

CONTROVERSIAS EN NEFROLOGIA

¿Es necesaria la biopsia ósea?

A. L. M. de Francisco

Hospital Universitario Valdecilla. Santander.

La nefrología ha ido progresivamente enfrentándose a una serie de padecimientos óseos metabólicos denominados osteodistrofia renal, que agrupan la mayoría de las alteraciones fisiológicas y/o anatómicas posibles del hueso. Para su diagnóstico, el nefrólogo posee una serie de medios y métodos, entre los que se encuentra la biopsia ósea. Pero ¿es realmente la biopsia ósea necesaria? ¿Con los métodos no histológicos podemos hacer un diagnóstico e indicar un tratamiento correcto?

Aportaciones de la biopsia ósea al conocimiento de la osteodistrofia renal

La biopsia ósea es esencial para el diagnóstico exacto de las alteraciones óseas del paciente urémico. Gracias a ella: a) se pudo conocer la fisiopatología del hueso y entender el proceso de modelamiento y remodelamiento (activación, resorción, fase reversa y formación-mineralización) que nos enseña la actividad dinámica del mismo¹; b) pudo desenmascarse la enfermedad ósea inducida por aluminio², y c) conocerse los efectos del hiperparatiroidismo y la respuesta a la supresión de la actividad paratiroidea sobre el hueso³⁻⁵.

Basados en los estudios histológicos podemos hoy día conocer y clasificar «la enfermedad urémica del hueso» en los siguientes apartados:

1) Enfermedad ósea de alto turnover con hiperparatiroidismo predominante. Existe una acción ósea manifiesta de la hormona paratiroidea con elevada actividad de remodelamiento, que se traduce en un aumento de las superficies de resorción, osteoclastos y fibrosis.

2) Enfermedad ósea de bajo turnover. Se trata de un proceso en el que está disminuida la formación y mineralización ósea. Si este descenso es paralelo nos hallamos ante lo que se ha denominado enfermedad ósea adinámica⁶. Si, por el contrario, la disminución de la formación es menos pronunciada o más tardía que la disminución de la mineralización, estamos ante un acúmulo de osteoide no mineralizado que denominamos osteomalacia de bajo turnover. En cualquier caso hay un descenso de la

actividad y número tanto de osteoclastos como de osteoblastos. Un 90 % de los pacientes con enfermedad de bajo turnover contienen depósitos de aluminio, aunque la presencia de aluminio en un 50 % de los pacientes con un proceso de osteodistrofia mixta y de un 10 a un 15 % de aquéllos con hiperparatiroidismo predominante le exime de responsabilidad absoluta en el proceso de bajo turnover^{7,8}.

3) Existe, ya referido, un proceso mixto que asocia hiperparatiroidismo y disminución en la mineralización con o sin disminución en la formación ósea.

Razones para la escasa difusión de la biopsia ósea

En nuestro país son escasos los centros que han desarrollado la técnica histológica de la biopsia ósea. Aunque técnicamente se han solventado muchos problemas, es todavía una técnica cuya implantación requiere dedicación importante de un departamento con interés hacia las enfermedades óseas metabólicas, ejemplo de lo cual tenemos en España^{9,10}. Por otra parte, los estudios dinámicos del hueso requieren un protocolo de «marcaje con tetraciclinas» que lleva un mes de seguimiento al paciente, lo que añade parcialmente alguna dificultad, sobre todo si consideramos que el diagnóstico con parámetros estáticos es insuficiente.

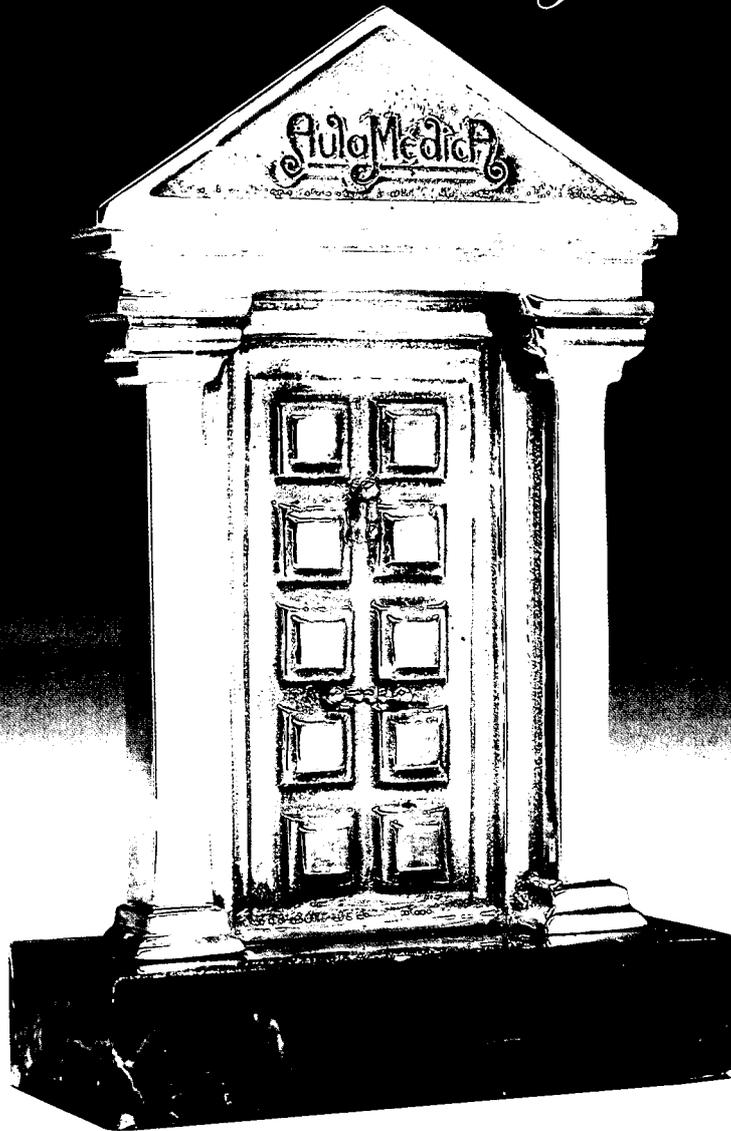
Hay que resaltar además la complejidad de los parámetros cuantitativos analizados y especialmente la diversidad de los mismos entre diferentes autores, lo que complica la interpretación de los resultados para aquellos que no están especializados en la materia.

