

Osteodistrofia renal: diagnóstico y tratamiento

J. B. Cannata, A. Weruaga, C. Gómez Alonso

Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

CONSIDERACIONES GENERALES DE INTERES

Siguiendo la filosofía de este número monográfico, es importante reseñar que enfocar el tema de osteodistrofia renal desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia tiene un inconveniente adicional, representado por los cambios que ha sufrido la definición de esta entidad desde que este término fue utilizado por primera vez hace más de 50 años^{1,2}. Por este motivo, para hacer una aproximación más objetiva al diagnóstico y tratamiento, es imprescindible definir qué entendemos por osteodistrofia renal^{2,3}. Bajo este epígrafe se pretende englobar al conjunto de alteraciones óseas que se observan en la uremia, de ellos sólo nos centraremos en las lesiones con mayor relevancia clínica. A lo largo de los últimos años se han utilizado muchas clasificaciones de osteodistrofia renal, de todas ellas, la que tiene una mayor proyección clínica y facilita la interpretación de los resultados del laboratorio es la que se basa en el grado de actividad del hueso, separando las formas de alto y bajo recambio óseo, clasificación que hemos tratado de potenciar y estimular en todas nuestras publicaciones recientes²⁻⁴. Los marcadores bioquímicos séricos pretenden diferenciar estos dos extremos del espectro, de modo que esta clasificación augura una mejor correlación clínico-patológica.

Poder diagnosticar y tratar adecuadamente toda la gama de este espectro implica poder definir «normalidad» y a partir de allí disponer de información y medios para poder reconocer las alteraciones que se producen tanto por exceso como por defecto, inclusive sus matices. Desde antes del auge e importancia que ha alcanzado el ejercicio de la medicina basada en hechos probados⁵, en nuestras publicaciones habíamos hecho hincapié en la necesidad de programar nuestra conducta intentando hacer un diagnóstico objetivo y escalonado de la osteodistro-

fia renal². Otra conducta, de la que pretendemos alejarnos en este artículo, es tratar de llegar al diagnóstico a través de un camino válido pero más subjetivo y con limitaciones, como es el de la práctica de la medicina basada fundamentalmente en la experiencia.

El primer escalón incluiría la sospecha clínica y sería equivalente al ejercicio de la maestría clínica individual de cada nefrólogo basándose en el análisis de la historia clínica y del entorno del paciente. Por ejemplo, la posibilidad de diagnosticar una enfermedad ósea por sobrecarga aluminica va a ser muy diferente en un entorno en el que se cumplen rigurosamente todas las medidas de prevención de exposición al aluminio comparado con otro en el que no se toma ningún tipo de precaución.

El segundo escalón, el más utilizado (en ocasiones sin agotar el primer paso), y al alcance de la mayoría de los nefrólogos, es la utilización de métodos indirectos de diagnóstico no invasivos como son los marcadores bioquímicos y las técnicas de imagen. En la utilización de estos métodos es donde probablemente se cometan más errores y donde se tienda con facilidad al automatismo, repitiendo y copiando protocolos de estudio no aplicables a nuestro entorno, o desfasados, o que incluyen técnicas a nuestro alcance pero que aportan pocas ventajas al manejo diario de nuestros pacientes. En definitiva, en el uso de la metodología disponible, es necesario saber reconocer y separar las evidencias científicas demostradas de aquellas aportaciones fruto de experiencias personales o colectivas no contrastadas.

Un ejemplo en este campo lo constituyen el uso inadecuado (por mala elección o por exceso) de marcadores de remodelado óseo y técnicas de imagen. La necesidad de organizar y homogeneizar las pruebas que se van a realizar los pacientes en diálisis en ocasiones lleva a la implantación rutinaria de protocolos excesivamente rígidos, no individualizados, que pueden terminar recogiendo información que no se traduce en una actitud práctica concreta, especialmente cuando se trata de alteraciones que no amenazan la vida del paciente, como es el caso de la osteodistrofia

Correspondencia: Dr. Jorge B. Cannata Andía
Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral
Hospital Central de Asturias
Julián Clavería, s/n.
33006 Oviedo

renal. En el manejo cotidiano de la misma suele haber frecuentemente un importante desfase entre la información que nos aportan los métodos diagnósticos disponibles y nuestra actitud terapéutica⁶. Además, por una falta de análisis y reflexión adecuada, en este área se produce un importante gasto sanitario, dado que las nuevas tecnologías no suelen reemplazar a las ya existentes. Por el contrario, habitualmente se suman a las mismas, sin haberse hecho un análisis adecuado de lo que aportan tanto en sensibilidad como en especificidad.

Por último, el tercer peldaño en el diagnóstico de la osteodistrofia renal lo constituye la biopsia ósea. Esta última representa nuestro patrón de oro, y en principio los estudios que hacen uso de la misma son los que tienen que demostrar y juzgar la sensibilidad y especificidad de los marcadores bioquímicos y de todas las técnicas complementarias. Esto no suele ser siempre así y con frecuencia algún marcador bioquímico, por ejemplo la parathormona, es tomada como patrón de oro sin tener en cuenta las limitaciones que encierra tomar esa decisión.

Excepto en trabajos específicos de investigación, no está justificado que todos los pacientes sean sometidos a una biopsia ósea, pero tampoco está justificado utilizar este método sólo en situaciones excepcionales. La biopsia ósea debería utilizarse siempre que el diagnóstico de osteodistrofia renal sea incierto, fundamentalmente cuando los dos primeros pasos no aporten la información suficiente o cuando ésta no se sustente en evidencias científicas demostradas. La experiencia actual indica que en un porcentaje variable pero no despreciable de pacientes (muy difícil de precisar), no se profundiza adecuadamente en el diagnóstico osteodistrofia renal y consecuentemente no se tienen bases sólidas para instaurar el tratamiento más adecuado.

DIAGNOSTICO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

Primera aproximación: la historia clínica

El primer aspecto que es necesario enfatizar antes de entrar de lleno al análisis de este apartado, es que nuestro objetivo es diagnosticar la osteodistrofia renal precozmente para poder prevenir su progresión. Esto implica hacer un gran esfuerzo en poder discernir en función de los antecedentes y de la historia clínica si existen datos que orienten hacia la posibilidad de algún tipo específico de alteración metabólica ósea. La sospecha clínica debe ser acti-

va, siempre teniendo en cuenta que cuando la función renal desciende por debajo de 60-75 ml/min ya se pueden observar en el eje calcio-fósforo-parathormona-vitamina D las alteraciones que van a conducir progresivamente al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

La experiencia indica que cuanto mayor haya sido el período de evolución de la insuficiencia renal crónica antes del inicio del tratamiento sustitutivo, existen mayores posibilidades de padecer una enfermedad ósea importante. La acidosis metabólica no controlada, el uso de corticoides y la ingesta de hidróxido de aluminio como captor del fósforo son, además del hiperparatiroidismo «per se», los factores que mayor influencia tienen en el tipo de lesión ósea que observaremos en fase pre-diálisis. Si nos centramos en el paciente en diálisis, los aspectos de mayor importancia relacionados con la osteodistrofia renal son, el tipo de tratamiento de agua, la estrategia de utilización de captadores del fósforo (aluminicos y no aluminicos), la utilización de metabolitos de vitamina D, la edad de los pacientes y la coexistencia de insuficiencia renal con diabetes o con otras alteraciones endocrinológicas⁷⁻¹².

