



## ORIGINALES

# Relación entre función renal y densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas que realizan evaluación de masa ósea

A. L. Negri, C. Lombas y J. R. Zanchetta

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador. Buenos Aires. Argentina.

## RESUMEN

Ya que la osteoporosis y la insuficiencia renal son dos patologías prevalentes en la población que envejece quisimos evaluar en forma retrospectiva la función renal (estimada por fórmula) en mujeres postmenopáusicas que concurrían a nuestro Instituto para evaluación de su masa ósea y establecer que tipo de relación existía entre las mismas. Así estudiamos 300 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de  $66,9 \pm 6,8$  años a las que se les efectuó una densitometría ósea de cadera total (DMOCT) y cuello femoral (DMOCF); se diagnosticó osteoporosis sobre la base de los criterios de T score de la OMS. La función renal se estimó por fórmula de Cockcroft-Gault sobre la base de la medición de la creatinina sérica. Encontramos osteoporosis en cadera total en 61 pacientes (20,3%). De ellas, el 81,9% presentó insuficiencia renal (clearance de creatinina estimado - CcrE  $\leq 60$  ml/min), contra el 54% de 239 mujeres que presentaron DMO normal u osteopenia ( $p < 0,001$ ). Seis de 61 (9,8%) mujeres con osteoporosis presentaron insuficiencia renal severa (CcrE  $\leq 36$  ml/min) contra 4/239 (1,6%) mujeres con DMOCT normal u osteopenia ( $p = 0,001$ ). Las mujeres con osteoporosis fueron más añosas, y tuvieron un peso y un CcrE significativamente menor que el de las pacientes sin osteoporosis (CcrE  $52 \pm 11$  ml/min vs  $59 \pm 12$  ml/min;  $p < 0,0001$ ). Encontramos una correlación positiva significativa entre DMOCT y CcrE ( $r = 0,389$ ) así como con el peso ( $r = 0,422$ ) y una correlación negativa entre la edad y CcrE ( $r = -0,51$ ) y con la DMOCT ( $r = -0,22$ ). En la correlación múltiple solo el peso continuó correlacionando en forma significativa con la DMOCT (Beta = 0,344). Cuando se consideró la DMOCF como la variable dependiente, encontramos una correlación negativa significativa con la edad ( $r = -0,30$ ) y correlaciones significativas positivas con la talla ( $r = 0,16$ ), con el peso ( $r = 0,33$ ) y con el CcrE ( $r = 0,39$ ). En el análisis de correlación múltiple solo la edad (Beta = -0,20) y el peso (Beta = 0,20) continuaron presentando una correlación significativa independiente con la DMOCF. En conclusión, nuestros datos confirman que existe una sustancial prevalencia de insuficiencia renal, incluso severa, entre las pacientes que presentan osteoporosis densitométrica que debería ser tenida en consideración al decidir la prescripción de medicaciones que como los bisfosfonatos se eliminan por vía renal, para no comprender la eficacia o la seguridad de estas drogas.

Palabras clave: **Osteoporosis postmenopáusica. Insuficiencia renal. Prevalencia. Bisfosfonatos.**

**Correspondencia:** Armando Luis Negri, MD, FACP  
Instituto de Investigaciones Metabólicas  
Libertad, 836 - 1 piso  
1012 Buenos Aires (Argentina)  
E-mail: negri@casasco.com.ar

## RELATIONSHIP BETWEEN RENAL FUNCTION AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN THAT UNDERGO BONE MASS EVALUATION