Siendo, por último, una técnica sencilla y exenta de complicaciones importantes, no deja de ser invasiva y traumática, lo que dificulta en ocasiones la aceptación del paciente.

Lo cierto es que más del 90 % de los pacientes en diálisis con osteodistrofia renal no son estudiados con biopsia ósea de manera ni siquiera ocasional. Los grupos defensores de la misma, a medida que van cogiendo experiencia en su interpretación, van reconociendo su necesidad para casos puntuales, disminuyendo sus indicaciones. Aquellos que no han tenido la práctica del seguimiento histológico han ido valorando otros parámetros, adquiriendo esa especial habilidad interpretativa «por las sombras» con notable éxito.

Correspondencia: Dr. A. L. M. de Francisco.
Hospital Universitario Valdecilla.
Santander.

Prestigio



Aula Médica

FORMACION MEDICA CONTINUADA

Antonio López Aguado. 4
Teléfonos 314 45 37 - 314 45 57
Fax: 314 44 99
28029 Madrid

Plaza de Eguilaz, 8 bis, 3.º, 3.º
Teléfonos 203 04 46 - 203 02 62
08017 Barcelona

¿Podemos diagnosticar la osteopatía metabólica renal mediante estudios no histológicos?

La respuesta es sí, con algunas excepciones. Avancemos por este camino considerando las medidas a nuestro alcance para conseguirlo.

Síntomas clínicos

Los pacientes con una insuficiencia renal ligera o moderada no presentan generalmente síntomas. Reconocer los síntomas derivados del aumento de PTH es ciertamente complicado, por cuanto que cada síntoma de la uremia ha sido adscrito precisamente a la elevación de la hormona paratiroidea.

En nuestra unidad de Santander, en la década de los setenta, tuvimos una forma epidémica de osteodistrofia fracturante y encefalopatía inducida por aluminio¹¹. En la tabla I comparamos los síntomas clínicos de los pacientes con histología demostrada de osteomalacia con aquellos que posteriormente presentaron lesiones histológicas de osteítis fibrosa moderada severa. Como se puede observar, la presencia de *prurito* no fue patognomónico del hiperparatiroidismo, por cuanto que aunque desaparece después de la paratiroidectomía¹², ciertamente está relacionado con la elevación de la calcemia; de hecho reaparece cuando hay hipercalcemia después de tratamiento con vitamina D, en pacientes paratiroidectomizados. Está presente también en pacientes con intoxicación aluminica que desarrollan hipercalcemia.

El dolor óseo no solamente es más frecuente en pacientes con osteomalacia, sino que además en los pacientes con hiperparatiroidismo es ligero y sólo mínimamente limitante, siendo mucho más severo en aquellos enfermos con bajo turnover. Lo mismo ocurre con las *fracturas óseas* y con la *debilidad muscular proximal*. Se ha descrito en el hiperparatiroidismo secundario, así como en el primario, la *ruptura espontánea de un tendón*. Es algo infrecuente que nosotros hemos visto en alguna ocasión y que puede afectar al cuádriceps, tríceps o tendón de Aquiles¹³.

Tabla I. Síntomas clínicos en osteomalacia por aluminio y en hiperparatiroidismo moderado-severo

	Osteomalacia (Al+) (n 26) (%)	Osteítis fibrosa mod.-sev. (n 34) (%)
Prurito.....	50	53
Dolores óseos.....	96	6
Fracturas.....	27	6
Debilidad muscular proximal.....	77	12
Ruptura tendinosa.....	—	3
Calcifilaxis.....	—	3
Periartritis.....	8	3

Existen ulceraciones en la piel y necrosis tisular (*calcifilaxis*) que afectan fundamentalmente a los dedos de manos y pies en un pequeño número de pacientes. Casi siempre tienen calcificaciones vasculares envolviendo a la media de las arterias, y ciertamente se curan con paratiroidectomía, por lo que son incluidas dentro de los síntomas clínicos del hiperparatiroidismo secundario¹⁴.

Los cuadros de *periartritis* condicionados por las calcificaciones metastásicas ocurren en general, aunque no siempre, motivados por un aumento del producto fosfocálcico y pueden presentarse tanto en el hiperparatiroidismo como en la osteomalacia de bajo turnover inducida por aluminio con tendencia hipercalcemiante.

