



## VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005

### Biopsia ósea en enfermedades metabólicas. Trocar de Bordier vs Aguja de Jamshidi: Estudio morfométrico comparativo

Javier ESQUIVIAS\*, Rafael APORTA\*\*, Juan BRAVO\*\*\*

\* Hospital Clínico San Cecilio-GRANADA ESPAÑA

\*\* Centro de Transfusión Sanguínea Regional de Cadiz ESPAÑA

\*\*\* Hospital Virgen de las Nieves-GRANADA ESPAÑA

#### Resumen

La biopsia ósea se considera el patrón oro para el diagnóstico de la osteodistrofia renal (ODR) y de otras enfermedades metabólicas.

Nos preguntamos si es más o menos ventajoso utilizar el trocar de Bordier en lugar de la aguja de Jamshidi. Por otra parte se aplica un método semiautomático mediante análisis de imagen para realizar estudio morfométrico.

#### OBJETIVOS:

1º) Comprobar los resultados de la biopsia obtenida por el trocar de Bordier frente a la obtenida con la aguja de Jamshidi.

2º) Aplicación de un método semiautomático para el estudio morfométrico, desarrollado ex profeso, que consume menos tiempo.

#### MATERIAL Y MÉTODO:

Los cilindros óseos proceden, por una parte, de cadáveres mediante el trocar de Bordier y la aguja de Jamshidi, obteniéndose muestras de cada pala ilíaca con ambos. Las biopsias han sido procesadas mediante deshidratación en alcohol e inclusión en metilmetacrilato. Se han efectuado cortes con un microtomo Reichert

Se ha aplicado análisis de imagen usando el software Visilog (R), para obtener parámetros morfométricos.

Para calcular la cantidad de tejido susceptible de estudio histológico se visualizaron cortes de cilindros óseos procedentes de cadáver, obteniéndose imágenes digitalizadas de cada una de las biopsias completas de las que se obtuvieron resultados de superficie trabecular, superficie cortical, longitud y anchura.

Para el estudio de los parámetros morfométricos se ha usado un método ideado ex profeso con Visilog y con Visual Basic. Se ha realizado una macro con Visilog para la segmentación de Volumen Trabecular (VT), Volumen de osteoide (VOS), anchura de osteoide (WOS) y Volumen de fibrosis (Vfib). Se ha confeccionado un programa en Visual Basic, que procesa los datos obtenidos por Visilog, aplicando fórmulas matemáticas a los valores que suministra Visilog, basadas en cálculo geométrico.

### RESULTADOS:

Se han practicado biopsias a 25 cadáveres de los que se han obtenido un total de 72 muestras

No han sido válidas para estudio morfométrico 6 de las 25 biopsias obtenidas con el trocar de Bordier, (24%) , y 5 de las 47 obtenidas con la aguja de Jamshidi, (10,6%).

No hubo diferencias significativas entre los valores medios de los parámetros histomorfométricos entre las biopsias obtenidas con el trocar de Bordier y la aguja de Jamshidi, tanto de la cresta iliaca derecha como de la izquierda. Los coeficientes de correlación fueron altos y con significación estadística, menos los de la anchura del ribete de osteoide (WOS). Al comparar todos los valores (VT, VOS y WOS) obtenidos en las biopsias de Bordier por un lado y todas las de Jamshidi por otro, sin tener en cuenta si procedían de la cresta derecha o izquierda, se observa una alta correlación y las medias no muestran diferencia estadísticamente significativa.

En 31 casos se ha calculado el VT de forma interactiva, siendo el índice de correlación con el método actual de 0,75 ( $p=0,000$ ).

### DISCUSIÓN:

La superficie de hueso trabecular+hueso medular disponible para estudio a partir de la aguja de Jamshidi y del trocar de Bordier es prácticamente la misma

Si se comparan en conjunto las biopsias obtenidas con el trocar de Bordier y las obtenidas con la aguja de Jamshidi, se aprecia que existe una buena correlación entre ellas, con significación estadística.

Todo ello nos lleva a considerar que es aconsejable y suficiente, en nuestro medio, hacer uso de la aguja de Jamshidi en lugar del trocar de Bordier

1º) La aguja de Jamshidi provoca menor morbilidad

2º) En la presente serie se ha obtenido con ella una superficie ósea útil para estudio muy similar a la obtenida con el trocar de Bordier.

3º) En base a nuestros resultados y de acuerdo con otros, sería aconsejable obtener dos muestras (una de cresta iliaca anterior obtenida de forma horizontal, y otra contralateral y vertical).

### CONCLUSIONES:

1º) La utilización de la aguja de Jamshidi para el estudio del hueso metabólico es recomendable (2 biopsias)

2º) El método morfométrico semiautomático confeccionado ofrece resultados válidos y ahorra el 80% del tiempo

### **Introducción**

La biopsia ósea se considera el patrón oro para el diagnóstico de Osteodistrofia renal (ODR)<sup>1,2,3</sup> y de otras enfermedades metabólicas.

Se ha entablado discusión acerca de cuál es el método de biopsia que proporcione un máximo de información con un mínimo de agresividad.