¿En qué proporción colaboran los signos y síntomas en el diagnóstico? Debe quedar claro que la presencia de signos y/o síntomas de osteodistrofia renal tales como dolor, prurito, impotencia funcional, mialgias, calcificaciones extraóseas y fracturas, son tardíos e inespecíficos. Si bien algunos pueden ser más frecuentes en algunas formas de osteodistrofia renal, como por ejemplo el prurito y/o las calcificaciones en el hiperparatiroidismo severo, o la impotencia funcional proximal de miembros inferiores en algunas formas de bajo remodelado óseo, en general los signos y los síntomas colaboran muy poco en diferenciar las formas de osteodistrofia renal de alto y de bajo remodelado.

Segunda aproximación: las pruebas complementarias

Es habitual que en los protocolos de estudio rutinario de las unidades de diálisis se incluya con una frecuencia variable (una o más veces por año), una serie ósea (manos, cráneo, clavícula, pelvis) o alguna de estas proyecciones (manos y/o cráneo). Si bien el signo radiológico más precoz para detectar el hiperparatiroidismo secundario es la erosión subperióstica de las falanges media y terminal del 2.º, 3.º y 4.º dedo (cuando se utiliza la técnica radiológica adecuada), la pregunta que debemos hacernos es si este signo radiológico precoz o la suma de signos

radiológicos aportan algún tipo de información que preceda a la que nos aportan otros datos de laboratorio, como por ejemplo la cuantificación de parathormona. No es objetivo de este artículo hacer una revisión detallada sobre este particular sobre el que existen otras publicaciones²⁻⁵, pero la respuesta rápida y corta es que su aportación es escasa. La radiología no puede competir en sensibilidad y especificidad con las técnicas de laboratorio de las que hoy día disponemos, pero aporta una información de tipo global que el laboratorio no nos puede dar, que guarda relación con la repercusión y trascendencia del trastorno del metabolismo óseo.

Por ejemplo, dos pacientes de una misma edad, con un mismo tiempo en diálisis, con elevaciones del producto calcio-fósforo y de la parathormona pueden tener diferente repercusión sistémica. En un caso podemos observar calcificaciones vasculares generalizadas y comprometedoras y en el otro caso ausencia de las mismas, lo mismo puede ocurrir con la presencia de fracturas y de otras complicaciones. Como es lógico, en ambos casos, pese a un mismo perfil bioquímico, la actitud terapéutica será muy diferente y la información complementaria que aporta la radiología nos va a ayudar en la elección del tratamiento. En resumen, la radiología es un marcador tardío, inespecífico y poco sensible de osteodistrofia renal, pero resulta útil para valorar la repercusión biológica de la misma y alguna de sus complicaciones. Lo importante es pautar su utilización como tal y no como una prueba rutinaria de diagnóstico y seguimiento.

Otras técnicas de imagen que pueden ser valoradas en detalle en otras publicaciones, como son, absorciometría fotónica dual (DXA), tomografía axial computarizada y estudios isotópicos¹³, son poco útiles como técnicas de uso rutinario y aportan menor información global. Por ejemplo, en el caso de las dos primeras obtendremos información de cantidad de hueso pero, no de calidad. Estas pruebas no tienen valor discriminativo en el diagnóstico pero pueden servir individualmente para controlar la evolución de la enfermedad o de un tratamiento determinado. Sirvan como ejemplo los estudios de seguimiento de masa ósea post-trasplante y su correlación con distintos inmunosupresores y niveles hormonales^{14,15}.

Dentro de los marcadores bioquímicos disponibles, la determinación de parathormona sérica, a la que ya se ha hecho referencia, es la que mayor información objetiva aporta sobre las alteraciones óseas metabólicas de la insuficiencia renal crónica. A lo largo de las últimas dos décadas se han utilizado diferentes ensayos para la determinación de los distintos fragmentos de la hormona. De todos ellos,

el de mayor utilidad es la determinación de la molécula intacta, la cual no se ve influenciada por el grado de función renal y tiene una mayor capacidad discriminante sobre el tipo de lesión ósea^{2,17}. No obstante, una publicación reciente llama la atención sobre las limitaciones en la interpretación de los resultados de parathormona intacta¹⁸. Pese a ello esta determinación sigue siendo como elemento aislado el más útil en el diagnóstico no invasivo de la osteodistrofia renal, por lo tanto analizaremos detalladamente su aportación.

Si bien todavía existe un cierto grado de solapamiento entre los resultados de los estudios publicados, en paciente en diálisis las cifras de parathormona que se asocian con un remodelado óseo adecuado se situarían entre 120 y 250 pg/l, siendo estos valores tal vez algo mayores cuando se trata de pacientes con insuficiencia renal pre-diálisis que no hayan recibido desde etapas precoces tratamiento con metabolitos de la vitamina D¹⁷. Valores de parathormona por debajo de 120 pg/l tendrían un elevado valor predictivo del (83-90%) para enfermedad ósea de bajo remodelado, y valores por encima de 450 pg/l lo tendrían para enfermedad ósea de alto remodelado (100%)¹⁷. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes en diálisis (40-45%)⁶ tienen valores de parathormona entre 120 y 450 pg/l. En este grupo la determinación aislada de parathormona no permite discriminar entre formas de alta y bajo remodelado.

En algunos casos individualizados y específicos, por ejemplo en pacientes que están recibiendo dosis altas de calcitriol (con escasa respuesta en sus cifras de parathormona), otros marcadores bioquímicos como la fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina al proceder del hueso, podrían aportar información adicional de utilidad. Sin embargo, para ser utilizados de forma aislada rutinariamente, la información aportada no es superior a la que obtenemos con la parathormona siendo su máximo poder predictivo aislado del 75%¹⁹⁻²⁰. Si a los valores de parathormona se le añade la información que nos aporta la cuantificación de aluminio sérico, de la que más adelante se hablará en detalle, podremos mejorar nuestra sensibilidad y especificidad diagnóstica incrementando ambas cerca de un 10%^{7,21}. El aluminio puede disminuir la secreción de parathormona, por lo tanto disponer de este valor no sólo nos ayuda a interpretar mejor una cifra aislada de parathormona, sino que además ofrece información adicional sobre la posible existencia de una sobrecarga por aluminio.