Radiología

La información que se obtiene con los rayos X es de limitado valor y a menudo induce a confusión. Los cambios radiológicos aparecen tardíamente en la osteodistrofia renal y las técnicas se enfocan fundamentalmente a las observaciones del hueso cortical, mientras que las alteraciones se inician en el hueso esponjoso. Por otra parte, las comparaciones de los hallazgos radiológicos y de la histología ósea nos indican que la mayoría de los signos radiológicos que se consideraban patognomónicos de la enfermedad ósea hiperparatiroidea se pueden encontrar en cualquiera de los tres tipos histológicos anteriormente citados. Las lesiones consideradas específicas del hiperparatiroidismo han sido las *erosiones* y las calcificaciones de diferente tipo. Las erosiones son fundamentalmente subperiósticas, intracorticales y de las falanges terminales, afectando, asimismo, al cráneo, a la extremidad distal de la clavícula, sínfisis pubianas y trocánteres menores. Si bien es cierto que existen estudios que demuestran buenas correlaciones con alto significado estadístico entre los parámetros histológicos y radiológicos de resorción^{15, 16}, es fácil entender que este tipo de lesiones también pueda verse frecuentemente en la osteomalacia. La razón es que los osteoblastos pueden rellenar de osteoide las cavidades resorptivas que no se mineralizan, apareciendo en la radiología la imagen lagunar de resorción. Parece, no obstante, bastante claro que la resorción subperióstica en el lado radial de las falanges medias de segundo y tercer dedo de la mano dominante es específica de osteítis fibrosa presente o pasada. Nosotros mismos hemos publicado las modificaciones de este parámetro que se obtuvieron después de la paratiroidectomía total con éxito en 64 pacientes con hiperparatiroidismo secundario, existiendo una extraordinaria correlación entre la mejoría del hiperparatiroidismo y la desaparición de la resorción subperióstica⁵.

Otro de los signos radiológicos que han sido referidos como diagnósticos de hiperparatiroidismo secundario han sido las calcificaciones vasculares y de los tejidos blandos. Entre los factores que predisponen al desarrollo de este tipo de *calcificaciones* se encuentran el aumento del producto fosfocálcico y los valores elevados de hormona

paratiroidea. La pregunta que tendríamos que hacemos es si la presencia de dichas calcificaciones es testimonio y diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario. Hemos estudiado la prevalencia de las calcificaciones vasculares de los pequeños vasos y tisulares en 42 enfermos que fueron sometidos a paratiroidectomía total¹⁷. En todos ellos hubo alguna disminución de los niveles de hormona paratiroidea y los cambios histológicos habituales de control del hiperparatiroidismo. Sin embargo, existió un incremento en las calcificaciones vasculares con el tiempo y una regresión en las calcificaciones de tejidos blandos, aunque no en todos, puesto que en tres enfermos también aumentaron. Entre nuestros pacientes con hiperparatiroidismo severo, el 55 % de ellos presentaban calcificaciones vasculares al cabo de los seis años. Si lo comparamos con otras series²⁸⁻²³ (tabla II), vemos que el porcentaje de pacientes que desarrollan calcificaciones, independientemente de que tengan o no hiperparatiroidismo, es muy similar. Parecería pues, que la incidencia de calcificaciones vasculares en pacientes con hiperparatiroidismo severo es similar a la que presentan los pacientes sin hiperparatiroidismo. Ello significa, por tanto, que este criterio radiológico no puede ser aceptado como diagnóstico de hiperactividad paratiroidea y que no refleja en absoluto el tipo histológico de afectación ósea.

Hay que hacer, no obstante, una excepción en la regresión de las calcificaciones vasculares, y es en lo que respecta a los niños. Hemos estudiado un par de casos en el que sí ha existido una regresión franca y manifiesta de las calcificaciones vasculares hasta la desaparición completa después de la paratiroidectomía. La calcificación arterial raramente ocurre en los niños y la coexistencia de estas anomalías puede tener una base diferente. En definitiva, podemos decir que la presencia de las calcificaciones en las personas con insuficiencia renal crónica no son en modo alguno diagnósticas de hiperparatiroidismo ni de otro tipo de enfermedad ósea metabólica.

Densitometría y tomografía axial computarizada

Ciertas técnicas, desarrolladas fundamentalmente para el diagnóstico y seguimiento de las osteoporosis, han sido

empleadas en el estudio de la enfermedad ósea metabólica, y concretamente en la osteodistrofia renal. Sin embargo, los datos que estos estudios proporcionan son poco importantes en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad. Ninguna de las medidas son específicamente diagnósticas, aunque la densidad ósea y el contenido mineral de la columna medidos por densitometría dual y TAC vertebral se correlacionan con la masa ósea esponjosa en hueso iliaco por histomorfometría²⁴. Estas técnicas miden la densidad ósea mineral y no la masa ósea directamente, y la densidad mineral puede ser anormal sin un cambio correspondiente en la masa ósea total. Por ello, estas técnicas no pueden distinguir pacientes con osteopenia en los que la masa ósea está disminuida con una densidad mineral normal por unidad de volumen óseo de aquéllos con osteomalacia en los que la masa ósea es normal o elevada con una disminución de la densidad mineral por unidad de volumen²⁵.