Se invoca por distintos autores, que la biopsia ha de tomarse con el trocar de Bordier<sup>4</sup>. El inconveniente que presenta es la mayor morbilidad<sup>4</sup> y la necesidad, en ocasiones, de sedar al enfermo, frente a la aguja de Jamshidi. La obtención de la biopsia por esta última es fácil y apenas provoca molestias al paciente, pero puede ser insuficiente para el estudio de parámetros morfométricos

dinámicos <sup>5</sup>.

Aunque la valoración diagnóstica del hueso y médula ósea por un histopatólogo experto es esencial con o sin la información adicional suministrada por la histomorfometría<sup>2</sup>, el estudio morfométrico de las mismas permite obtener parámetros objetivables y que sirven para la clasificación de las ODR <sup>3,6</sup>. El problema más importante para la práctica de la morfometría es la gran cantidad de tiempo y de recursos que consume, siendo utilizada principalmente en investigación<sup>6</sup>. Por ello existen intentos de buscar métodos que permitan efectuar el análisis morfométrico de forma lo más automatizada posible, ya que la evaluación cuantitativa de los parámetros se realiza mejor usando métodos computerizados<sup>2</sup>.

Normalmente se usan métodos interactivos o semimanuales. Con la tecnología del análisis de imagen se han desarrollado algunos métodos intentando la automatización<sup>6,7,8</sup>.

Nos preguntamos si es más o menos ventajoso utilizar el trocar de Bordier en lugar de la aguja de Jamshidi. Por otra parte quisimos aplicar un método semiautomático mediante análisis de imagen para realizar estudio morfométrico.

#### OBJETIVOS:

- 1º) Comprobar la calidad de la biopsia obtenida por el trocar de Bordier frente a la obtenida con la aguja de Jamshidi.
- 2º) Aplicación y validación de un método semiautomático para el estudio morfométrico, desarrollado por nosotros, que consume menos tiempo.
- 3º) Establecer parámetros morfométricos de normalidad y patológicos a partir de los resultados obtenidos con este método.

Para ello

- 1º) Se obtendrán biopsias de cadáver así como de enfermos con diagnóstico de ODR.
- 2º) En las muestras obtenidas de cadáver se pretende medir la superficie susceptible de estudio de las biopsias de Bordier y de Jamshidi para compararlas (Figura 1).
- 3º) Se compararán los resultados obtenidos por el método de análisis de imagen para morfometría, para cada tipo de biopsia y se establecerá correlación entre una muestra de biopsias medidas de forma interactiva con las medidas de esas mismas biopsias por el método semiautomático.
- 4º) Se cruzarán los resultados morfométricos con los diagnósticos y extraerán los resultados significativos.

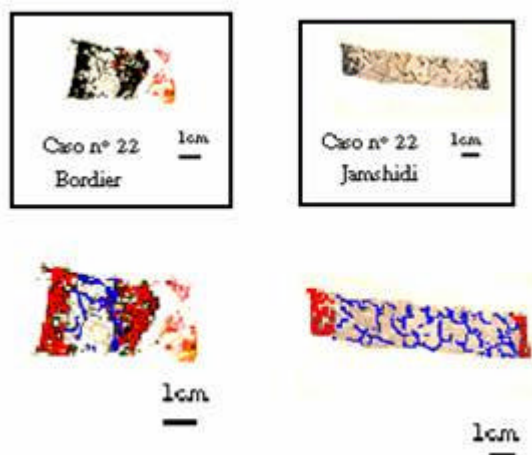


Figura1 - Cilindros obtenidos con el trocar de Bordier y con aguja de Jamshidi y tratamiento de los mismos mediante digitalización de la imagen.

## Material y Métodos

Los cilindros óseos proceden, por una parte, de cadáveres. Se ha obtenido una muestra de cada pala iliaca mediante el trocar de Bordier y otra con aguja de Jamshidi. Por otro lado, se han estudiado biopsias realizadas a enfermos, la mayoría de ODR, con aguja de Jamshidi.

Todas las biopsias han sido procesadas mediante deshidratación en alcohol e inclusión en metilmetacrilato. Se han efectuado cortes con un microtomo motorizado Leica JUNG RM 2055 y se han estudiado tras teñirlos con los métodos de H-E, Tricrómico y Von-Kossa.

Se ha aplicado análisis de imagen usando el software Visilog®, para obtener parámetros morfométricos.

Para calcular la cantidad de tejido susceptible de estudio histológico, según se trate del trocar de Bordier o de la aguja de Jamshidi, se visualizaron cortes de cilindros óseos procedentes de cadáver, teñidos con tricrómico, con una lupa Leitz WILD TYP 376788 Plan 1x, obteniéndose imágenes de cada una de las biopsias completas. Las imágenes se capturaron con una cámara CCD Sony, adaptada a una tarjeta digitalizadora. Las imágenes digitalizadas se binarizaron y de forma interactiva se obtuvieron resultados de superficie trabecular, superficie cortical, longitud y anchura (Figura 2).

Para el estudio de los parámetros morfométricos se ha usado un método ideado ex profeso por dos de nosotros (JE y RA), con Visilog y con Visual Basic. Se ha realizado una macro con Visilog para la segmentación de Volumen Trabecular (VT), Volumen de osteoide (VOS), anchura de osteoide (WOS) y Volumen de fibrosis (Vfib). Se ha confeccionado un programa en Visual Basic, que procesa los datos obtenidos por Visilog, aplicando fórmulas matemáticas a los valores que suministra Visilog, basadas en cálculo geométrico.