Es aconsejable medir el aluminio sérico de forma periódica, una determinación aislada tiene escaso valor como predictor de acumulación crónica de

aluminio. Por el contrario, una determinación aislada guarda mayor relación con una exposición reciente al metal. Los trabajos publicados indican (con excepción de una aportación)²², que concentraciones de aluminio sérico repetidas inferiores a 20 µg/l excluyen enfermedad ósea inducida por aluminio. Es muy difícil llegar a un acuerdo en pacientes con determinaciones de aluminio repetidas que oscilen entre 20 y 60 µg/l. Por el contrario, concentraciones de aluminio que se mantienen por encima de 60 µg/l reflejan un acúmulo patológico de este elemento. En estos casos no sería necesario realizar estudios adicionales como el test de desferroxamina.

Por el contrario en los casos dudosos (aluminios entre 20 y 60 µg/l) el test de desferroxamina puede ser de utilidad, pero es importante destacar que su interpretación tiene limitaciones debido a múltiples razones. Entre ellas, las grandes diferencias que todavía existen tanto en la dosis, forma de administración como en el criterio para considerar al test positivo o negativo²³⁻²⁶. Además de estas limitaciones, es importante resaltar que, si bien un test de desferroxamina positivo tiene una sensibilidad superior al 90% (un test positivo garantiza un acúmulo de aluminio), desafortunadamente un test de desferroxamina negativo no descarta un exceso de aluminio. En un porcentaje elevado de pacientes, que en una publicación se acerca al 70%²⁶ el test de desferroxamina puede ser negativo (mínimo incremento de aluminio postinfusión de desferroxamina), en pacientes con una sobrecarga aluminica comprobada en la biopsia ósea.

Las razones de este gran número de falsos negativos es múltiple, entre ellos los más importantes son diferencias en el grado de actividad de las células óseas, y en el grado de saturación del metabolismo del hierro²⁷, y distinta metodología en la realización de este estudio. No se ha encontrado una fórmula matemática para corregir estos sesgos del test, pero en líneas generales resulta útil tener presente que en los pacientes con depleción de hierro hay mayores posibilidades de obtener un test de desferroxamina positivo comparado con aquellos pacientes que tienen saturados sus depósitos de hierro y lo mismo puede ocurrir si existe un mayor grado de actividad metabólica del hueso²⁷.

Además de la cuantificación de parathormona y aluminio, que tanto de forma aislada como de forma conjunta son las dos determinaciones que mayor información nos aportan, existen otra serie de marcadores bioquímicos que se utilizan en el diagnóstico y seguimiento de la osteodistrofia renal²⁸. Algunos se usan rutinariamente (calcio, fósforo, bicarbonato, fosfatasa alcalina total) y otros, más específicos se deben utilizar en casos concretos (fosfatasa alcalina

ósea, osteocalcina). Todos ellos aportan una información que podríamos catalogar de complementaria a la ya reseñada.

Los niveles de calcio y fósforo sérico colaboran poco en el diagnóstico del tipo de enfermedad ósea, sin embargo su determinación es simple, poco costosa y pueden ser orientativos^{4,5}. La hipercalcemia, descartadas otras causas específicas, habitualmente refleja la presencia de un hiperparatiroidismo secundario grave, también se puede observar hipocalcemia en presencia de sobrecarga aluminica (con parathormona baja). Sólo un reducido porcentaje de pacientes presenta hipercalcemia espontáneamente (sin tratamiento con calcio o vitamina D), por el contrario, la hipocalcemia suele ser la manifestación espontánea más frecuente de los pacientes en diálisis. Un estudio reciente realizado con la colaboración de 171 centros de diálisis españoles⁶ indica que existen diferencias en las cifras de calcio sérico entre pacientes con parathormonas bajas (en rango de enfermedad ósea de bajo remodelado), comparado con los que tienen parathormonas elevadas⁶. Por el contrario, el nivel de fósforo sérico guarda mayor relación con el cumplimiento del tratamiento para evitar la hiperfosforemia (captoreadores de fósforo), que con algún tipo específico de alteración metabólica ósea.

La fosfatasa alcalina total aumenta si la actividad del hueso se incrementa, no obstante, hay que tener siempre en cuenta y descontar su origen extraóseo (intestino, hígado, etc.). Además, existe un solapamiento importante de los valores de fosfatasa alcalina entre pacientes con alto y bajo remodelado. Por tanto, su utilidad diagnóstica en casos individuales puede ser escasa, sin embargo siempre es un buen complemento. Dentro de este grupo, que incluye las determinaciones rutinarias, un marcador muy importante es el bicarbonato, cifras bajas del mismo se asocian con una mayor resorción ósea y con una mayor prevalencia de enfermedad ósea de alto remodelado. Es probable que en la actualidad, el uso generalizado de bicarbonato (en lugar de acetato) en las soluciones de diálisis, sea parcialmente responsable del incremento de prevalencia de formas de enfermedad ósea de bajo remodelado⁷.

Como ya se ha comentado, existen marcadores más específicos como son la fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina, las que por su exclusivo origen óseo podrían reflejar mejor la actividad osteoblástica. No obstante, con ellos se tiene una menor experiencia y en el caso de la osteocalcina, ésta y/o sus fragmentos pueden estar elevados por la insuficiencia renal. Desafortunadamente muchos de los trabajos que se han publicado intentando valorar la utilidad de estos marcadores en la insuficiencia

renal, incluyen como patrón de referencia —patrón oro—, a los niveles de parathormona en lugar de usar datos histológicos, hecho que limita la valoración de estos métodos, más aún teniendo en cuenta que tal vez, todavía un porcentaje de parathormona que estamos interpretando como hormona activa, realmente no lo sea¹⁸.

Después de analizar lo que aportan los dos primeros pasos —la historia clínica y las pruebas complementarias—, podríamos resumir la utilidad de las mismas diciendo que el uso individualizado y con criterio de las determinaciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total, bicarbonato, parathormona, aluminio sérico, y de la radiología nos permitirían en un porcentaje elevado de pacientes, separar la enfermedad ósea de alto y bajo recambio, valorar la magnitud de la hiperfunción paratiroidea y conocer parcialmente su repercusión biológica. Por el contrario, estos datos no nos van a permitir establecer grados o matices de afectación en los casos de hipofunción paratiroidea.

Como ya se ha comentado, en los pacientes que están recibiendo calcitriol intravenoso a dosis altas, la interpretación de las cifras de parathormona pueden tener aún mayores limitaciones²⁹. Este metabolito de la vitamina D tiene un efecto directo sobre las células óseas —independiente de su acción sobre la glándula paratiroidea—, y por tanto, el efecto supresor a nivel óseo puede no coincidir con la acción supresora sobre la glándula paratiroidea.