Scanner óseo con difosfonato marcado

La absorción al hueso de este isótopo (99m Tc difosfonato) se afecta por la actividad osteoblástica y por la vascularización del esqueleto, por lo que la captación se hace en formación activada como neoplasias, traumas e infecciones. Esta técnica no es específica, aunque es de alta sensibilidad. En el hiperparatiroidismo hay un aumento de la actividad osteoblástica y, consecuentemente, un aumento simétrico en la captación de difosfonato, especialmente en cráneo, mandíbula, huesos largos, periarticular y en la unión condrocostal²⁶. Sin embargo, en la osteomalacia de bajo turnover, por razones no conocidas, también ocurre lo mismo. Se piensa que el elevado volumen de osteoide aumenta la mineralización global aunque haya una disminución de la mineralización en áreas concretas. Hay trabajos que demuestran una mala captación en aquella patología ósea relacionada con el aluminio²⁷ que mejora con desferrioxamina. No es una técnica, por tanto, específica para ninguna de las entidades histológicas que hemos descrito.

Parámetros bioquímicos

Calcio y fósforo: Tanto en el hiperparatiroidismo como en la osteomalacia podemos encontrar lo mismo hipocalcemia que normo o hipercalcemia inducida o no por vitamina D. Las cifras de calcio sérico, por tanto, no predicen los hechos histológicos, y los valores que nosotros hemos encontrado en pacientes con osteomalacia inducida por aluminio (tabla III) no fueron estadísticamente diferentes a aquellos que encontramos en pacientes con osteítis fibrosa moderada severa. Asimismo, tampoco las concentraciones de fósforo indican el tipo o la severidad de la enfermedad renal, aunque los pacientes con hiperparatiroidismo secundario presentan niveles de fósforo más elevados, no regulables por quelantes debido a la procedencia ósea del mismo²⁸.

Tabla II. Calcificaciones vasculares en la insuficiencia renal crónica

	Inicio HD (%)	HD 5 años (%)
Parfitt (1969).....	50	—
Katz (1969).....	50	—
Ritz (1971).....	50	—
Tatler (1973).....	27	58
Meema (1976).....	43	—
Cassidy* (1985).....	34	54
De Francisco** (1985).....	—	58

* CAPD.
** Pre PTX.

Tabla III. Valores medios de calcio y fósforo en dos poblaciones con diagnósticos histológicos de osteomalacia Al+ y osteítis fibrosa moderada-severa

	OM (Al+) (n = 26)	OF (n = 34)
Calcio total (mg %)	9,72 ± 1	9,80 ± 0,80 p = NS
Fósforo (mg %)	5,38 ± 1,53	5,82 ± 1,70 p = NS

Fosfatasa alcalina: La fosfatasa alcalina es una enzima localizada en la membrana de los osteoblastos. La fosfatasa alcalina total sérica es el marcador más ampliamente usado en la formación ósea, pero carece de sensibilidad y especificidad. Puede encontrarse elevada tanto en los trastornos óseos relacionados con el aluminio como en el grupo de osteítis fibrosa²⁹, y asimismo pacientes con osteodistrofia severa pueden tener valores normales. No obstante, en grandes series de pacientes los valores marcadamente elevados de fosfatasa alcalina suelen aparecer en pacientes con hiperparatiroidismo, correlacionándose con la superficie osteoblástica y la superficie de resorción³⁰.

Hormona paratiroidea: La PTH se compone de 84 aminoácidos con una actividad biológica presente en el fragmento N terminal (1/44). Existen radioinmunoensayos que pueden reaccionar contra la región N terminal, la región media (44/68) o la región carboxiterminal (53/84). El problema de los pacientes en diálisis es que existen fragmentos biológicamente inactivos, región media y carboxiterminal, que se acumulan durante la insuficiencia renal, elevando los valores por encima de los no urémicos. Sin embargo, no hay una clara ventaja para usar el ensayo N terminal o intacta en el seguimiento de los pacientes a largo plazo. La correlación entre la PTH-intacta y la PTH-carboxi terminal fue muy significativa (r: 0,84) en los pacientes de nuestra unidad de diálisis³¹.

Los fragmentos N terminales o la hormona intacta deben utilizarse cuando estemos interesados en los cambios que suceden en corto espacio de tiempo. Es muy importante el valorar este tipo de ensayo en función del calcio sérico, puesto que durante una hemodiálisis existe un incremento del calcio con una reducción de hasta el 80 % de la hormona paratiroidea intacta, invirtiéndose esta relación en el período interdialítico. Es fácil comprender, pues, que la interpretación de los valores de hormona intacta debe ser referida a los niveles de calcemia.

Cualesquiera que sean los diferentes métodos empleados para su estudio, bien PTH N-terminal, intacta, región media o carboxiloterminales, los niveles de PTH están siempre elevados en el hiperparatiroidismo secundario, aunque pueden estarlo también en la enfermedad ósea urémica mixta. En un trabajo de Norris y cols.³², los valores de PTH del grupo con osteítis fibrosa fueron significativamente más altos que aquellos del grupo asintomático y

que aquellos de la enfermedad ósea relacionada con el aluminio. Sin embargo, la elevación de la hormona paratiroidea no descarta en modo alguno la presencia de enfermedad ósea relacionada con el aluminio, existiendo bastante superposición entre los diferentes tipos de osteodistrofia renal.