Todos los parámetros obtenidos se incorporaron a una base de datos, y fueron explotados mediante el paquete SPSS. (Figura 3)

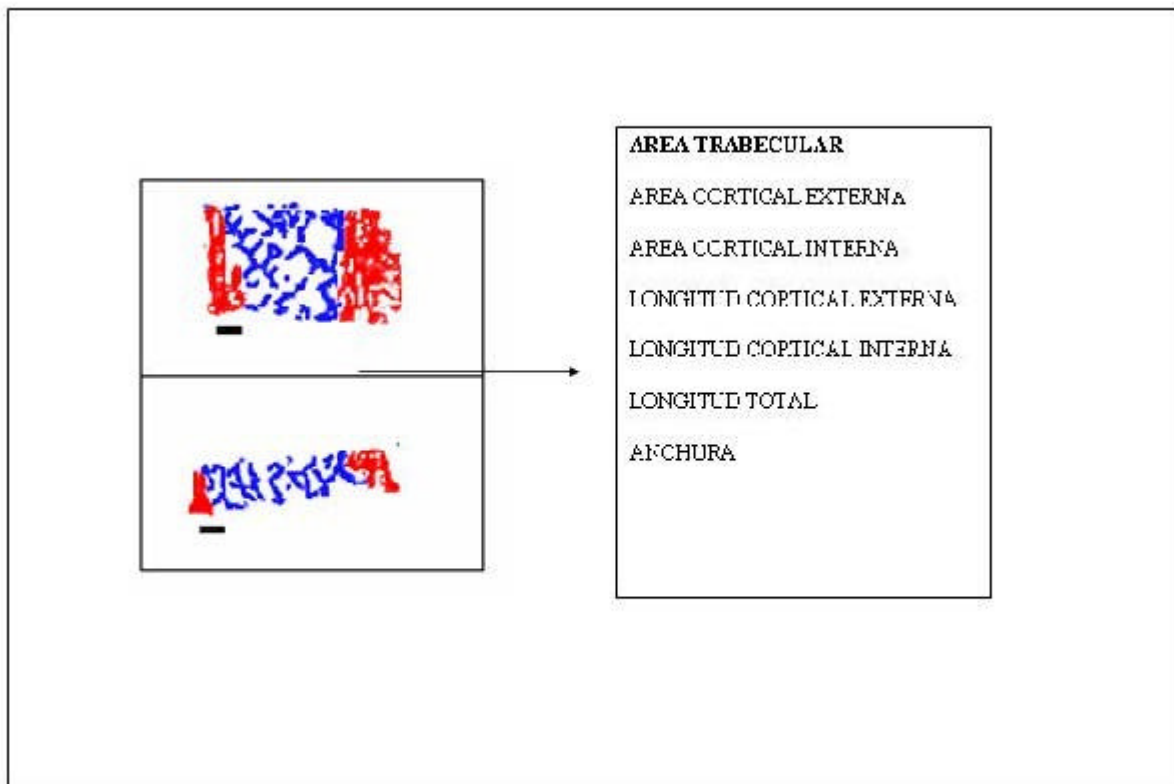


Figura 2: Se obtienen los valores de superficie de: TRABECULAS, CORTICAL EXTERNA, CORTICAL INTERNA y de longitud de : CORTICAL EXTERNA, CORTICAL INTERNA y LONGITUD TOTAL y LONGITUD TRANSVERSAL.