En estos casos de discordancia, los niveles de parathormona no reflejarían el grado de actividad metabólica del hueso dado que existirán mínimas diferencias entre los valores observados en este subgrupo de pacientes. Este hecho, unido a limitaciones ya mencionadas, como las dificultades en precisar el grado de participación del aluminio en la lesión ósea, dan pruebas del valor limitado de las técnicas no invasivas en el estudio de la enfermedad ósea de bajo remodelado. Además, si bien las dos formas de presentación del bajo remodelado, osteomalacia y enfermedad ósea adinámica, comparten el hecho de tener una escasa actividad metabólica, el defecto principal en ambas lesiones radica en dos aspectos diferentes; la mineralización en la osteomalacia y la escasa formación de matriz en la enfermedad ósea adinámica, diferencias sólo reconocibles histológicamente.

Tercera aproximación: la biopsia ósea

La biopsia ósea es muy poco conocida entre los nefrólogos y los que no la utilizan suelen ser más conscientes de sus inconvenientes que de sus ven-

tajas. La biopsia ósea sin descalcificar es un procedimiento diagnóstico que se comenzó a utilizar de forma más o menos rutinaria hace más de 20 años en el diagnóstico de las alteraciones metabólicas óseas de la insuficiencia renal crónica, gracias a ella se han realizado importantes progresos en el área de la osteodistrofia renal. Tiene un escaso riesgo para el paciente, como se constata en una extensa serie que incluye más de 9.000 biopsias óseas con sólo un 0,7% de complicaciones, consistentes en dolor y hematomas³⁰. Por poner un ejemplo comparativo con la biopsia renal, con la que el nefrólogo está más familiarizado, esta última tiene una tasa superior de complicaciones³¹, y sin embargo su uso se ha generalizado. Las razones de la escasa utilización de la biopsia ósea son múltiples, además de las referentes a su coste, consumo de tiempo en el laboratorio, y necesidad de tecnología específica —que puede solucionarse con el envío de muestras a centros de referencia—, existen otros problemas de orden práctico debidos a su escasa implantación y que todavía tienen un gran peso y explican parte del panorama actual.

A lo largo de los últimos 20 años los problemas y complicaciones que sufren los pacientes en diálisis han sufrido importantes cambios. Aquellas situaciones que amenazaban seriamente la vida del paciente en diálisis se han ido corrigiendo, las complicaciones se han reducido, la supervivencia del paciente en diálisis se ha prolongado, las posibilidades de recibir un trasplante renal se han incrementado y la rehabilitación y calidad de vida del paciente en diálisis ha cobrado gran interés. Como consecuencia, la presencia de alteraciones osteomusculares, uno de los aspectos menos trascendentes del cortejo urémico hace unos años, ha ido aumentando proporcionalmente su importancia, pasando a ser uno de los principales condicionantes de la rehabilitación y grado de actividad que alcanzan los pacientes en diálisis; con una especial proyección en el tipo de vida que puede llevar el paciente tras la realización de un trasplante renal⁸.

Al mismo tiempo que se han ido sucediendo estos hechos, la biopsia ósea y su interpretación se han ido perfeccionando hasta llegar a ser una herramienta objetiva de gran utilidad en el diagnóstico de la osteodistrofia renal. Todo esto se debería haber traducido en un aumento de la utilización de la misma, sin embargo, la incorporación de la misma en el esquema diagnóstico del nefrólogo todavía no ha alcanzado su punto óptimo. En parte, este desfase se debe a la concepción que el nefrólogo tiene de la osteodistrofia renal.

Es obvio que si se considera la osteodistrofia renal como sinónimo de hiperfunción paratiroidea (con

mayor o menor gravedad), a la que ocasionalmente se le puede añadir algún otro factor (aluminio, diabetes, etc.) y no se pretende discriminar mucho más allá, la biopsia ósea, no es necesaria. Por el contrario, si se considera la osteodistrofia renal como una entidad compleja, con una amplia gama de matices que necesitan ser estudiados para individualizar y optimizar el tratamiento, la necesidad de la biopsia ósea, resulta evidente. En el supuesto que aceptemos la utilidad de la biopsia ósea, todavía queda una importante pregunta por responder. ¿A quién debo biopsiar y qué datos relevantes me aporta la biopsia?

Esta pregunta no puede responderse con una simple receta de aplicación generalizada, se pueden dar normas y criterios generales pero siempre con el ánimo de que estos sean utilizados de forma individualizada. Para responder a esta pregunta con la mayor objetividad, intentando no poner impedimentos subjetivos (basados más en nuestra ignorancia y falta de costumbre, que en los hechos reales), se resume en la [tabla I](#) todas aquellas situaciones en las que una biopsia ósea puede ser de utilidad y conllevar relevantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Como indica la tabla, a esta situación se llega cuando las pruebas complementarias antes mencionadas no aportan evidencias fundamentales.

Disponer de datos objetivos como los que aporta la biopsia ósea nos acerca a la práctica de la medicina basada en la evidencia. Intentar autoconvencerse, con datos menos concretos y poco objetivos de la escasa utilidad de una biopsia ósea nos acerca a la práctica de la medicina basada en deduc-

ciones generalizadas, automatismos, y en definitiva, basada en la subjetividad y no en las evidencias³².

La biopsia ósea nos permite realizar un análisis cuantitativo y cualitativo del tejido óseo. En el análisis cualitativo los parámetros más importantes a valorar son: cantidad de hueso, actividad resorptiva (número y características de los osteoblastos), formación ósea (número, disposición y forma de los osteoblastos), fibrosis paratrabecular, presencia de metales (a través de tinciones histoquímicas) y estudios de la mineralización mediante marcaje con tetraciclinas. Un estudio cualitativo descriptivo incluyendo los aspectos antes mencionados suele ser suficiente para el diagnóstico de rutina y para catalogar la enfermedad ósea. No obstante, si se quieren clasificar con mayor objetividad a las lesiones óseas (fundamentalmente en trabajos de investigación) es necesario valorar estos cambios de forma cuantitativa, mediante parámetros histomorfométricos.

Dentro de los parámetros histomorfométricos, los que tienen especial interés y se relacionan con los parámetros cualitativos antes mencionados, son el volumen óseo, el volumen osteoide, las superficies de erosión y de formación, la superficie trabecular cubierta con depósitos de aluminio, la superficie recubierta por osteoide, la anchura media de los ribetes de osteoide, el volumen de fibrosis y el tiempo medio de retardo de la mineralización ósea. Si bien en histomorfometría se usan criterios diagnósticos con mayor rigor matemático, existe una limitación que radica en el hecho de no existir un consenso en las cifras de normalidad de esos parámetros. Así por ejemplo, no todos los autores consideran el mismo límite para definir el volumen de osteoide normal, los valores que se utilizan pueden llegar a tener oscilaciones tan importantes como del 5 al 15%^{30,32-36}. Esta falta de homogeneidad dificulta la comparación de distintos estudios entre sí, y es la razón fundamental por la que algunos autores prefieren utilizar de rutina aspectos cualitativos más que aspectos cuantitativos³⁸.

