con la *radiología de la mano* usando técnica mamográfica han demostrado que la presencia de resorción subperióstica se asocia a lesiones histológicas de osteítis fibrosa<sup>28, 29</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente a largo plazo hemos observado que el empeoramiento de este signo radiológico es prácticamente siempre posterior a las modificaciones

de los parámetros bioquímicos<sup>29</sup>. Las *calcificaciones de partes blandas* tampoco son específicas de ninguna lesión histológica<sup>2, 30</sup>. En resumen, los estudios radiológicos son poco sensibles y detectan tardíamente las manifestaciones de la osteodistrofia.

La *gammaografía ósea* no ha demostrado una buena capacidad diagnóstica en las pocas ocasiones en que se ha comparado con la histología<sup>31</sup>. La demostración de una mala captación ósea del trazador en enfermos con sospecha de enfermedad de bajo remodelado por aluminio, y su mejoría tras el tratamiento con DFO, sugieren que este método puede ser de ayuda en el diagnóstico de esta entidad<sup>32</sup>. No obstante, no existe documentación histológica que confirme estos hallazgos.

La *densitometría ósea por tomografía axial computarizada (TAC)* a nivel del esqueleto axial se correlaciona con el volumen óseo trabecular (VOT) en la biopsia de cresta iliaca de enfermos con osteodistrofia renal<sup>33, 34</sup>. Los enfermos con osteítis fibrosa suelen tener un VOT y una masa ósea por TAC más elevada que aquéllos con enfermedad de bajo remodelado<sup>34, 35</sup>. Sin embargo, los niveles de PTH-intacta son más sensibles en el diagnóstico diferencial de ambas patologías<sup>34</sup>. Donde sí puede tener un papel relevante la densitometría ósea por TAC es en el seguimiento de los cambios de masa ósea postrasplante<sup>36</sup>.

#### Indicaciones actuales de biopsia ósea

De lo mencionado hasta ahora se desprende que con los métodos incruentos, en especial con el perfil en el tiempo de los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total, PTH-intacta y de aluminio basal y tras el test de la DFO, se puede hacer un seguimiento adecuado de la osteodistrofia renal en el enfermo asintomático.

En los enfermos sintomáticos o con hipercalcemia debe realizarse un análisis más profundo, en especial antes de decidirse por una paratiroidectomía o un tratamiento prolongado con DFO. En estos casos, el primer paso es conocer los niveles de PTH-intacta y los de aluminio con el test de DFO. Puede ocurrir que los niveles de PTH estén en los «rangos de seguridad» mencionados más arriba, simplificándose entonces la toma de decisiones. Pueden darse las siguientes circunstancias:

a) Niveles de PTH-intacta  $> 500 \text{ pg/ml}$  en dos ocasiones y test de DFO negativo: Sin necesidad de recurrir a la biopsia ósea puede iniciarse tratamiento con calcitriol oral o intravenoso e incluso decidir la práctica de una paratiroidectomía en caso de hipercalcemia.

b) Niveles de PTH-intacta  $> 500 \text{ pg/ml}$  en dos ocasiones y test de DFO positivo: Lo más probable es que se trate de una enfermedad de alto remodelado y más concretamente de una osteítis fibrosa severa. El test de DFO puede ser positivo en esta circunstancia como consecuencia de la elevada tasa de resorción ósea en enfermos tratados con  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . Si el enfermo no tiene hipercalcemia, la biopsia no es necesaria y puede iniciarse el tratamiento

to con calcitriol oral o intravenoso. Por el contrario, si existe hipercalcemia, antes de decidirse por una paratiroidectomía es recomendable practicar una biopsia ósea, pues no puede descartarse que estemos ante una forma mixta que esté evolucionando desde una osteítis fibrosa a una osteomalacia por aluminio. El conocimiento de la localización y extensión de los depósitos de aluminio, así como de la tasa de mineralización, nos harán decidir el tratamiento.

c) Niveles de PTH-intacta <125 pg/ml y test de DFO positivo: El diagnóstico de enfermedad de bajo remodelado (osteomalacia o forma aplástica) por aluminio es muy probable y puede iniciarse un tratamiento prolongado con DFO sin necesidad de recurrir a la biopsia.

d) Niveles de PTH-intacta <125 pg/ml y test de DFO negativo: No se puede descartar que exista una enfermedad de bajo remodelado por aluminio con un falso negativo del test de DFO. Como hablamos del caso de enfermos sintomáticos o con hipercalcemia, debe realizarse una biopsia ósea que aclare el diagnóstico.