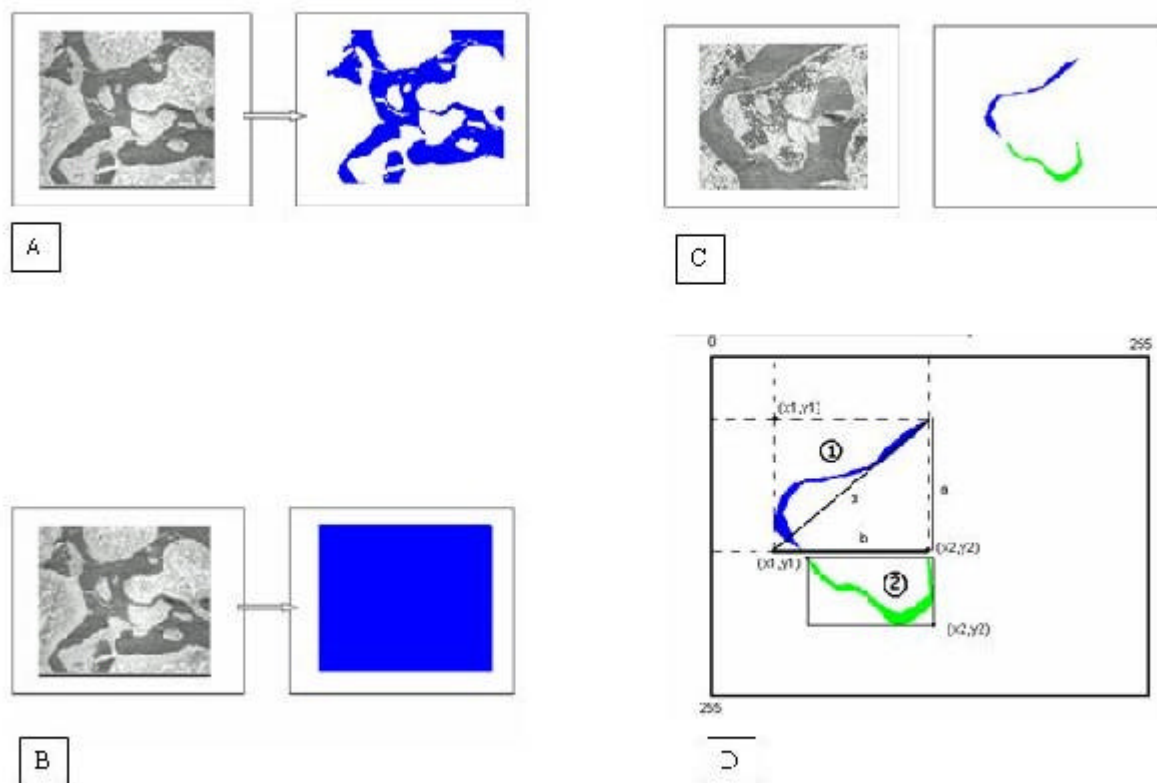


Figura 3 A) Segmentación de las trabéculas mediante la función threshold, por niveles de gris. B) El AT+AM (AREA TRABECULAR + AREA MEDULAR) equivale al nº de pixels que tiene la pantalla C) Para segmentar el osteoide, se delimitaba éste en la imagen en gris, tras lo cual se binariza, seleccionándose los ribetes. D) Para obtener los parámetros de interés del osteoide se ideó un procedimiento matemático a partir de los puntos suministrados por Visilog. En la imagen se ha trazado la distancia "d" equivalente a la longitud del osteoide, así como coordenadas y otras distancias de interés para calcular "d". Para la Fibrosis se procedió de manera similar.

## Resultados

### MUESTRAS PROCEDENTES DE CADÁVERES:

Se han practicado biopsias a 25 cadáveres.

Las biopsias correspondieron a 16 hombres y 9 mujeres. La distribución se refleja en la tabla 1.

	H	M	
De 11-20 años	3	3	6
De 21-30 "	7	1	8
De 31-40 "	2	1	3
De 41-50 "	3	3	6
De 51-60 "	1	1	2
TOTAL	16	9	25

TABLA 1: DISTRIBUCION POR EDADES

De los 25 cadáveres se han obtenido un total de 72 muestras .

En la tabla 2 y en las figuras 4 y 5 quedan expuestas las medidas de longitud, anchura y áreas obtenidas

	BORDIER	JAMSHIDI
Superficie media *	36,05	27,57
Longitud media **	6,37	9,92
Anchura media **	5,66	2,78
Espesor medio de ambas corticales**	3,19	3,15
Superficie media de corticales*	16,44	6,45
Superficie media sin corticales*	22,88	22,7

TABLA 2: Medidas de superficie y longitud en las biopsias obtenidas por sendos procedimientos. (\*:en mm<sup>2</sup>; \*\*: en mm.)

### CALIDAD DE LAS BIOPSIAS:

Se han desechado 11 biopsias , debido a que la mayor parte de la superficie correspondía a cortical, o por estar sesgadas, o por mostrar las trabéculas deterioradas al corte.

Por tanto, el número de biopsias que se someten a examen son 19 obtenidas con el trocar de Bordier (10 de cresta iliaca drcha y 9 de cresta iliaca izqda.) y 42 obtenidas con la aguja de Jamshidi (23 de cresta iliaca drcha y 19 de la izqda.)

Esto significa que no han sido válidas para estudio morfométrico 6 de las 25 biopsias obtenidas con el trocar de Bordier, (24%) , y 5 de las 47 obtenidas con la aguja de Jamshidi, (10,6%).

### PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS.CORRELACIÓN:

No hubo diferencias significativas entre los valores medios de los parámetros histomorfométricos entre las biopsias obtenidas con el trocar de Bordier y la aguja de Jamshidi, tanto de la cresta iliaca derecha como de la izquierda, salvo el VT del lado derecho, que sí muestra valores mayores con el trocar de Bordier y la diferencia tiene significación estadística. Los coeficientes de correlación fueron altos y con significación estadística, menos los de la anchura del ribete de osteoide (WOS) (Tabla 3).

	Nº	BORDIER (ESM)	JAMSHIDI	p	Coefficiente correlacion
VT drcho.	7	25,37 (2,89)	19,48 (2,8)	0,01	0,80 (p=0,029)
VT izqdo.	8	24,15 (1,8)	22,24 (2,0)	0,06	0,90 (p=0,002)
VOS drcho.	7	16 (7,1)	21,7 (13)	0,47	0,92 (p=0,002)
VOS izqdo.	6	17,2 (10,3)	7,9 (5)	0,18	0,92 (p=0,009)
WOS drcho.	7	9,2 (2,2)	9,08 (2,2)	0,91	0,65 (p=0,108)
WOS izqdo.	7	13,39 (2,4)	10,6 (1,8)	0,28	0,45 (p=0,302)

Tabla 3: Resultados histomorfométricos de biopsias obtenidas con trocar de Bordier y aguja deJamshidi, de cresta iliaca derecha e izquierda. (t-test de Student para comparación de medias y Coeficientes de correlación). (ESM: error standard de la media).