### SUMMARY

As osteoporosis and renal insufficiency are two prevalent pathologies in the aging population we decided to evaluate retrospectively the renal function (estimated by formula) in postmenopausal women who came to our Institute for bone mass determination to establish the relationship between them. Thus, we studied 300 postmenopausal women with a mean age of  $66.9 \pm 6.8$  years who had a bone densitometry performed; we chose total femur bone mineral density (TFBMD) for defining osteopenia and osteoporosis as this measurement included substantial amounts of both trabecular and cortical bone; osteopenia/osteoporosis was diagnosed using T score criteria recommended by the WHO. We also measured BMD at the femoral neck. Renal function was estimated by the Cockcroft-Gault formula using serum creatinine determination. We found osteoporosis in 61 patients (20.3%). Of them, 81.9% have renal insufficiency (estimated creatinine clearance-ECrC  $\leq 60$  ml/min), compared to 54% of 239 women who had normal BMD/osteopenia ( $p < 0.001$ ). Six of 61 (9.8%) women with osteoporosis had severe renal insufficiency (ECrC  $\leq 36$  ml/min) versus 4/239 (1.6%) women with normal BMD/osteopenia ( $p = 0.001$ ). Women with osteoporosis were older, and had a significantly lower weight and ECrC compared to patients without osteoporosis (ECrC  $52 \pm 11$  ml/min vs  $59 \pm 12$  ml/min;  $p < 0.0001$ ). We found a significant positive correlation between TFBMD and ECrC ( $r = 0.389$ ) as well as with weight ( $r = 0.422$ ) and a negative correlation between age and ECrC ( $r = -0.51$ ) and with TFBMD ( $r = -0.22$ ). In the multiple regression analysis only weight continued to correlate significantly with TFBMD (Beta = 0.344). When FNBMD was considered as the dependent variable, we found a significantly negative correlation with age ( $r = -0.30$ ) and significantly positive correlations with height ( $r = 0.16$ ), weight ( $r = 0.33$ ) and ECrC ( $r = 0.39$ ). In the multiple regression analysis only age (Beta = -0.20) and weight (Beta = 0.20) continued having an independent correlation FNBMD. We conclude that our data confirm that there exists a substantial prevalence of renal insufficiency, even severe, among patients with densitometric osteoporosis that should be kept in mind when one is considering the prescription of medications as bisphosphonates that have renal clearance, so as not to jeopardize the efficacy and the security of these drugs.

Key words: **Postmenopausal osteoporosis. Renal insufficiency. Prevalence. Bisphosphonates.**

## INTRODUCCIÓN

Un reciente estudio sobre datos de la encuesta NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994) de los EE.UU. encontró una alta prevalencia de compromiso de la función renal entre pacientes con osteoporosis<sup>1</sup> y la prevalencia específica por edad se incrementaba abruptamente a partir de los 59 años. En ese estudio, la prevalencia de compromiso renal severo fue mayor para las mujeres que para los varones (24% vs 11%). Previamente Yendt y cols., habían identificado al clearance de creatinina (Ccr) como un factor que se co-

relacionaba positivamente con la masa ósea lumbar y radial en mujeres normales que envejecían<sup>2</sup>. Esta relación era independiente de la edad y más fuerte que la correlación de estatura corporal con masa ósea. Posteriormente encontraron que el Ccr era significativamente menor en mujeres osteoporóticas con fracturas/aplastamiento vertebrales que en mujeres normales apareadas por edad<sup>3</sup>. En este estudio retrospectivo quisimos evaluar la función renal (estimada por fórmula) en mujeres postmenopáusicas que concurrían a nuestro Instituto para medición de su masa ósea y luego tratamos de establecer que tipo de relación existía entre las mismas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos mujeres posmenopáusicas de 50 a 80 años que concurrieron a nuestro Instituto para evaluación de su masa ósea. Se descartaron aquellas pacientes que pudieran tener causas secundarias de osteoporosis (hipertiroidismo, uso crónico de corticoides, hiperparatiroidismo, etc.). Se incluyeron finalmente 300 mujeres cuya edad promedio fue de  $66,9 \pm 6,8$  años.

### Estimación de la función renal

Estimamos la función renal por fórmula de Cockcroft-Gault sobre la base de la medición de la creatinina sérica:  $Ccr = [(140 - edad) (\text{peso en kg})] / [72 \times Crs (\text{mg}/100 \text{ ml})]$  15% menos en el caso de mujeres. La creatinina sérica fue medida por método cinético de Jaffe usando un autoanalizador Synchron CX3 (Beckman Instruments Inc, USA).

Se definió como insuficiencia renal un clearance de creatinina estimado (CcrE)  $< 60$  ml/min. Como otra estimación de función renal independiente de peso y edad, se utilizó la inversa de la creatinina sérica.

### Medición de masa ósea

Elegimos como parámetro principal para determinar la masa ósea la densidad mineral ósea de cadera total (DMOCT), ya que esta medición incluye una substancial cantidad tanto de hueso trabecular como cortical. La DMOCT fue medida usando absorciometría dual de rayos X-DEXA usando un densitómetro DPX-L (Lunar, Madison WI). También se terminó la DMO en cuello femoral (DMOCTF). Los resultados se expresan en valores absolutos y como T scores, que comparan la DMO de las pacientes con aquella de mujeres adultas jóvenes normales, que usan en la definición de osteopenia y osteoporosis propuesta por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud. La población de referencia de los cuales se derivan los valores de T score son aquellos incluidos en el software del densitómetro. Los T scores de DMO  $> -1$  son considerados normales; aquellos entre  $-1$  y  $-2,5$  son considerados osteopénicos y aquellos  $< -2,5$  fueron considerados osteoporóticos.

