Enfermedad renal en la mujer: reflexiones en el Día Mundial del Riñón 2018

Women and kidney diseases: reflection on World Kidney Day and International Woman's Day

- a. Departamento de Ciencias Clínicas y Biológicas, Universidad de Torino, Italia.
- b. Nefrología, Centro Hospitalario Le Mans, Le Mans, Francia.
- c. Departamento de Medicina, Colegio Médico de Dubai, Dubai, Emiratos Árabes Unidos.
- d. Centro Nacional de Investigación Clínica en Enfermedades Renales, Hospital de Jinling, Escuela de Medicina, Universidad de Nanjing, Nanjing, China.
- e. Nefrología, Hospital N.A. S.P. Botkin.
- f. Nefrología, Universidad de Medicina y Odontología.
- g. Nefrología, Academia Médica Rusa de Educación Profesional Continua.
- Moscú, Federación Rusa.
- h. Departamento de Medicina, División de Nefrología, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Columbia Británica, Canadá.

Correspondencia:
Adeera Levin: alevin@providencehealth.bc.ca

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-12-2017
Aceptado: 21-12-2017

Giorgina B. Piccoli^{a,b}, Mona Alrukhaimi^c, Zhi-Hong Liu^d, Elena Zakharova^{e,f,g} y Adeera Levin^h

*En representación del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón**

VERSIÓN ABREVIADA DEL TEXTO EN INGLÉS

RESUMEN

La enfermedad renal crónica afecta al 10% de la población mundial adulta: está entre las primeras 20 causas de muerte. En 2018, el Día Mundial del Riñón y el Día Internacional de la Mujer coinciden para demostrar a la comunidad el impacto que tiene su salud renal, fomentar el conocimiento de la enfermedad y aplicarlos extensivamente. Las mujeres y las niñas representan, aproximadamente, el 50% de la población. Las diferencias de género persisten alrededor del mundo y afectan su acceso a la educación, los cuidados de salud y su inclusión en estudios clínicos. El embarazo es la oportunidad única para diagnosticar la enfermedad renal. Existen enfermedades autoinmunes y otras que afectan comúnmente a la mujer, con serias consecuencias para la madre y el feto. Las mujeres en diálisis tienen complicaciones diferentes a los hombres y son más donadoras que receptoras del trasplante renal.

En esta ocasión, nos enfocamos en qué hacemos y qué no conocemos sobre la mujer, la salud y la enfermedad renal. Así, podremos aprender para mejorar sus condiciones en el mundo.

Palabras clave: mujer, acceso a la asistencia médica, enfermedades renales, inequidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e273>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e273>

Cómo citar: Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, et al. Enfermedad renal en la mujer: reflexiones en el Día Mundial del Riñón 2018. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e273-e278.

SALUD RENAL Y SALUD EN LA MUJER: UNA OPORTUNIDAD PARA MEJORAR LAS CONDICIONES DE LAS GENERACIONES ACTUALES Y FUTURAS

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a cerca del 10% de la población adulta mundial: se encuentra dentro de las primeras 20 causas de muerte en todo el mundo¹ y su impacto en los pacientes y sus familias puede ser devastador. En 2018, el Día Mundial del Riñón y el Día Internacional de la Mujer coinciden, lo que nos brinda una oportunidad para demostrar la importancia de la salud en la mujer y, específicamente, su salud renal, debido al impacto que tiene en la comunidad y en las futuras generaciones, así como para fomentar el conocimiento sobre aspectos específicos de la enfermedad renal en la mujer, para aplicarlos de forma extensiva.

Las mujeres y las niñas representan cerca del 50% de la población mundial y son integrantes fundamentales de la sociedad y de sus familias. Además de la maternidad, las mujeres son esenciales en la crianza de los niños y contribuyen a mantener la salud de la

* Los miembros del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón son Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Mohammed Benganem-Gharbi, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Giorgina Barbara Piccoli, Gamal Saadi, Louise Fox, Elena Zakharova y Sharon Andreoli.