Se han descrito las correlaciones entre la hormona paratiroidea y los datos histológicos en un intento de predecir con técnicas no invasivas las lesiones histológicas de la afectación ósea en la uremia. Para Malluche y cols.³³, la PTH sérica es un buen índice de remodelamiento óseo, correlacionándose mejor con los parámetros osteoblásticos que con los osteoclastos. Las técnicas de RIA que reconcen los fragmentos N terminal parecen tener un valor predictivo superior para la osteítis fibrosa (88 %) que aquellas de M o C terminal³⁴.

En nuestra opinión, el valor de PTH-intacta demuestra claramente una elevación de la actividad de la glándula paratiroidea, aunque no predice con exactitud el daño histológico presente. A pesar de un ritmo pulsátil en su secreción³⁵, una muestra aislada de PTH-intacta, en presencia de una situación de calcemia estable (que se consigue previo a la diálisis), tiene un importantísimo valor en la evaluación de las anomalías del metabolismo mineral en el paciente urémico. Por otra parte, teniendo en cuenta su corta vida media (menos de seis minutos), sirve de gran utilidad en el diagnóstico de hiperparatiroidismo recurrente después de la paratiroidectomía total con implante en antebrazo³⁶.

Calcitonina: Existen muchos datos contradictorios sobre la utilización de los valores de calcitonina como predictivos de la enfermedad ósea renal. Su secreción está aumentada por estímulos diferentes de la calcemia como PTH, gastrina, glucagón, fosfato, magnesio, etc. Su elevación puede ser debida a una disminución en el catabolismo y excreción renal. Por otra parte, hay una ausencia de especificidad y sensibilidad en la mayoría de los radioinmunoensayos empleados. Aquellos que han estudiado la correlación con los parámetros histológicos, no han encontrado ningún tipo de resultados que apoyen la utilidad de la calcitonina como predictivo del diagnóstico histológico³⁷. Estudios recientes sugieren que la producción endógena de calcitonina puede disminuir la respuesta calcémica a la PTH en la insuficiencia renal³⁸, y quizá en el futuro, con RIA más precisos, sí pueda encontrarse una correlación calcitonina-PTH-lesiones histológicas de osteítis fibrosa.

Osteocalcina: La osteocalcina representa la mayor proteína no colágena del hueso y es sintetizada por los osteoblastos, reflejando la tasa de formación ósea. Los niveles de osteocalcina son una indicación del turnover óseo. Se encuentran concentraciones circulantes elevadas en procesos con alto turnover, como el hiperparatiroidismo primario y la enfermedad de Paget. Sin embargo, su concentración plasmática no solamente puede reflejar el mencionado turnover óseo, sino también el filtrado

glomerular³⁹. La osteocalcina permite distinguir entre las situaciones óseas de alto y bajo turnover, aunque los niveles séricos no tienen la sensibilidad necesaria para distinguir la osteodistrofia mixta de las otras formas de enfermedad renal⁴⁰. En cualquier caso, las buenas correlaciones entre la osteocalcina y los parámetros histomorfo-métricos de la formación ósea sitúan a esta proteína como uno de los parámetros bioquímicos a considerar en el estudio de la osteodistrofia renal.

Vitamina D: Los valores de 25(OH) vitamina D son generalmente normales en los pacientes renales. Los niveles de 1,25(OH)₂ D se correlacionan claramente con el filtrado glomerular y están claramente descendidos en pacientes con insuficiencia renal avanzada, recuperándose tras el trasplante renal⁴¹. Estos niveles de vitamina D no tienen ningún valor diagnóstico y no hay ningún tipo de correlación con los parámetros histológicos⁴¹.

Aluminio y test de desferrioxamina: La utilización de los valores de aluminio sérico como reflejo de la enfermedad ósea inducida por aluminio encuentra muchas dificultades de interpretación. La metodología de su determinación es delicada, y los valores de aluminio plasmático en general fluctúan en relación con la ingesta diaria de aluminio⁴². Hay trabajos, no obstante, que encuentran en pacientes en diálisis con enfermedad ósea inducida por aluminio niveles séricos de aluminio entre 100 y 250 µg/litro, mientras que en aquéllos sin enfermedad ósea inducida por aluminio, los niveles generalmente oscilan entre 50 y 200 µg/litro, aunque tales valores generalmente no coinciden entre los diferentes investigadores^{28, 43}. Nosotros no encontramos correlaciones entre el aluminio en el suero y el contenido de aluminio tanto de hueso como de músculo en estudios realizados en el momento del trasplante, aunque sí encontramos correlación entre los contenidos de aluminio en el hueso y la eliminación urinaria posttrasplante⁴⁴.

Debido a la imposibilidad de predecir la lesión histológica por los niveles de aluminio sérico, se ha dado cierto valor al test de desferrioxamina. Sin embargo, solamente el 14 % de los pacientes con aluminio en el frente de mineralización ocupando más del 10 % de la superficie trabecular pueden ser diagnosticados con certeza, existiendo un gran número de falsos negativos⁴⁵.

Eso significa que este test refleja depósitos tisulares de aluminio más que indicar la presencia de enfermedad ósea relacionada con el aluminio⁴⁶.