Ya que en el *screening* de osteoporosis no incluyó una radiografía de columna dorsal y lumbar, no se efectuó densitometría de columna lumbar, debido a la imposibilidad de diagnosticar artrosis que pudiera sobrestimar la densidad mineral es una población añosa.

## ESTADÍSTICA

Los datos fueron analizados usando el software CSS: Statistica (StatSoft, Inc, Tulsa, OK, USA). Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE. Las variables continuas fueron comparadas utilizando test de T de Student para muestras independientes. Las variables dicotómicas fueron analizadas por Chi2. Efectuamos correlaciones simples utilizando la DMO y el T score de cadera total y cuello femoral como variables dependientes y edad, talla, peso, creatinina sérica, inversa de creatinina y Ccr estimado como variables independientes. Luego efectuamos un análisis de regresión múltiple utilizando aquellas variables que resultaron significativas con una  $p \leq 0,05$  en el análisis univariado.

## RESULTADOS

Sesenta y una pacientes (20,3%) presentaron osteoporosis en CT. De ellas el 81,9% presentó insuficiencia renal, contra el 54% de 239 mujeres que presentaron DMO normal u osteopenia ( $p < 0,001$ ). Seis de 61 (9,8%) mujeres con osteoporosis presentaron insuficiencia renal severa ( $CcrE \leq 36$  ml/min) contra 4/239 (1,6%) mujeres con DMOCT normal u osteopenia ( $p = 0,001$ ).

Las mujeres con osteoporosis fueron tres años más añosas en promedio, y tuvieron un peso significativamente menor que aquellas con densidad mineral ósea normal u osteopenia (tabla I). El CcrE de las mujeres con osteoporosis fue significativamente menor que el de las pacientes sin osteoporosis (de  $52 \pm 11$  ml/min vs  $59 \pm 12$  ml/min;  $p < 0,0001$ ).

Encontramos una correlación positiva significativa entre DMOCT y CcrE ( $r = 0,389$ ) (fig. 1) así como con el peso ( $r = 0,422$ ) (fig. 2) y una correlación

**Tabla I.** Variables clínicas y densitométricas de las pacientes con osteoporosis y aquellas con densidad mineral ósea normal u osteopenia

Variable	Osteoporosis n: 61	Normal/Osteopenia n: 239
Edad (años)	$69,1 \pm 7,3$	$66,3 \pm 6,6^*$
Talla (cm)	$156,0 \pm 5,8$	$156,1 \pm 5,8$
Peso (kg)	$52,0 \pm 7,7$	$61,6 \pm 8,98^*$
CcrE (ml/min)	$52,0 \pm 11,3$	$59,1 \pm 12,7^*$
DMOCT mg/cm <sup>2</sup>	$0,637 \pm 0,046$	$0,799 \pm 0,072$
T score CT	$-3,02 \pm 0,38$	$-1,66 \pm 0,61$

CcrE: Clearance de creatinina estimado; DMOCT: densidad mineral ósea de cadera total; CT: cadera total; \* $p < 0,01$ .

negativa entre la edad y la CcrE ( $r = -0,51$ ) (fig. 3) y con la DMOCT ( $r = -0,22$ ) (fig. 4). No hubo correlación entre la DMOCT y la creatinina, la inversa de la creatinina o con la talla. En el análisis de correlación múltiple sólo el peso continuó presentando una correlación significativa independiente (Beta = 0,344) con la DMOCT. Cuando se consideró la DMOCF como la variable dependiente, encontramos una correlación negativa significativa con la edad ( $r = -0,30$ ) y correlaciones significativas positivas con la talla ( $r = 0,16$ ), con el peso ( $r = 0,33$ ) y con el CcrE ( $r = 0,39$ ). En el análisis de correlación múltiple sólo la edad (Beta = -0,20) y el peso (0,20) continuaron presentando una correlación significativa independiente con la DMOCF.