Utilizando una combinación de criterios cuantitativos y cualitativos, globalmente podemos resumir los hallazgos de las distintas formas de osteodistrofia renal de la siguiente forma: *enfermedad ósea de alto remodelado*: gran actividad celular que se traduce en incrementos de resorción y de formación ósea. Marcado aumento en el número y tamaño de osteoclastos como así mismo en las lagunas de resorción. Aumento en el número y actividad de osteoblastos con una mayor superficie trabecular cubierta de osteoide. Este último puede tener morfología normal, pero es frecuente que tenga aspecto plexiforme que traduce una rápida y desorganizada formación de colágeno que no da tiempo a la apo-

Tabla I. Situaciones clínicas en las que la realización de una biopsia ósea conlleva importantes implicaciones terapéuticas.

- Hiperparatiroidismo severo con escasa respuesta a metabolitos de la vitamina D.
- Pacientes en tratamiento con metabolitos de la vitamina D con disociación en el descenso de PTH comparado con los niveles de fosfatasa alcalina (total y/o ósea).
- En todo paciente en el que se indique realización de una paratiroidectomía y haya estado en cualquier momento de su evolución sometido a exposición aluminica.
- Antecedentes de toma prolongada de corticoides y baja densidad mineral ósea.
- Diagnóstico bioquímico de enfermedad ósea de bajo remodelado (PTH < 120 pg/l mantenida) e historia de probable exposición aluminica prolongada (oral o a través de las soluciones de diálisis).
- Pacientes con sospecha o diagnóstico de intoxicación aluminica (datos de historia clínica, aluminemias elevadas o test de desferroxamina positivo, etc.).
- Pacientes con síntomas osteomusculares de larga evolución que no tengan un diagnóstico preciso de osteodistrofia renal.
- Sospecha de diagnóstico previo incorrecto.

sición apropiada de las fibrillas. En los casos más avanzados (en general cuando la PTH es superior a 450) se puede observar fibrosis paratrabecular, que en situaciones extremas puede llegar prácticamente a sustituir a la médula ósea. Este hecho, justifica claramente la asociación entre anemia e hiperparatiroidismo secundario grave. Los marcajes con tetraciclinas suelen ser múltiples y dobles. Desde el punto de vista histomorfométrico, los parámetros que mejor definen a la enfermedad ósea de alto remodelado, serían la elevada tasa de formación ósea, el aumento de volumen de osteoide, de fibrosis paratrabecular y de superficie osteoclástica y osteoblástica.

Dentro de la enfermedad ósea de bajo remodelado debemos distinguir dos tipos de hallazgos, los que se observan en la osteomalacia y los que caracterizan a la enfermedad ósea adinámica.

En la osteomalacia hay una disminución de la actividad celular, pero el defecto fundamental radica en la escasísima mineralización del osteoide, motivo por el cual este último se acumula y aumenta la superficie ósea recubierta por osteoide así como la anchura y el número de laminillas de osteoide (más de 5 en cada veta). En la mayoría de estos casos se suele comprobar la presencia de aluminio, ya sea con la técnica más sensible (solucromo de azurina) o con otra técnica menos sensible pero más utilizadas como el aluminón³⁸. Desde el punto de vista histomorfométrico, la osteomalacia aluminica se caracteriza por una disminución de la tasa de formación ósea con retraso muy importante de la mineralización e incremento del volumen de osteoide relativo.

En la enfermedad ósea adinámica, la expresión de la disminución de actividad se traduce fundamentalmente en una reducción del número de osteoblastos y osteoclastos, de superficies recubiertas por osteoide. El espesor del osteoide puede estar disminuido o puede ser normal. Este último hallazgo constituye la diferencia fundamental entre osteomalacia y enfermedad ósea adinámica. En la enfermedad ósea adinámica puede o no existir la presencia de aluminio en las superficies óseas. Los parámetros histomorfométricos que la caracterizan son la disminución de la tasa de formación ósea, el bajo volumen de osteoide relativo y la ausencia de fibrosis. En este caso no existe un defecto específico en la mineralización, pero esta se ve reducida por la falta de formación de matriz ósea. En ambos casos, osteomalacia y enfermedad ósea adinámica, los marcajes con tetraciclina son escasos o nulos, difusos y a diferencia del alto remodelado no son dobles.

Formas mixtas: Como su nombre indica, representan la combinación de la enfermedad ósea de

alto remodelado con una variedad de bajo remodelado, la osteomalacia. En estos casos coexisten signos de gran actividad como el aumento en el número de células, osteoide plexiforme, fibrosis paratrabecular, con otras zonas donde los signos de actividad celular son escasos y se observan bandas anchas de osteoide laminar. En el análisis histomorfométrico se pueden encontrar distintos hallazgos, casi siempre en mayor relación con la enfermedad ósea de alto remodelado, pero con mayor proporción de volumen de osteoide relativo comparado con las formas puras de esta entidad.

Sinopsis de la aportación de los distintos métodos diagnósticos

Si bien sintetizar y simplificar toda esta información puede tener riesgos debidos a la generalización, la [tabla II](#) resume gran parte de la información aportada y matizada en el texto. En un porcentaje elevado de pacientes con marcadores bioquímicos sugestivos de enfermedad ósea de alto remodelado estos suelen ser suficientes para hacer una presunción diagnóstica, e iniciar un tratamiento. Por el contrario, en la enfermedad ósea de bajo remodelado, la utilidad de las técnicas complementarias, especialmente los marcadores bioquímicos, es más limitada y en muchos casos la biopsia ósea es la única herramienta que permite precisar el diagnóstico adecuado. Este hecho adquiere especial relevancia cuando se sospecha la participación del aluminio en la lesión ósea o cuando el paciente va a ser some-

Tabla II. Diagnóstico no invasivo de osteodistrofia renal.

	PTHi < 120 pg/l	PTHi > 450 pg/l
IRC prediálisis	BR*	AR
Hemodiálisis sin vitamina D	BR	AR
Díalisis con vitamina D	BR	**
CAPD/Diabetes	BR	**
Al sérico (repetidos)	< 20 µg/l	> 60 µg/l
Sobrecarga tisular	No	Si
PTHi < 120	BR (enf. adinámica)	BR (inducida por Al)
PTHi > 450	AR	**

IRC: insuficiencia renal crónica.

PTHi: parathormona intacta.