Estimulación de la PTH: Varios trabajos han señalado que los pacientes con intoxicación por aluminio no responden a la hipocalcemia con estimulación de la PTH, mientras que los pacientes con hiperparatiroidismo aumentan su PTH al dializarse sin calcio durante una hora. En los trabajos de Andress y cols.⁴⁷ podemos observar las diferencias que existen en la estimulación de la PTH en dos grupos de pacientes, unos con osteítis fibrosa y otros con osteomalacia. Un descenso del calcio de 1,5 mg %

debería doblar la hormona paratiroidea. Una elevación inferior al 20 % es diagnóstica de intoxicación aluminica, pero no necesariamente de trastorno de la mineralización ósea.

Por otra parte, otros autores⁴⁸ han estudiado la respuesta de la secreción de PTH a la hipocalcemia en pacientes con osteítis fibrosa, encontrando una correlación entre la máxima elevación de la PTH C y los parámetros histológicos (resorción activa, número de osteoblastos/mm² y fibrosis medular).

Fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRACP): De la misma forma que los valores de fosfatasa alcalina y osteocalcina son los principales marcadores bioquímicos de la formación ósea, la excreción urinaria de hidroxiprolina es el índice más comúnmente usado de la resorción, pero su valor en los pacientes con insuficiencia renal avanzada es limitado. La fosfatasa ácida es una enzima presente en el hueso, próstata, plaquetas y eritrocitos. La fosfatasa ácida ósea es resistente al tartrato, es la isoenzima 5 y es liberada por los osteoclastos. Por ello, los valores séricos de TRACP han sido considerados como índice de resorción ósea⁴⁹.

Nosotros hemos medido la fosfatasa ácida ósea y otros parámetros bioquímicos del metabolismo mineral en 47 enfermos en diálisis⁵⁰. Los niveles séricos de TRACP se correlacionaron con la PTH sérica y la fosfatasa alcalina; presenta una menor sensibilidad que la osteocalcina, pero una mayor especificidad en el diagnóstico de hiperparatiroidismo. Son necesarios estudios que relacionen los valores de TRACP y los valores histomorfo-métricos óseos para realmente establecer la verdadera importancia de estos hallazgos.

Procolágeno carboxiterminal 1: El colágeno tipo 1 representa el 90 % de la matriz orgánica del hueso, y sus péptidos aminoterminal y carboxiterminal circulan en la sangre, donde pueden representar marcadores de la formación ósea, habiéndose descrito elevación del procolágeno 1 carboxi en la enfermedad de Paget⁵¹. Nosotros hemos estudiado 47 pacientes en diálisis (observaciones no publicadas) con diferentes grados de hiperparatiroidismo y no hemos encontrado ningún tipo de correlación entre la PTH tanto carboxi como intacta, la osteocalcina y la fosfatasa alcalina con el procolágeno. De nuevo, la exacta importancia de este tipo de determinaciones debe ser evaluada con controles histológicos.

Localización de las paratiroides

Existe mucha discusión de la conveniencia o no de utilizar medios sofisticados y caros para localización diagnóstica de las glándulas. Dentro de los métodos no invasivos habría que destacar la ecografía, la sustracción con talio-201/tecnecio-99m, la resonancia magnética y la tomografía computarizada.

Los resultados de estas técnicas varían entre los diferentes centros. Un estudio reciente de Krubsack⁵² de-

muestra en el hiperparatiroidismo primario que todas ellas son inferiores al 93-96 %, que es el porcentaje de éxito del cirujano, por lo que no se considera indicada la práctica de estas exploraciones ante una primera operación, aunque la selección de las mismas incrementa su sensibilidad.

Hay muy pocos estudios que analicen las hiperplasias, alteración presente en la insuficiencia renal crónica. Wexler⁵³ compara los resultados entre adenomas e hiperplasias, con gran descenso de la sensibilidad para esta última (30 % para ecografía y 23 % para talio-tecnecio). Nuestra experiencia es algo mejor, pero no muy diferente, y podemos afirmar que hemos tenido falsos negativos con glándulas de gran tamaño que luego fueron encontradas en la cirugía.

Indicaciones de biopsia ósea

Con los parámetros anteriormente expuestos, el diagnóstico del hiperparatiroidismo secundario en el paciente con insuficiencia renal crónica puede realizarse de una forma muy sencilla:

- Una radiografía del borde radial de la segunda falange en busca de erosiones subperiósticas.
- Una PTH-intacta elevada, asegurando un calcio al menos por encima de 9,5 mg %, son datos suficientes para diagnosticar si existe o no hiperparatiroidismo.

La siguiente pregunta de si existe asociación de osteomalacia y estamos ante una lesión mixta es algo que no se puede contestar sin la práctica de una biopsia ósea. Destacaremos, no obstante, los bajos niveles de osteocalcina en la enfermedad ósea adinámica. Valores séricos de aluminio elevados, con test de DFO positivo, y disminución a la respuesta hipocalcémica en la secreción de hormona paratiroidea, apuntan claramente a la enfermedad ósea por aluminio.

De una manera puntual, existen situaciones en las que es absolutamente necesario el practicar una biopsia ósea, fuera de las cuales el nefrólogo menos agresivo puede manejarse con los datos anteriormente expuestos. Estas situaciones de biopsia ósea incuestionable son las siguientes:

- Dolores óseos no diagnosticados por parámetros no invasivos.
- Hipercalcemia en pacientes con insuficiencia renal.
- Sospecha de intoxicación aluminica no clarificada por los estudios previos.