**DISCUSIÓN**

Se ha estimado que la masa ósea medida por densitometría da cuenta de gran parte de la varianza de la resistencia del tejido óseo<sup>4</sup>. Por otro lado estudios prospectivos han mostrado que las mediciones de masa ósea pueden predecir fracturas<sup>5,6</sup>, por lo que es de gran importancia identificar factores que tengan una relación significativa con la masa ósea. Los factores de riesgo de osteoporosis establecidos hasta la actualidad incluyen la edad, la menopausia temprana (antes de los 40 años) o quirúrgica (antes de los 45 años), el bajo peso (peso < 57 kg o un IMC < 20) la raza blanca, una historia familiar o personal de fracturas óseas, el tabaquismo,

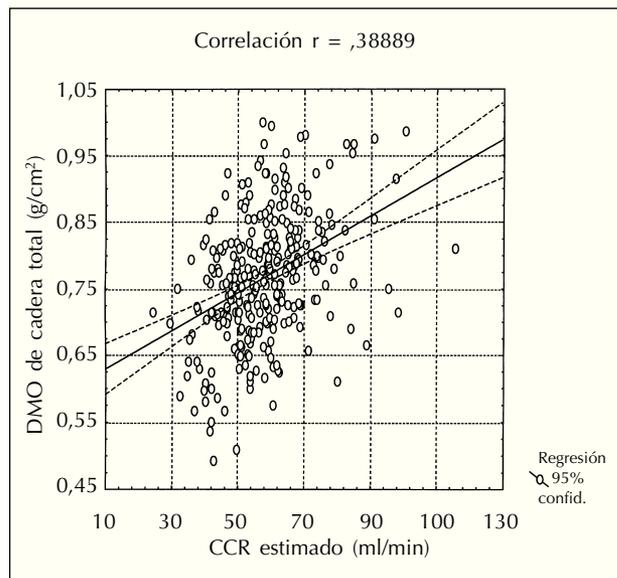


Fig. 1.—Correlación entre CCR estimado y DMO de cadera total.

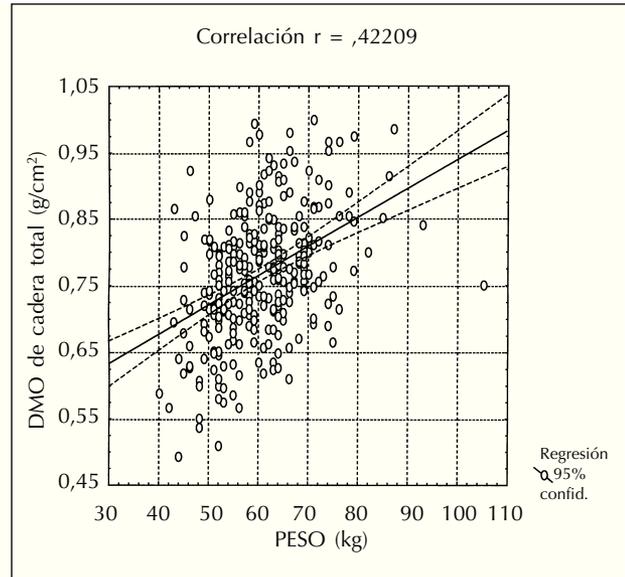


Fig. 2.—Correlación entre PESO y DMO de cadera total.

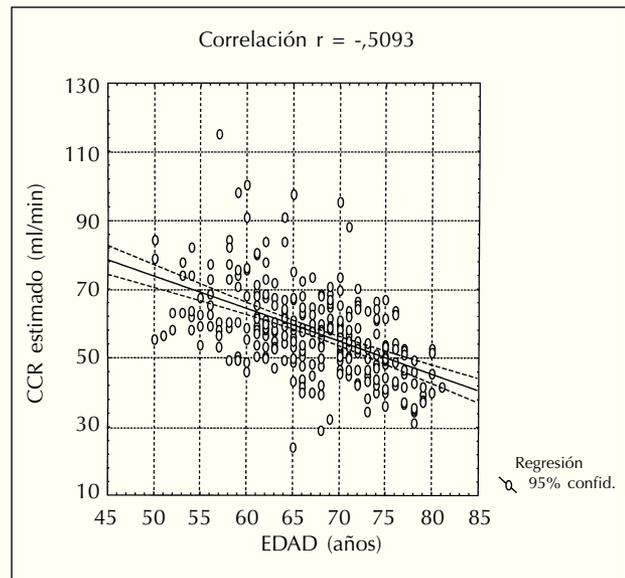


Fig. 3.—Correlación entre EDAD y CCR estimado.