Al comparar todas las biopsias de Bordier por un lado y todas las de Jamshidi por otro, sin tener en cuenta si procedían de la cresta derecha o izquierda, se observa una alta correlación y las medias no son diferentes con significación estadística (Tabla 4).

	Nº	BORDIER (ESM)	JAMSHIDI (ESM)	p	Coefficiente de correlación
VT	10	25,03 (1,8)	21,89 (2)	0,06	0,72 (p=0,17)
VOS	7	16,42 (6,2)	20,9 (8,5)	0,34	0,86 (p=0,003)
WOS	10	11,7 (2,17)	10,4 (1,6)	0,35	0,77 (p=0,009)

Tabla 4: Comparación de parámetros histomorfométricos de biopsias obtenidas por el trocar de Bordier y aguja de Jamshidi. (t-test de Student para comparación de medias y Coeficientes de correlación). (ESM: error standard de la media).

P: valor de p con la t de Student para muestras apareadas

### PARÁMETROS EN INDIVIDUOS NORMALES:

La media de VT, VOS y WOS de las biopsias obtenidas con aguja de Jamshidi, que se consideran válidas se expresan en la tabla 5, en donde también se exponen los resultados del trocar de Bordier.

Se han excluido aquellas biopsias cuyo VOS sea mayor de la media de VOS + una desv. standard ( casos 8,9 y 10).

	Media	Desv.Standard	Minimo	Máximo	Nº de casos
VOS J	7,36	5,69	0,10	20	20
VOS B	13,32	12,36	2,35	39	9
WOS J	8,63	3,57	0,01	14,30	20
WOS B	12,51	8,93	0,01	32,79	10
VT J	19,05	5,04	9,74	27,30	19
VT B	25,62	5,77	15,33	34,65	11

Tabla 5: Valores medios de Volumen OSTEOIDE (vos), Anchura De ribetes de osteoide (WOS) y Volument trabecular (VT) , en biopsias obtenidas con trocar de Bordier (B) y aguja de Jamshidi (J).

#### VALORES EN LAS BIOPSIAS DE ENFERMEDAD OSEA METABOLICA:

Los 40 casos se sistribuyen según los diagnósticos, correspondiendo 35 a O.D.R., 3 a Osteoporosis, una biopsia valorada como normal y otra de Hiperparatiroidismo (HPT) primario.

En la Tabla nº 6 aparecen los valores de VT, VOS, WOS y Vfib de los distintos diagnósticos. Se adjuntan a la tabla los valores procedentes de los cilindros obtenidos con aguja de Jamshidi a cadáveres. Existe diferencia de medias con significación estadística entre el VOS y el Vfib, entre los diagnósticos de enfermedad ósea metabólica y los sujetos normales.

Tabla 6: Valores de VT, VOS, WOS y Vfib de los cilindros óseos obtenidos con aguja de Jamshidi. Se aplica la t de Student entre la media del grupo de CADÁVERES y cada uno de los otros grupos diagnósticos.

DIAGNOSTICOS	VT (DS)	VOS (DS)	WOS (DS)	Vfib (DS)	Nº
1:CADÁVERES	19,7 ( 5,7)	0,09 (0,1)	9,02 (3,9)	0,00	21
2:OSTEOPOROSIS	11,5 (4,3)	0,09 (0,1)	11,34 (8,9)	1,2 (1,7)	3
4:ODR ALTO REMODELADO (LEVE)	16,2 (5,5)	0,28 (0,34)	11,3 (5,04)	2,37 (3,9)	21
5:ODR ALTO REMODELADO (GRAVE)	21,5 (7,66)	0,58 (0,43)	12,6 (3,5)	16,8 (17,4)	10
7:ODR BAJO REMODELADO (ADINAMIA)	15,7 (7,24)	0,05 (0,02)	7,08 (1,7)	0,18 (0,08)	3
8:ODR MIXTA	16,10	0,44	13,7	0,17	1
9: NORMAL	19,5	0,02	5,7	1,5	1
10: HPT 1º	24,7	0,01	4,6	3,9	1
TOTAL					61

La aplicación de la t de Student a la comparación de medias entre los parámetros de los enfermos catalogados de ODR DE ALTO REMODELADO (LEVE) Y (GRAVE) pone de manifiesto que el único parámetro morfométrico que expresa medias diferentes con significación estadística, es la fibrosis (Tabla 7).

Tabla 7: Comparación de medias para las variables VT, VOS, WOS y Vfib, entre los diagnósticos de ODR DE ALTO REMODELADO, LEVE Y GRAVE. T-test para muestras independientes. Valores de p

VT	0,68
VOS	0,63
WOS	0,51
Vfib	0,000

#### COMPARACION CON LOS DATOS OBTENIDOS POR METODO INTERACTIVO:

En 31 casos se ha calculado el VT de forma interactiva, siendo el índice de correlación con el método actual de 0,75 (p=0,000). En 4 casos (37,39,46 y 52) se ha calculado el VOS de forma interactiva, siendo el coeficiente de correlación 0,73,



aunque no muestra significación estadística por el número limitado de casos.