Al: Aluminio.

BR: bajo remodelado.

AR: Alto remodelado.

*Si el paciente no ha recibido tratamiento precoz con metabolitos de la vitamina D.

**Precisa biopsia ósea para valorar respuesta tisular.

tido a una paratiroidectomía. En cualquier caso, la biopsia ósea es el único método diagnóstico que nos va a dar una información precisa sobre el tipo y gravedad de la osteodistrofia renal y sobre la posible participación del aluminio en la génesis de la misma.

TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

En la osteodistrofia renal, al igual que ocurre en muchas otras entidades, resulta difícil separar la prevención del tratamiento, y el mejor tratamiento suele sustentarse en una adecuada prevención. En consecuencia, abordaremos ambos aspectos desde una misma óptica.

Prevención y tratamiento de la enfermedad ósea de alto remodelado

En etapas precoces de la insuficiencia renal (aclaramientos de creatinina entre 40-75 ml/min), el control del fósforo sérico no suele ser un problema y una dieta sin exceso de proteínas (<1.000-1.200 mg/día) suele ser suficiente. Por el contrario, en esta etapa la tendencia al descenso de calcio ya puede ser manifiesta. Detectarla implica recordar que las cifras de normalidad del calcio sérico son amplias y por lo tanto, pacientes con calcios en rango «normal», pero probablemente inferiores a los adecuados, pueden estar alertando sobre una moderada disminución de calcio que difícilmente se va a interpretar como hipocalcemia.

Sin embargo, siempre hay que recordar la relación existente entre calcio iónico y parathormona (fig. 1), para comprender que dentro de estos rangos conside-

rados «normales», ya podemos estar asistiendo a una estimulación permanente de la glándula paratiroidea. El ideal sería mantener la cifra de calcio sérico total en valores cercanos a 10 mg/dl. Para lograrlo puede ser necesaria la utilización de suplementos de calcio o dosis bajas de metabolitos activos de la vitamina D (calcitriol o 1 alfa vitamina D3). Por su papel positivo en la corrección de la acidosis metabólica y en evitar el incremento de fósforo sérico, el suplemento de calcio de elección sería el carbonato de calcio. En esta etapa la utilización de metabolitos activos de la vitamina D es todavía más controvertido.

Cuando la función renal desciende por debajo de 40 ml/min, el déficit de calcitriol se hace evidente analíticamente y estudios recientes sugieren la eficacia en la utilización de metabolitos activos de la vitamina D^{10,39}, teniendo siempre en cuenta la necesidad de mantener el fósforo sérico en cifras normales. Este último aspecto aumenta su importancia a medida que la insuficiencia renal progresa, es entonces cuando se hace necesario la opción de medidas más rigurosas como son una restricción proteica (normocalórica) que permita no sobrepasar los 800-1.000 mg/día de fósforo en la dieta. La utilización de captores de fósforo cuando los niveles séricos de fósforo superan los 6 mg% o cuando el producto calcio-fósforo supera el valor de 65, se hacen necesarios. Sin embargo es importante enfatizar que la administración de los captores de fósforo debe hacerse de forma individualizada, y sólo en aquellas comidas que su contenido de fósforo lo justifique⁴⁰.

Si bien el hidróxido de aluminio es el captor de fósforo más eficaz, debido a su conocida toxicidad es necesario evitar su utilización. El captor de fósforo de elección es el carbonato de calcio, habida cuenta de sus propiedades adicionales en el control de la acidosis metabólica. La dosis de este último va a depender de los niveles de fósforo sérico (el objetivo es mantener un fósforo entre 5-5,5 mg). Cuando para conseguirlo se sobrepasan los 6-8 g/día de carbonato de calcio, la aparición de diarreas e hipercalcemias es frecuente. Otro captor de fósforo que ha mostrado su eficacia es el acetato de calcio, pero éste no tiene ventajas adicionales al carbonato de calcio. En los casos excepcionales en los que se deba administrar hidróxido de aluminio, es importante dar la menor dosis posible y nunca darlo en ayunas ni en combinación con citratos o zumos (cítricos) dado que estos últimos incrementan su absorción. A juzgar por los datos existentes en la literatura, la utilización de hidróxido de aluminio es superior a la que cabría esperar y es necesario reducir aún más su uso⁴⁰⁻⁴².

Si bien en estados precoces de la insuficiencia renal crónica, las dosis necesarias de calcitriol están desti-

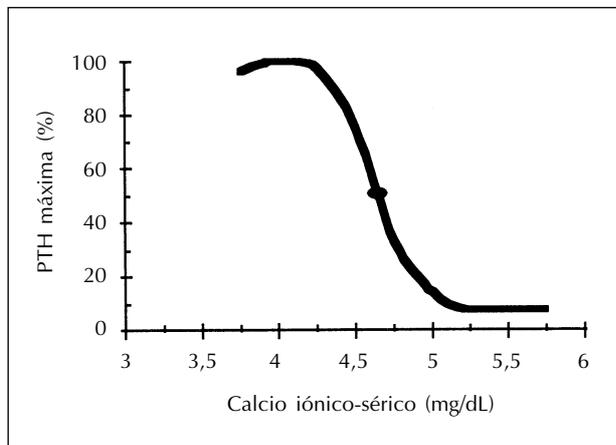


Fig. 1.—Relación calcio iónico y parathormona.

nadas a evitar la progresión del hiperparatiroidismo secundario (reemplazo casi fisiológico del déficit de calcitriol), en el hiperparatiroidismo secundario más avanzado, la dosis debe ser siempre proporcional al grado de severidad del hiperparatiroidismo secundario⁴³. La evidencia actual indica que se obtiene un mayor efecto sobre los receptores del calcitriol de la glándula paratiroidea cuando se consiguen elevaciones no sostenidas de los niveles de calcitriol (picos)⁴⁴. Estos picos se pueden alcanzar administrando el calcitriol de forma intravenosa o en bolos orales (calcitriol o 1 alfa hidroxí vitamina D3). Habitualmente se necesita una dosis mayor de metabolitos de la vitamina D por vía oral que por vía intravenosa para obtener el mismo efecto. Las mayores limitaciones para obtener respuesta al tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D son la hiperfosforemia y el excesivo aumento de la glándula paratiroidea, con gran frecuencia debido al crecimiento nodular de la misma⁴⁵. Existe una correlación negativa entre la concentración de receptores de calcitriol y el tamaño glandular y a su vez entre esta última y la capacidad de respuesta a los metabolitos activos de la vitamina D.