y el uso crónico de corticoides. Hace ya más de una década Yendt y cols., identificaron otro factor, el clearance de creatinina calculado a partir de creatinina medida en sangre y orina. Este se correlacionaba en forma positiva con la masa ósea lumbar y radial en mujeres normales añosas y que era independiente de la edad<sup>2</sup>. En un estudio posterior examinaron la relación entre masa ósea y CCr calculado y otras variables en un grupo mayor que

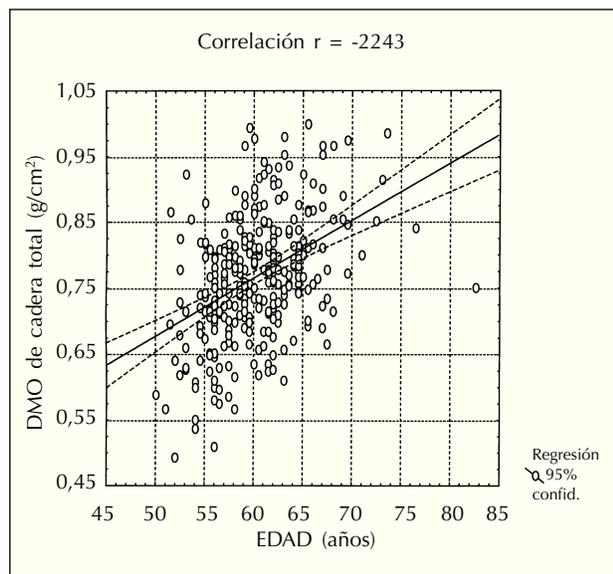


Fig. 4.—Correlación entre EDAD y DMO de cadera total.

incluyó las primeras 77 estudiadas previamente y 37 más con osteoporosis primaria. En ese estudio confirmaron que había una correlación positiva independiente de la edad entre el CCr calculado y la masa ósea radial y lumbar. También encontraron que el Ccr calculado estaba más bajo en las mujeres osteoporóticas con fracturas vertebrales que en mujeres normales apareadas por edad y que el CCr calculado tenía un valor predictivo significativo para la masa ósea en los sujetos individuales<sup>3</sup>. En nuestro estudio encontramos que existe una sustancial prevalencia de insuficiencia renal, incluso severa, entre las pacientes que presentan osteoporosis densitométrica y observamos una correlación simple significativa entre CCr estimado y DMOCT. Para la determinación del CCr empleamos la fórmula de Cockcroft-Gault y no el CCr calculado en base a la determinación de creatinina en orina de 24 horas como efectuaron Yendt y cols., en su estudio. En la correlación múltiple que incluyó las variables que correlacionaron en forma simple con DMOCT (peso, edad, y CCr calculado por fórmula de Cockcroft-Gault) solo el peso quedó correlacionando en forma independiente con la DMO de cadera total. Cuando se puso como variable dependiente a la DMO de cuello femoral este correlacionó en forma independiente con la edad y el peso. Esto es similar a lo hallado por Hsu y cols.<sup>7</sup>. Estos autores analizaron los datos de 13.848 adultos mayores de 20 años del estudio NHANES III 1988-1994 y utilizaron modelos de regresión para determinar la relación entre la DMO de cuello femoral con creatini-

na sérica, nitrógeno ureico y clearance de creatinina por fórmula de Cockcroft-Gault. Encontraron que si bien en el análisis no ajustado hubo asociación entre insuficiencia renal y baja densidad mineral esta asociación desapareció al controlar para sexo, edad y peso en el análisis multivariado.

Las pacientes candidatas a tratamiento para osteoporosis reciben medicaciones como los bisfosfonatos que son excretadas por los riñones. Es por ello que una reducción importante de la función renal puede disminuir su excreción y afectar la eficacia y seguridad de estas drogas por la posibilidad de producir excesiva reducción del remodelado óseo.

Recientemente Odvina y cols.<sup>8</sup> reportaron 9 pacientes que sufrieron fracturas no espinales espontáneas, seis de las cuales tenían retardo o ausencia de curación de sus fracturas por varios meses durante tratamiento con alendronato, el bisfosfonato más usado para el tratamiento de la osteoporosis. El análisis histomorfométrico de las biopsias óseas de estas pacientes mostraba una marcada supresión del remodelado óseo.