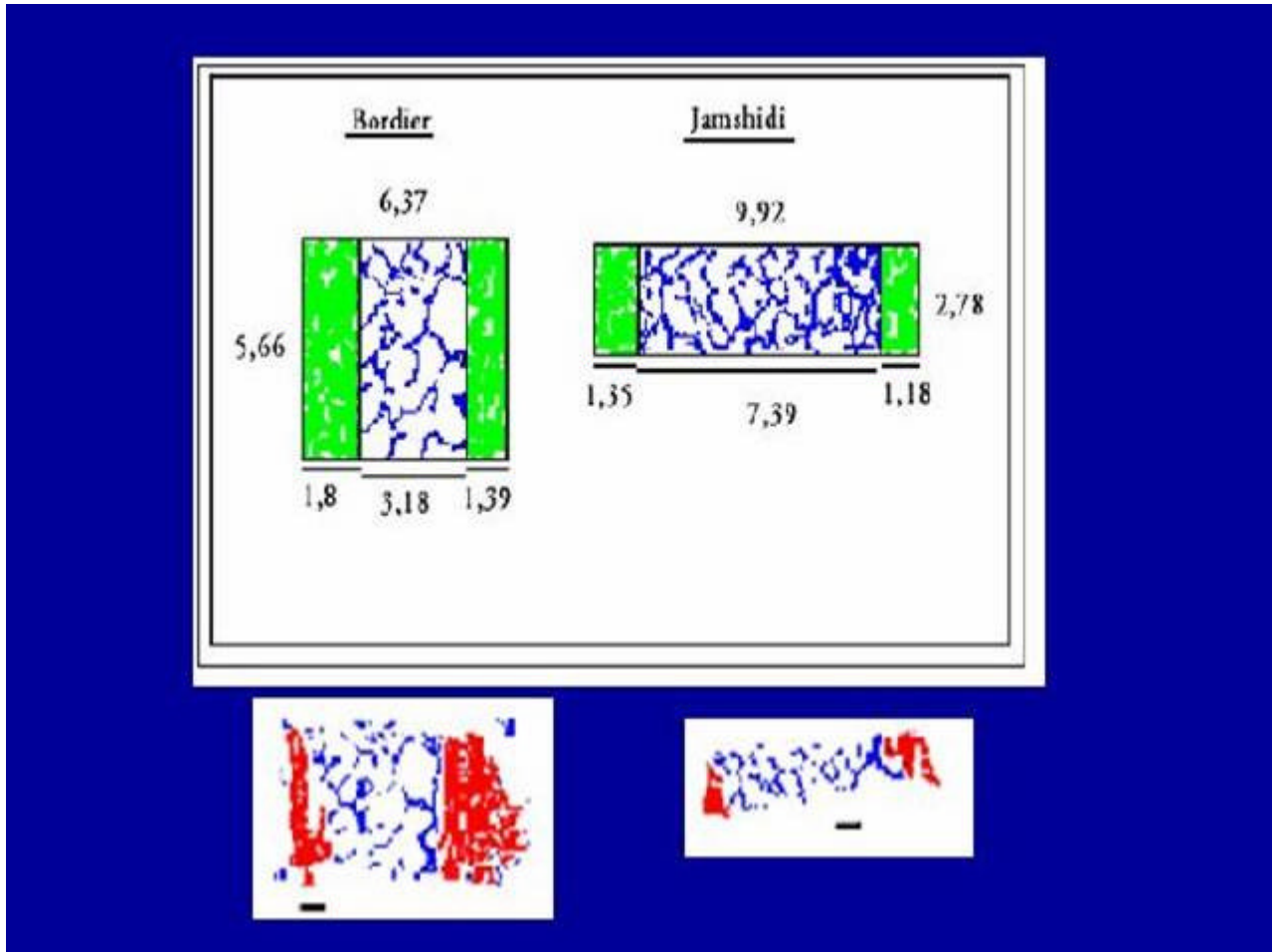


Figura 4 - Medidas de longitud (en mm.)