En el caso de enfermos sintomáticos o con hipercalcemia, con unos niveles de PTH-intacta entre las cifras de seguridad mencionadas más arriba (125-500 pg/ml), cualquier diagnóstico histológico es posible, y antes de decidir un tratamiento con DFO o una paratiroidectomía debería realizarse una biopsia ósea.

En resumen, con los métodos diagnósticos incruentos, en especial los bioquímicos, hemos avanzado notablemente en el manejo de la osteodistrofia renal. Sin embargo, los estudios de correlación con la histología nos han enseñado también a conocer sus limitaciones. Lo fundamental en nuestra opinión es conocer los rangos de valores en los cuales pierden su capacidad discriminante. En esta situación, y en enfermos sintomáticos o con hipercalcemia, la biopsia ósea juega un papel diagnóstico fundamental.

## Bibliografía

- Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *Human Pathology*, 15:306-323, 1984.
- Sherrard DJ y Andress DL: Renal osteodystrophy. En Schrier RW y Gottschalk CW (eds.). *Diseases of the kidney*. Little Brown. Boston, pp. 3035-3061, 1988.
- Kerr DNS, Wardl MK, Arze RS, Ramos JM, Grekas D, Parkinson IS, Ellis HA, Owen JP, Simpson W, Dewar J, Martin AM y McHugh MF: Aluminum-induced dialysis osteodystrophy. *Kidney Int (Supl.)*, 29:58-64, 1986.
- Lorenzo V y Torres A: La biopsia ósea sin descalcificar en el estudio de las osteodistrofia renal. *Nefrología*, 6:19-22, 1986.
- Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Rodríguez Pérez JC, González-Posada JM, Losada M, Maceira B y Hernández Nieto L: Estudio con biopsia ósea sin descalcificar de la incidencia y formas de presentación de la osteodistrofia renal. *Med Clin (Barc)*, 96:561-565, 1991.
- Serrano S, Aubiá J y Mariño ML: *Patología ósea metabólica*. Ediciones Doyma. Barcelona, 1990.
- Coburn JW: Aluminio y enfermedad ósea. En Llach F, Valderrábano F (eds.). *Insuficiencia renal crónica*. Norma. Madrid, pp. 257-281, 1990.
- Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA y Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med*, 321:274-279, 1989.
- Torres A y Hernández Nieto L: Osteodistrofia renal. En Farreras y Rozman (eds.): *Medicina Interna*. Ediciones Doyma. Barcelona, pp. 1096-1099, 1991.
- Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, Endres DB y Sherrard DJ: Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 65:11-16, 1987.
- Hernández D: Osteodistrofia renal antes de la diálisis crónica. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, 1990.
- Torres A, Hernández D, Concepción MT, Rodríguez AP, González-Posada JM y Lorenzo V: Prevalence of adynamic bone disease (ABD) in predialysis patients and its evolution after chronic hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2:615, 1991. (Abstract.)
- Pei Y, Hercz G, Sherrard D, Chan W, Greenword C, Shaipo C, Manuel A y Fenton S: Multivariate analysis (MVA) of risk factors for renal osteodystrophy in the 1990. *J Am Soc Nephrol*, 1:572, 1990. (Abstract.)
- Fournier A, Moriniere P, Cohen Solal ME, Boudailliez B, Achard JM, Marie A y Sebert JL: Adynamic bone disease in uremia: May it be idiopathic? Is it an actual disease? *Nephron*, 58:1-12, 1991.
- González-Posada JM, Torres A, Lorenzo V, Losada M, Maceira B, Hernández Nieto L y 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.
- Evans R, Flynn J, Dunstan C, George GH y McDonnell G: Bone metabolism in chronic renal failure. *Min Electrolyte Metab*, 7:207-218, 1982.
- Andress DL, Endres DB, Maloney NA, Kopp JB, Coburn JW y Sherrard DJ: Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 63:1163-1169, 1986.
- Boudailliez B, Westeel PF, Cohen-Solal ME, Sebert JL, Marie A, Moriniere P, Guerin J, Bouillon R y Fournier A: Comparison of intact, mid region, and carboxyterminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Am Soc Nephrol*, 1:570, 1990. (Abstract.)
- Torres A, Hernández D, Lorenzo V, Rodríguez JC, Suria S, Concepción T, González-Posada JM y Martínez ME: Comparison of two parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients. *Proceedings of the Xlth International Congress of Nephrology*. Tokyo, 1990. (Abstract.)
- Mathias RS, Harmon WJ, Emans J, Segre GV, Salusky IB y Goodman WC: Immunoradiometric assay for PTH: Correlation with bone histology in pediatric patients undergoing regular hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1:572, 1990. (Abstract.)
- Rodríguez Pérez JC: Evolución de la osteodistrofia renal en DPCA. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, 1990.
- Malluche HH, Faugere MC, Fanti P y Price PA: Plasma levels of Bone-Gla Protein reflect bone formation in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 26:869-874, 1984.
- Torres A, Lorenzo V, González-Posada JM, Gómez MA, Ramón B y Alarco R: Niveles séricos de osteocalcina en la osteodistrofia renal: Comparación con la histomorfometría ósea. *Nefrología*, 6:412-447, 1986.
- Malluche HH, Jurin R, Allen SH y Faugere MC: Serum tartrate-resistant acid phosphatase reflects osteoclastic resorption better than PTH in dialyzed patients. *J Am Soc Nephrol*, 2:337, 1991. (Abstract.)
- Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA y Coburn JW: Use of the desferrioxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Int Med*, 101:775-780, 1984.
- Nebeker HG, Andress DL, Milliner DS, Ott SM, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Sherrard DJ y Coburn JW: Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: Plasma aluminum, the desferrioxamine infusion test, and serum iPTH. *Kidney Int (Supl.)*, 29:596-599, 1986.
- Cannata JB y Díaz López JB: Insights into the complex aluminum and iron relationship. *Nephrol Dial Transplant*, 6:605-607, 1991.