El estudio histológico del hueso nos ha permitido conocer muchos aspectos de la osteodistrofia renal. El desarrollo de nuevos RIA y técnicas de exploración del metabolismo mineral ha facilitado su comprensión. La necesidad de biopsiar a veces es fruto de la escasa reflexión sobre los parámetros que poseemos. Otras veces es el fruto de una inquietud exagerada por la comprensión de la enfermedad. Otras veces es simplemente necesaria. Ahí está el arte.

Bibliografía

1. Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *Human Pathology*, 15:306-323, 1984.
2. Ellis HA, McCarthy JH y Herrington J: Bone aluminium in haemodialyzed patients and in rats injected with aluminium chloride: relationship to impaired bone mineralization. *J Clin Pathol*, 32:832-844, 1979.
3. Ellis HA y Peart KM: Azotaemic renal osteodystrophy, a quantitative study on iliac bone. *J Clin Pathol*, 26:83-101, 1973.
4. Sherrard DJ, Baylink DJ, Wergedal JE y Maloney N: Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 39:119-135, 1974.
5. De Francisco ALM, Ellis HA, Owen JP, Cassidy MJD, Farndon JR, Ward MK y Keer DNS: Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Quarterly Journal of Medicine*, 55:289-315, 1985.
6. Sherrard DJ, Ott S, Maloney N, Andress D y Coburn J: Renal osteodystrophy: classification, cause and treatment. En Frame B y Potts JT Jr (eds.). *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Excerpta Medica. Amsterdam, pp. 254-259, 1983.
7. Maloney NA, Alfrey AC, Miller NL, Coburn JW y Sherrard DJ: Histologic quantitation of aluminium in iliac bone from patients with renal failure. *J Lab Clin Med*, 199:206-216, 1982.
8. Faugere MC y Malluche HH: Stainable aluminium content reflects histologic changes in bone of dialyzed patients. *Kidney Int*, 30:717-722, 1986.
9. Serrano S, Aubiá J y Mariñoso ML: *Patología ósea metabólica*. Ediciones Doyma, 1990.
10. Lorenzo V y Torres A: La biopsia ósea sin descalcificar en el estudio de la osteodistrofia renal. *Nefrología*, 6:19-22, 1986.
11. De Francisco ALM, Palacios S, Val F, Arias M, Cotorruelo JG, Morales PS, De Castro S, Zubimendi JA y Llamazares C: Osteomalacia pura en hemodiálisis resistentes a 1,25(OH)₂ colecalciferol. *Nefrología*, 2:101-107, 1983.
12. Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH y Kleeman CR: Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching following subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med*, 279:697-700, 1968.
13. Lotem M, Bern Heim J y Conforty B: Spontaneous rupture of tendons: a complication of hemodialyzed patients treated for renal failure. *Nephron*, 21:201-205, 1978.
14. Gipstein RH, Coburn JW, Adams DA, Lee DBN, Parsa KP, Selers A, Suki WN y Massry SG: Calciphylaxis in man: A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal disease. *Arch Intern Med*, 136:1273-1277, 1976.
15. 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.
16. Suriá S, Torres A, Lorenzo V, González Posada JM, Hernández-Marrero 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 periósticos rutinarios? *Nefrología*, 9:180-186, 1989.
17. De Francisco ALM, Cassidy MJC, Owen JP, Ellis HA, Farndon JR, Ward MK y Kerr DNS: Ectopic calcification. The role of parathyroid hormone. *Proc EDTA*, 21:888-894, 1984.
18. Parfitt AM: Soft tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med*, 124:544-556, 1969.
19. Katz AI, Hampers CL y Merrill JP: Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure. *Medicine*, 48:333-374, 1969.
20. Ritz E, Krampien B, Riedasch G, Kuhn H, Hackeng W y Heuck F: Dialysis bone disease. *Proc EDTA*, 8:131-138, 1971.
21. Tatler GLU, Bailrod RA y Varguese Z: Evolution of bone disease over 10 years in 135 patients with terminal renal failure. *Br Med J*, 4:315-319, 1973.
22. Meema HE, Oreopoulos DG y De Veber GA: Arterial calcification in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant and parathyroidectomy. *Radiology*, 121:315-321, 1976.