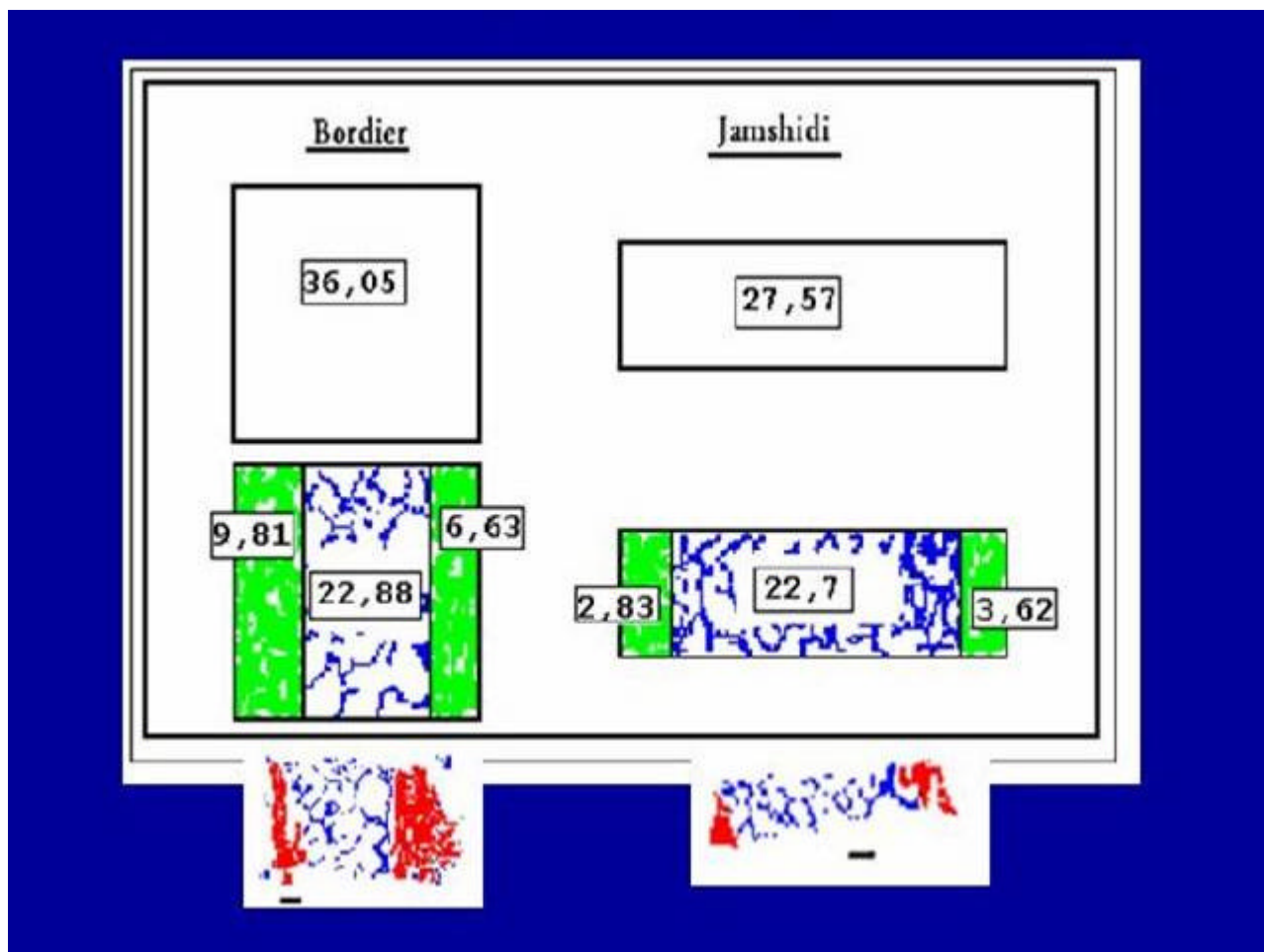


Figura 5 - Medidas de superficie (en mm<sup>2</sup>)

### Discusión

Con el trocar de Bordier se obtuvieron biopsias que son 8,48 mm<sup>2</sup> mayores que las obtenidas con la aguja de Jamshidi. Pero de ésta superficie media obtenida con el trocar de Bordier (36,05 mm<sup>2</sup>), 16,44 mm<sup>2</sup> corresponden a corticales, mientras que sólo 6,45 mm<sup>2</sup> de los 27,57 mm<sup>2</sup> obtenidos con la aguja de Jamshidi corresponden a cortical. Esto hace que la superficie de hueso trabecular+hueso medular disponible para estudio de uno y otro método sea prácticamente igual (22,8 vs 22,7) (Tabla 2).

Por otra parte, en nuestra experiencia, se han tenido que desechar el 24 % de las biopsias obtenidas con trocar de Bordier y el 10,6 % de las de Jamshidi. Este alto número de biopsias no valorables hay que achacarlo, en parte al proceso de aprendizaje. No obstante, la diferencia es notoria a favor de la aguja de Jamshidi.

En general, las medias no son diferentes con significación estadística entre los

valores de VT, VOS y WOS, obtenidas por el trocar de Bordier y la aguja de Jamshidi, si se comparan los de cresta ilíaca derecha con los de la izquierda, excepción hecha del VT, que es mayor con el trocar de Bordier y que además las medias son diferentes con significación estadística, en el lado derecho. (Tabla 3)

Estas diferencias encontradas por nosotros, se han de achacar a las características de la toma, aunque no se corresponde con lo encontrado por otros. (el VT que obtiene Malluche con la aguja de 5 mm. es menor que el obtenido con la aguja de 3 mm., aunque las medias no son diferentes con significación estadística 7).

Sin embargo, sí que obtiene diferencias con significación estadística en lo que se refiere a VOS y WOS entre biopsias obtenidas de pala ilíaca superior e inferior, y entre los obtenidos de forma horizontal y vertical en individuos normales, lo que indica que el hueso muestra variabilidad topográfica. Esta variabilidad se refleja más en unos parámetros que en otros. En la serie de Malluche<sup>7</sup> le ocurre también entre el % de interferencia hueso-osteoclasto, % de interferencia hueso-osteoblasto y el % de lagunas de Howship.

Si se comparan en conjunto las biopsias obtenidas con el trocar de Bordier y las obtenidas con la aguja de Jamshidi, se aprecia que existe una buena correlación entre ellas, con significación estadística (Tabla 3).