En adhesión a este evento internacional, el editorial "World Kidney Day 2018" se publicó en más de 60 revistas de todo el mundo. *Archivos Argentinos de Pediatría* se suma a esta importante difusión internacional.

familia y la comunidad. Las mujeres, en el siglo XXI, continúan luchando por tener equidad en los negocios, en el comercio y en el área profesional, reconociendo que, en muchas situaciones, la equidad es inexistente. En diferentes lugares alrededor del mundo, no existe equidad en el acceso a la educación y la atención médica entre hombres y mujeres. Estas permanecen subrepresentadas en muchos estudios de investigación clínica, lo que limita la evidencia para generar recomendaciones que garanticen mejores resultados en su salud (*Figura 1*).

En este editorial, nos enfocamos en qué debemos hacer, qué no conocemos sobre la salud y la enfermedad renal en la mujer y qué podemos aprender en el futuro para mejorar las condiciones de todos.

Qué sabemos y qué no sabemos

El embarazo es un desafío único y una causa común de daño renal agudo (DRA) en las mujeres en edad fértil.² El DRA y la preeclampsia pueden ocasionar ERC subsecuente, aunque el impacto de este riesgo se desconoce. La preeclampsia

es un factor de riesgo para desarrollar ERC y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en la madre³ y es la principal causa de DRA y muerte materna en países en desarrollo.⁴ Además, la preeclampsia se asocia con “productos pequeños”, lo cual es considerado un factor de riesgo para desarrollar diabetes, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares (ECV) y ERC durante la vida.⁵ La *Figura 2* describe las interacciones conocidas entre el embarazo y la enfermedad renal.

La presencia de cualquier grado de ERC tiene un impacto negativo en el embarazo, al incrementar el riesgo de progresión de la ERC en el período posparto, lo que plantea desafíos éticos sobre la concepción y la continuación del embarazo en estos casos. La *Tabla 1* describe diferentes efectos adversos del embarazo en la salud renal.

Las enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y esclerodermia sistémica (ES), afectan, principalmente, a la mujer y se caracterizan por una inflamación sistémica que lleva a

FIGURA 1. Atención médica de la enfermedad renal crónica: diferencias de género

la disfunción de órganos diana, incluido el riñón. La mayor incidencia y gravedad de estas enfermedades en el sexo femenino es resultado de complejas interacciones entre factores hormonales, genéticos y epigenéticos (Tabla 2). El costo de estas enfermedades para la salud pública es significativo, ya que representan las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres en edad adulta.⁶⁻⁸

Terapia de reemplazo renal (TRR)

En distintas cohortes, se ha reportado una menor prevalencia de ERC en las mujeres, en comparación con los hombres, pero ellos tienen menor progresión a ERCT.⁹ Las mujeres con ERC tienen mayor riesgo cardiovascular que aquellas sin ERC.¹⁰

El acceso a la TRR es inequitativo en todo el mundo.¹ La equidad de acceso a la TRR para las mujeres y las niñas es motivo de preocupación, ya que, en muchas sociedades, se encuentran en desventaja por la discriminación derivada de los factores socioculturales. Existe poca información que nos muestre las diferencias sobre el acceso y el tipo de TRR en cuanto al sexo, pero, en muchos países, se ha reportado que el hombre tiene más probabilidades de recibir diálisis que la mujer.^{11,12}

En cuestión de trasplante renal, las mujeres son más frecuentemente donadoras que receptoras, como se ha reportado en múltiples países: es menos frecuente que sean registradas en la lista de espera para trasplante y permanecen más tiempo en diálisis antes de ser enlistadas. Las madres son las donadoras más frecuentes, al igual que las esposas.^{13,14}

Lo que no sabemos: presente y futuro

El embarazo, el DRA, las enfermedades autoinmunes, la ERC, la diálisis y el trasplante presentan diferencias específicas en la mujer, por lo cual muchas preguntas continúan sin respuesta.

En países de ingreso per cápita alto, existe un incremento en la edad materna y en la fertilización asistida, lo que deriva en un mayor número de pacientes con preeclampsia, que, al asociarse con resultados fetales adversos, repercutirá en la salud de las generaciones futuras. El aumento en las técnicas de fertilización *in vitro* en madres de edad avanzada puede ocasionar embarazos múltiples, lo cual predispone a preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino o ambas. ¿Esto derivará en un incremento en la ERC y las ECV para la mujer y su descendencia en el futuro?