23. Cassidy MJD, Owen JP, Ellis HA, Ward MK y Keer DNS: Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long term CAPD patients. *Q J Med*, 54:29-48, 1985.
24. 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.
25. Malluche K, Heer Fordt J y Masden S: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int*, 38:193-211, 1990.
26. Olgaard K, Heer Fordt J y Masden S: Scintigraphic skeletal changes in uremic patients on regular hemodialysis. *Nephron*, 17:325-33, 1976.
27. 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 (Abstract)*, 18, 1982.
28. Llach F, Fenselfeld AJ, Coleman MD, Keveney JJ, Pederson JA y Medlock TR: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int*, (Supl. 18):574-579, 1986.
29. Hodsman AB, Sherrard DJ, Alfrey AC, Brickman AS, Miller A, Maloney NA y Coburn JW: Bone aluminium and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 54:539-546, 1982.
30. Duursma SA, van Kesteren RG, Visser WJ, Rvlofs JM y Raymarker JA: Serum alkaline phosphatase: Its relation to bone cells and its significance as an indicator for vitamin D treatment in patients with renal insufficiency. En Norman AE (ed.). *Vitamin D and problems related to uremic bone disease*. Walter de Gruyter. Berlin, pp. 167-184, 1975.
31. Cotorruelo JG: Trastornos del metabolismo fosfocálcico después del trasplante renal. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, 1990.
32. Norris KC, Crooks PW, Nebeker HG, Milliner DS, Gerszi K, Slatopolsky E, Andress DL, Sherrard DJ y Coburn JW: Clinical and laboratory features of aluminium-related bone disease: differences between sporadic and «epidemic» forms of the syndrome. *Amer J Kidney Dis*, 6:342-347, 1985.
33. Malluche HH y Faugere MC: *Atlas of mineralized bone histology*. Karger AG. Basilea, 1986.
34. Andress DL, Endress 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.
35. De Francisco ALM, Amado JA, Cotorruelo JG, González MS, De Castro S, Canga E, De Bonis E, Ruiz JC, Arias M y González Macías J: Pulsatile secretion of parathyroid hormone in patients with chronic renal failure. *Clinical Nephrology* (en prensa).
36. De Francisco ALM, Amado JA, Casanova D, Briz E, Riancho JA, Cotorruelo JG, De Bonis E, Canga E y Arias M: Recurrence of hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. A new technique to localize the source of hormone excess. *Nephron*, 58:306-309, 1991.
37. Malluche HH, Faugere MC, Ritz E, Caillens G y Wildberger D: Endogenous calcitonin does not protect against hyperparathyroid bone disease in renal failure. *Miner Electrol Metab*, 12:113-118, 1986.
38. Torres A, Rodríguez M, Fenselfeld A, Martín Malo A y Llach F: Sigmoidal relationship between calcitonin and calcium: Studies in normal, parathyroidectomized, and azotemic rats. *Kidney Int*, 40:700-704, 1991.
39. Amado JA, Riancho JA, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Freijanes J, Arias M, Napal J y González Macías J: Hyperparathyroidism is responsible for the increased levels of osteocalcin in patients with normally functioning kidney grafts. *Nephron*, 52:209-215, 1989.
40. Malluche HH, Faugere MC, Fanti P y Price PA: Plasma levels of bone GLA-protein reflect bone formation in patients on clinic maintenance dialysis. *Kidney Int*, 26:869-874, 1984.
41. Riancho JA, De Francisco ALM, Del Arco C, Amado JA, Cotorruelo JG, Arias M y González Macías J: Serum levels of 1,25 dihydroxyvitamin D after renal transplantation. *Mineral Electrolite Metab*, 14:332-337, 1988.
42. Cannata JB: Interpretación de las hiperalbuminurias. ¿Toxicidad o contaminación? *Nefrología*, 5:99-100, 1985.
43. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA y Coburn JW: Use of the desferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminium related osteodystrophy. *Ann Inter Medicine*, 101:775-780, 1984.
44. Fernández González MD: Estudio sobre la determinación y toxicidad del aluminio en los pacientes en diálisis y su evolución posttrasplante. Tesis doctoral. Facultad de Química, Universidad de Oviedo, 1991.
45. Malluche HH, Slatopolsky E y Faugere MC: The desferoxamine infusion test (DFO test): A multicenter study. *Proceedings of the American Society of Nephrology*, December 1989.
46. Nebeker HG, Andress DL, Milliner DS, Ott SM, Alfrey AC, Slatopolsky E, Sherrard DJ y Coburn JW: Indirect methods for the diagnosis of aluminium bone disease: Plasma aluminium, the desferoxamine infusion test and serum iPTH. *Kidney Int*, (Supl.), 29:596-599, 1986.
47. Andress DL, Ott SM, Milliner D, Maloney NA, Endres D, Coburn JW y Sherrard DJ: Diagnosis of aluminium bone disease in long term dialysis patients using desferoxamine and zero-calcium dialysis. (Abstract.) *Kidney Int*, 25:139, 1984.
48. Voigts A, Fenselfeld AJ, Andress D y Llach F: Parathyroid hormone and bone histology: Response to hypocalcemia in osteitis fibrosa. *Kidney Int*, 25:445-452, 1984.
49. Stepan JJ, Silinkova-Malkova E, Havrenek T, Formankova J, Zicmova M, Lacmmanova J, Strakova M, Broulik P y Pacovsky V: Relationship of plasma tartrate resistant acid phosphate to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*, 133:189-200, 1983.
50. Riancho JA, De Francisco ALM, Olmos J, Amado JA, Arias M y González Macías J: Tartrate resistant acid phosphatase in chronic renal failure. *Biomed Res (India)*, 2:71-77, 1991.
51. Simon LS, Krane SM, Wortman PD, Krane IM y Kovitz KL: Serum levels of type I and III Procollagen fragments in Paget's Disease of bone. *Journal of Endoc and Metab*, 58:110-120, 1984.
52. Krubsack AJ, Wilson SD, Lawson TL, Kneeland JB, Thorsen MK, Collier BD, Hellman RS e Isitman AT: Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. *Surgery*, 106:639-646, 1989.
53. Wexler J: Discusión de la cita 53. *Surgery*, 106:644, 1989.