El control médico del hiperparatiroidismo secundario muy evolucionado es difícil, y es importante administrar la dosis adecuada de metabolitos activos de la vitamina D cuando la glándula es sensible al tratamiento y el tamaño glandular todavía reversible. Es también necesario definir sin demora la respuesta a los metabolitos de la vitamina D, para ello ya tenemos criterios objetivos. Un escaso descenso de los niveles de PTH, habitualmente inferior al 20-30% en un período de 10-12 semanas de tratamiento con dosis adecuadas de metabolitos de la vitamina D, pueden considerarse una muy escasa respuesta y hacen necesario replantearse individualmente el tratamiento y considerar la ablación parcial y/o total de la glándula⁴³.

Prevención y tratamiento de la enfermedad ósea de bajo remodelado

En la prevención y tratamiento de la enfermedad ósea de bajo remodelado es necesario recordar que en el momento actual existen dos formas de presentación de la misma: la enfermedad ósea de bajo remodelado inducida por aluminio y la enfermedad ósea de bajo remodelado no inducida por aluminio. Esta simple clasificación resulta de gran ayuda en el manejo cotidiano del paciente⁷.

Por definición, ambas formas de bajo remodelado se acompañan de niveles inadecuadamente bajos de parathormona a los que se llega por múltiples y diferentes causas. En consecuencia, el denominador

común en la prevención y tratamiento es evitar una supresión excesiva o innecesaria de la función paratiroidea. En la práctica diaria esto se reduce a evitar un aporte excesivo de calcio, ya sea por vía oral o a través del dializado, y a la utilización cuidadosa, individualizada y controlada de los metabolitos activos de la vitamina D. Además, estos cuidados tienen especial relevancia en los pacientes que están en diálisis peritoneal continua ambulatoria, en diabéticos por su predisposición al hipoparatiroidismo relativo^{46,47}, y en los pacientes añosos. En los diabéticos, un mejor control metabólico de su enfermedad parece tener un efecto beneficioso sobre la función paratiroidea⁷.

De todos los aspectos antes mencionados, el que tal vez haya cambiado más bruscamente en los últimos años sea la concentración de calcio utilizado en las soluciones de diálisis. Un estudio español reciente⁶ y un análisis pormenorizado del mismo sobre este particular, revela que en pocos años hemos modificado de un modo importante la concentración de calcio en los baños de diálisis, pero, la adopción de otras medidas complementarias no ha seguido a estos cambios de forma paralela con el consecuente estímulo o supresión innecesaria de la función paratiroidea⁴⁸.

Si el aluminio está implicado en la génesis del bajo remodelado o si se sospecha su participación, además de la adopción de todas las medidas antes mencionadas es necesario prevenir la exposición al aluminio y aumentar su movilización. Intentar técnicas eficaces de remoción de aluminio durante la diálisis sin antes asegurarse que se han suprimido todas las fuentes de exposición es un error frecuente que limita la efectividad del tratamiento. La movilidad del aluminio en diálisis es siempre escasa y difícil (del orden de microgramos por sesión de diálisis), por el contrario, la incorporación de aluminio es relativamente fácil y puede neutralizar nuestro intento de hacer un balance negativo de aluminio en el paciente. La mejor garantía para que esto no ocurra es mantener la concentración final de la solución de diálisis por debajo de 2 µg/l y no utilizar hidróxido de aluminio^{49,50}.

Cubiertos los requisitos previos de prevención, se pueden dar pasos destinados a aumentar la eliminación de aluminio. Las membranas de alta permeabilidad movilizan aluminio con mayor eficiencia que las de menor permeabilidad. Un efecto beneficioso adicional se puede obtener aumentando el porcentaje y la concentración absoluta de aluminio ultrafiltrable mediante la utilización de desferroxamina. En los últimos cinco años la dosis más utilizada ha sido de 5 mg/kg/semana⁵¹. Sin embargo, dos estudios recientes^{52,53} indican que dosis tan bajas como 0,5 mg/kg/semana pueden ser eficaces y reducen la

posible toxicidad de este fármaco. Si se quiere evitar la hiperalbuminemia interdialisis (en ocasiones responsables del agravamiento de los síntomas), se puede administrar la desferroxamina al comienzo en lugar de al final de la diálisis, como suele ser la práctica habitual⁵⁴.

En resumen, y volviendo a los conceptos vertidos al comienzo de esta revisión, en los últimos años, especialmente en el último quinquenio, se han aportado datos objetivos de gran trascendencia sobre la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la osteodistrofia renal que permiten un manejo más objetivo de esta entidad. En muchos casos la propia inercia hace que estos cambios se traduzcan muy lentamente en medidas concretas, pero se debe hacer un esfuerzo para agilizar esta correa de transmisión teniendo un especial cuidado en seleccionar dentro de este gran cúmulo de información, lo que son posibilidades, hipótesis u opiniones concretas de algunos autores de aquellas publicaciones con datos objetivos y contrastados que garantizan un mayor éxito y seguridad en el manejo cotidiano del paciente con osteodistrofia renal.

Agradecimientos

Los estudios sobre osteodistrofia renal han recibido a lo largo de los últimos 5 años apoyo del Fondo de Investigaciones Sanitarias y de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo.