28. Ritz E, Prager P, Krempien B, Bommer J, Malluche HH y Schmidt-Gayk H: Skeletal X-Ray findings and bone histology in patients on hemodialysis. *Kidney Int*, 13:316-323, 1978.
29. Suriá S, Torres A, Lorenzo V, González-Posada JM, Hernández D, Losada M, Getino MA, Maceira B, Balaguer G, Machado M y Toledo F: Evolución a largo plazo de los signos radiológicos de resorción ósea en las manos en hemodiálisis crónica: ¿Son necesarios los estudios rutinarios periódicos? *Nefrología*, 9:180-186, 1989.
30. De Francisco ALM, Cassidy MJC, Owen JP, Ellis HA, Famdon JR, Ward MK y Kerr DNS: Ectopic calcification. The role of parathyroid hormone. *Proc EDTA*, 21:888-894, 1984.
31. Hodson EM, Howman-Giles RB, Evans RA, Bautovich G, Hills EE, Sherbon K, Bach BD, Horvath JS y Tiller DJ: The diagnosis of renal osteodystrophy: A comparison of Technetium-99m-pyrophosphate bone scintigraphy with other techniques. *Clin Nephrol*, 16:24-28, 1981.
32. Botella J, Lauzurica R, Fernández J, Sanz Guajardo D, Gallego JL, Melo JR, Ramos J y Lorenzo P: Role of bone scintigraphy in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Proc EDTA*, 18, 1982. (Abstract.)
33. Torres A, González-Posada JM y Lorenzo V: Comparison of histomorphometry and computed tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. *Nephron*, 44:282-287, 1986.
34. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G y Puschett J: Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol*, 30:57-62, 1988.
35. Torres A, Lorenzo V, Losada M, García JJ, Maceira B, Alarco R y Toledo F: Estimación incruenta de la masa ósea trabecular por tomografía axial computarizada en la osteodistrofia renal. *Nefrología*, 5:211-217, 1985.
36. Torres A, Machado M, Hernández D, Concepción MT, Rodríguez A, Rodríguez AP, Domínguez ML, González/Posada JM, Toledo F y Lorenzo V: Determinants of bone mineral density changes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2:165, 1991. (Abstract.)