La prevalencia de compromiso renal se eleva en función de la edad como lo demostró Jones y cols. utilizando los datos del NHANES III analizando la creatinina sérica como estimación de la función renal<sup>9</sup>. Más recientemente Klawansky y cols.<sup>1</sup>, basados también en los datos del NHANES III pero estimando el clearance de creatinina sobre la base de la fórmula de Cockcroft-Gault, encontraron que la prevalencia de insuficiencia renal incluso severa era mayor en la población de pacientes con osteoporosis que en aquellos con osteopenia o con masa ósea normal.

Curiosamente muchos de los grandes estudios clínicos sobre eficacia y seguridad de bisfosfonatos han excluido a los pacientes con un grado importante de disfunción renal. Uno de los primeros estudios de fase III con alendronato, sobre 994 mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, excluyó individuos con creatinina sérica > 1,5 mg/dl ó 130  $\mu\text{mol/l}$ <sup>10</sup>. El FIT (Fracture Intervention Trial) con 6.469 participantes, excluyó en forma específica a pacientes con función renal comprometida (> 144  $\mu\text{mol/l}$ )<sup>11,12</sup>. El estudio con alendronato una vez por semana que incluyó 1.258 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis también excluyó aquellas con disfunción renal<sup>13</sup>. Finalmente, el estudio internacional FOSIT que abarcó 1.908 mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea excluyó mujeres con disfunción renal definida como una creatinina sérica > 150  $\mu\text{mol/l}$ <sup>14</sup>. En el estudio VERT de eficacia del tratamiento con risedronato sobre fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis no se excluyó a pacientes con insuficiencia renal<sup>15</sup> mientras que el estudio

donde se evaluó el efecto del risedronato sobre el riesgo de caídas en 5.445 mujeres de 70-79 años se excluyó a pacientes con alteraciones significativas en los valores de laboratorio<sup>16</sup>.

En conclusión, nuestros datos confirman que existe una sustancial prevalencia de insuficiencia renal, incluso severa, entre las pacientes que presentan osteoporosis densitométrica. Es por ello que los médicos que tratan pacientes ańosas con osteoporosis deberían tener en consideración la probabilidad de función renal disminuida de esta población al decidir la prescripción de medicaciones que como los bisfosfonatos se eliminan por vía renal, para no comprometer la eficacia o la seguridad de estas drogas. Sería conveniente basar las decisiones en el clearance de creatinina estimado que en el valor aislado de creatinina sérica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Klawwansky S, Komaroff E, Cavanaugh Jr PF, Mitchel DY, Gordon MJ, Connelly JE, Ross SD: Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporosis Int* 14: 570-576, 2004.
2. Yendt ER, Cohan M, Jarzylo S, Jonez G, Rosenberg G: Bone mass is related to creatinine clearance in normal elderly women. *J Bone Miner Res* 6: 1043-1050, 1991.
3. Yendt ER, Conam M, Jarzylo S, Jonez G, Rosenberg G: Reduced creatinine clearance in primary osteoporosis in women. *J Bone Miner Res* 8: 1045, 1993.
4. Melton LJ, Chao EYS, Lane J: Biochemical aspects of fractures. En: Riggs BL, Melton JJ (eds.): *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, pp. 111-131.
5. Iskrant AP, Smith RW jr: Osteoporosis in women 45 years and over related to subsequent fractures. *Public Health Rep* 84: 33-38, 1969.
6. Smith DM, Khairi MRA, Johnston CC jr: The loss of bone mineral with aging and its relationship to the risk of fractures. *J Clin Invest* 56: 311-318, 1975.
7. Hsu CY, Cummings SR, McCulloch CE, Chertow GM: Bone mineral density is not diminished by mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 61 (5): 1814-20, 2002.
8. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (3): 1294-301, 2005.
9. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J y cols.: Serum creatinine levels in the US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kid Dis* 32: 992-999, 1998.
10. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH y cols.: Effects of alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333: 1437-1443, 1995.
11. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280 (24): 2077-82, 1998.
12. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC y cols.: Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348: 1535-1541, 1996.
13. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D y cols.: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 12: 1-12, 2000.
14. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B: Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. *Osteoporosis Int* 9 (5): 461-8, 1999.
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3<sup>rd</sup>, Brown J, Eriksen EF, Hoeslyni MS, Axelrod DW, Miller PD: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282 (14): 1344-52, 1999.
16. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY: Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of the hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344 (5): 333-40, 2001.