Los parámetros obtenidos por nosotros en individuos normales, se asemejan a los obtenidos por Malluche<sup>7</sup>, aunque difieren con los obtenidos por Serrano<sup>5</sup>. (Tabla 8)

Tabla 8: Valores de VT, VOS y Vfib obtenidos por nosotros y por otros autores.

	Nosotros	Malluche	Serrano
VT	19	20,7-21,1	20
VOS	7,4	3,4-4	0,5
WOS	8,63	8,7-9,8	9,5

Todo ello nos lleva a considerar que es aconsejable y suficiente, en nuestro medio, hacer uso de la aguja de Jamshidi en lugar del trocar de Bordier para la obtención de parámetros morfométricos estáticos. No se ha podido comprobar la validez para los parámetros dinámicos debido a que en los enfermos sometidos a tratamiento con tetraciclinas sólo se ha utilizado aguja de Jamshidi.

En resumen:

- 1º) La aguja de Jamshidi provoca menor morbilidad
- 2º) En la presente serie se ha obtenido con ella una superficie ósea útil para estudio muy similar a la obtenida con el trocar de Bordier.
- 3º) En base a nuestros resultados y de acuerdo con otros, sería aconsejable obtener dos

muestras

Al comparar los resultados de enfermos de ODR con los valores de individuos no enfermos, se aprecia que el VOS y el Vfib tienen diferencias significativas.

Para diferenciar la ODR de Alto remodelado en su forma leve de la forma grave, el parámetro Vfib es el que muestra medias diferentes con significación estadística.

Con nuestros resultados, valores de Vfib superiores a 10, son propios de ODR de alto remodelado, Grave

### Conclusiones

- 1º) La utilización de la aguja de Jamshidi para el estudio del hueso metabólico es recomendable (2 biopsias)
- 2º) El método morfométrico semiautomático confeccionado ofrece resultados válidos y ahorra el 80% del tiempo
- 3º) Con este método, un volumen de fibrosis (Vfib) > de 10 es indicativa de ODR de alto remodelado de forma Grave (Figura 6)

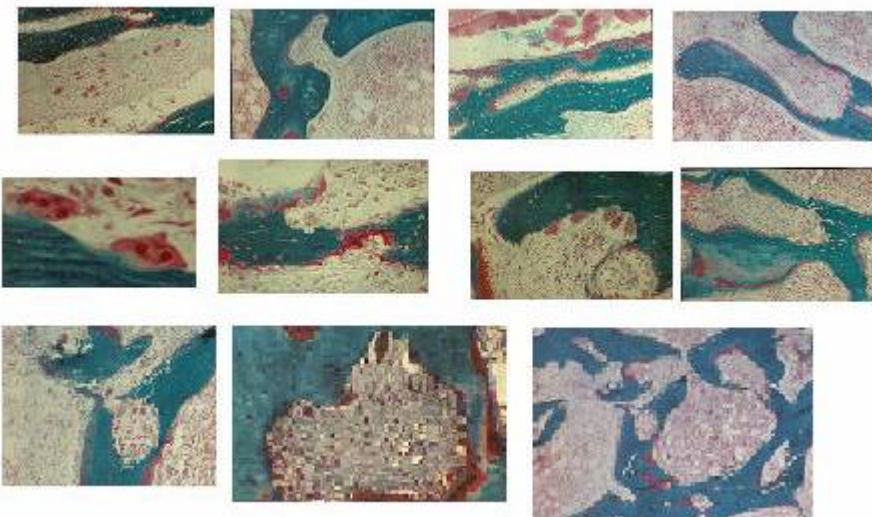


Figura 6 - ODR ALTO REMODELADO GRAVE

### Bibliografía

1. Cannata JB; Weruaga A; Gómez Alonso C. Osteodistrofia renal: diagnóstico y tratamiento. Nefrología Vol XVIII. Supl.6. 1998: 81-91
2. **Malluche H, Faugere MC.** Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. Kidney Int. 1990 Aug; 38(2):193-211

3. **Fournier A, Oprisiu R, Said S, Sechet A, Ghazali A, Marie A, el Esper I, Brazier M, Achard JM, Moriniere P.** Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997 Jul;6(4):333-48.
4. Velásquez F. Biopsia ósea metabólica en el diagnóstico de las osteodistrofias renales. En Llach F, Valderrabano F (eds). *Insuficiencia Renal Crónica. Diálisis y Trasplante Renal.* Norma. Madrid, 1997; 403-421.
5. Serrano S, Mariñoso ML. Bases histológicas de la histomorfometría ósea. En Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML (eds). *Patología Osea Metabólica.* Doyma. Barcelona, 1990: 55-69.
6. Manaka R; Malluche HH. A program package for quantitative analysis of histologic structure and remodeling dynamics of bone. *Computer Programs in Biomedicine* 13 (1981): 191-202
7. Malluche HH; Meyer W; Sherman D; Massry SG. Quantitative bone histology in 84 normal American subjects. *Calcif Tissue Int* 1982; 34:449-455
8. Vernejoul MC; Kuntz D; Miravet L; Gueris J; Bielakoff J; Ryckewaert A. Bone histomorphometry in Hemodialysed patients. *Metab. Bone Dis* 3,(1981):175-179.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28