BIBLIOGRAFIA

1. Liu SH, Chu Hi: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dehydrotachysterol (AT 10) and iron. *Medicine* 22: 103-161, 1943.
2. Cannata JB: Osteodistrofia renal. En: Pascual E, Rodríguez-Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino J (eds). *Tratado de Reumatología*, Barcelona, 2011-2031, 1998.
3. Cannata JB, Gómez Alonso C, Grosso S, Altadill A, Díaz López B: Osteodistrofia renal. Clasificación y concepto actual. *Nefrología* 15 (S1): 20-24, 1995.
4. Rodríguez M, Cannata JB: Osteodistrofia renal. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido JE, Lamas S (eds.). *Nefrología Clínica*. Editorial Panamericana, 579-585, 1997.
5. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: *Medicina basada en la evidencia. Como ejercer y enseñar la MBE*. Churchill Livingstone, Madrid, 1997.
6. Díaz Corte C, Naves ML, Gómez C, Barreto S, Cannata JB: Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicentre enquiry. *Nephrol Dial Transplant* 13 (S3): 51-56, 1998.
7. Cannata JB: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 54, 1998 (in press).
8. Massari P: Nephrology Forum: Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 52: 1412-1421, 1997.
9. Slatopolsky E, Martín KJ: Hormona paratiroidea. Metabolismo normal y en la insuficiencia renal crónica. En: Llach F, Valderrábano F (ed.). *Insuficiencia renal crónica*. Diálisis y trasplante. 1.ª edición. Madrid, Norma 179-201, 1990.
10. Hamdy NAT, Kanis JA, Beneton MNC, Brown CB, Juttman JR, Jordans JGM, Josse S, Meyrier A, Lins RL, Fairey IT: Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *Br Med J* 310: 358-363, 1995.
11. 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.
12. Drüeke R: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 48: 259-272, 1995.
13. Torres A, Glez-Posada JM y cols.: Comparison of histomorphometry and computed tomography of the spine in quantitating osteodystrophy. *Nephron* 44: 282-287, 1986.
14. Torres A, Machado M, Concepción MT, Martín N, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez AP, De Broe E, Glez-Posada JM, Hernández A, Salido E: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after transplantation. *Kidney Int* 50: 1726-1733, 1996.
15. Torregrosa J, Campistol J, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Martínez de Osaba M, Oppenheimer F: Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 27: 2224-2225, 1995.
16. Torres A, Hernández A, Concepción MT, Salido E: Regulación de la producción y liberación de parathormona en la insuficiencia renal crónica. De la biología molecular a la clínica. *Nefrología* 15 (S1): 31-35, 1995.
17. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Felsenfeld AJ, Rodríguez M y cols.: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
18. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, D'Amour P: A non (1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 44 (S4): 805-809, 1998.
19. Coen G, Mazzaferro S: Bone metabolism and its assessment in renal failure. *Nephron* 67: 383-401, 1994.
20. 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.
21. Barreto S, Cannata JB: Enfermedad ósea adinámica. *Rev Enf Metabol Oseas* 5: 111-114, 1996.
22. Chaves MS, Acosta MA, Prudkin SE y cols.: Total withdrawal of Al: A shift in the meaning of base-line and post DFO values. (Abstract) Book XIII Int Congress Nephrol, Madrid 476, 1995.
23. Cannata JB: Utilidad de la desferroxamina en el diagnóstico y en el tratamiento de la intoxicación aluminica. *Nefrología* 12: 295-301, 1992.
24. D'Haese PC, Clement JP, Elseviers MM y cols.: Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 5: 45-53, 1990.
25. De Broe ME, D'Haese PC, Couttenye MM, Van Landeghem GF, Lamberts LV: New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8 (S1): 47-50, 1993.
26. Ambrosini P: Intoxicación aluminica. Métodos diagnósticos. *Nefrología* 13 (S3): 83-88, 1993.
27. Cannata JB, Fernández-Martín JL, Díaz López JB y cols.: Influence of iron status in the response to the desferroxamine test. *J Am Soc Nephrol* 7: 135-139, 1996.
28. Torres A, Lorenzo V, Cannata JB: En: Lorenzo V, Hernández D, Ayus JC (eds). *Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal*. Editorial Harcourt Brace, 594-62, 1997.

OSTEODISTROFIA RENAL: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

29. Goodman WG, Ramírez JA, Belin TR y cols.: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46: 1160-1166, 1994.
30. Rao DS: Practical approach to bone biopsy. En: Recker (ed.). *bone histomorphometry: techniques and interpretation*. Boca Ratón. CRC Press 3-11, 1983.
31. Arias M: Técnicas e indicaciones de la biopsia renal. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido JE, Lamas S (eds.). *Nefrología clínica*. Editorial Panamericana 1997.
32. Douthat W, Acuña G, Menéndez Rodríguez P, Cannata JB: Hechos y controversias en el diagnóstico de certeza de la osteodistrofia renal. Papel de la biopsia ósea. *Rev Port Nefrol Hipert* 7: 9-19, 1993.
33. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Keveney JJ, Pederson JA, Medlock TR: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 29 (S18): S74-S79, 1986.
34. Hercz G, Pei Y, Greenwood C y cols.: Aplastic osteodystrophy without aluminium: the role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 44: 860-866, 1993.
35. Hernández D, Concepción MT, Lorenzo V y cols.: Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 517-523, 1994.
36. Salusky IB, Ramírez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre GV, Goodman WG: Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 45: 253-258, 1994.
37. 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 (S3): S111, 1996.
38. Fernández-Martín JL, Menéndez P, Acuña G, Canteros A, Gómez C, Cannata JB: Staining of bone aluminium: comparison between aluminon and solochrome azurine and their correlation with bone aluminium content. *Nephrol Dial Transplant* 11: S80-S85, 1996.
39. Nordal KP, Dahl E, Halse J, Attramadal A, Flatmark A: Long-term low-dose calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure: can it prevent hyperparathyroid bone disease? *Nephrol Dial Transplant* 10: 203-206, 1995.
40. Cannata JB, Suárez C, Rodríguez-Suárez C, Cuesta V, Sanz-Medel A, Peral V, Herrera J: Assessing the benefit of changing aluminium hydroxide schedule on anaemia and serum phosphorus control. *Proc EDTA* 21: 410-414, 1984.
41. Humpfner A, Hummel S, Schultz W: Diagnosis and therapeutic approaches to aluminium overload in dialysed patients-representative study by questionnaire in West German Dialysis units in 1989-1990. *Nephrol Dial Transplant* 8 (S1): 51-54, 1993.
42. Grosso S, Fernández-Martín JL, Gómez C, Barreto S, Díaz-Corte C, Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica en España. Encuesta multicéntrica. *Nefrología* 16: 158-166, 1996.
43. Cannata JB: Indicaciones y limitaciones del calcitriol intravenoso. *Nefrología* 14: 307-311, 1995.
44. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Intermittent versus continuous administration of 1,25 dihydroxyvitamin D, in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44: 1259-1265, 1993.
45. Druke T: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 48: 259-272, 1995.
46. Jara A, Boyer J, Felsenfeld AJ: Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int* 47: 1746-1751, 1995.
47. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E: Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 37: 1522-1527, 1990.
48. Díaz Corte C, Naves ML, Rodríguez A, Gómez C, Fernández-Martín JL, Cannata JB: ¿Estamos usando la concentración adecuada de calcio en el baño de diálisis? *Nefrología* 13 (abstract) 1998 (en prensa).
49. Cannata JB: Aluminium-induced toxicity in patients. Role of water and other sources on its pathogenesis. In water treatment monografía. Lopot F. Ed by EDTNA- ERCA. Pitman. London. Chap 3: 50-64, 1988.
50. Fernández-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz Corte C, Cannata JB: prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant* 13 (S3): 78-81, 1998.
51. De Boe M, D'Haese P, Couttenye M, Van Landeghem G, Lamberts L: New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1 (Suppl. 1): 47-50, 1993.
52. Canteros A, Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Gago E, Fernández-Merayo C, Cannata JB: Ultrafiltrable aluminium after verylow doses of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1538-1542, 1998.
53. Jorge C, Gil C, Possante M, Catarino MC, Cruz A, Andrade R, Teixeira R, Santos N, Ferreira A: Use of deferoxamine «microdose» to chelate aluminium in hemodialysis patients. *Rev Port Nefrol* (abstract) 1998.
54. Douthat W, Acuña G, Fernández-Martín JL, Mouzo R, Cannata JB: Treatment of aluminium intoxication: a new scheme for desferrioxamine administration. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1431-1432, 1994.