FIGURA 2. Embarazo y enfermedad renal: interacciones complejas entre dos órganos, el riñón y la placenta

DRA: daño renal agudo; ERC: enfermedad renal crónica.

TABLA 1. Resultados adversos durante el embarazo en pacientes con enfermedad renal crónica y su descendencia

Término	Definición	Puntos principales
Muerte materna	Muerte durante el embarazo o dentro de la 1ª semana–1 mes posparto.	En países con recursos adecuados, es un evento muy raro. Los casos reportados ocurren en el contexto de reactivaciones graves de enfermedades inmunológicas (LES principalmente); representa una causa de DRA. En países de bajos recursos, no se ha cuantificado, pero surge como una de las causas de requerir diálisis.
Progresión de la ERC	Disminución en la TFG, incremento en la CrS, avanzar a un estadio mayor.	Diferentes formas de evaluar y estimar; puede estar relacionada con políticas obstétricas (se debe adelantar el parto en caso de deterioro en la función renal); ocurre en 20-80% de los casos con ERC avanzada. Probablemente, no existe deterioro en las primeras etapas de la ERC.
Recaídas y LES neonatal	Exacerbaciones de las enfermedades inmunológicas.	Anteriormente, se consideraba que las recaídas aumentaban durante el embarazo. Esto se observa cuando el embarazo ocurre en una enfermedad sin remisión o con un brote reciente. La zona “segura” para un embarazo no está bien definida, aunque, al parecer, cuando la enfermedad se encuentra en remisión y bien controlada, no aumenta el riesgo de recaída en comparación con las mujeres no embarazadas.
Rechazo de injerto	Rechazo agudo en el embarazo.	De forma similar al LES, los episodios de rechazo no se incrementan en pacientes estables comparadas con controles; puede representar un problema si se trata de embarazos no planeados en pacientes no controladas.
Aborto	Pérdidas fetales antes de las 21-24 semanas de gestación.	Puede incrementarse en pacientes con ERC, pero existen pocos reportes. Es un problema importante en enfermedades inmunológicas (frecuente, pero no exclusivamente asociado a la presencia de AL) y en nefropatía diabética.
Óbito	Nacimiento de un producto no viable después de las 21-24 semanas de gestación.	Probablemente, no se incrementa en etapas tempranas de la ERC, pero representa un problema en pacientes en diálisis. Cuando no se presenta asociado a prematuridad extrema, puede ser asociado a LES, enfermedades inmunológicas y nefropatía diabética.
Muerte perinatal	Muerte que ocurre entre la primera semana y el primer mes del nacimiento.	Generalmente, es el resultado de la prematuridad extrema, que predispone a disfunción respiratoria, sepsis neonatal o hemorragia cerebral.
Productos pequeños o muy pequeños	Bebé con peso < 2500-1500 g al nacer.	Véase la tabla específica. Se clasifica con el peso en relación con la edad gestacional.
Pretrmino, prematuridad extrema	Nacimiento antes de las 37, 34 o 28 semanas de gestación.	Véase la tabla específica. El riesgo de prematuridad se incrementa a través de todos los estadios de la ERC; la prematuridad extrema es un grave problema en pacientes con DRA-PE o ERC subdiagnosticados o referidos de forma tardía.
PEG (RCIU)	Pequeños para la edad gestacional (productos nacidos entre el 5º y el 10º percentil).	Inversamente relacionado con el parto pretrmino; la RCIU y PEG pueden asociarse con un incremento en el riesgo de hipertensión, síndrome metabólico y ERC en la edad adulta.
Malformaciones	Cualquier tipo de malformación.	No se incrementan en pacientes con ERC sin fármacos teratogénicos (MMF, inhibidores del mTOR, IECA y ARA); excepción: nefropatía diabética (atribuida a la diabetes). Las enfermedades hereditarias, como PQR, nefropatía por reflujo o CAKUT, pueden ser evidentes al nacer.
Enfermedades renales hereditarias	Cualquier tipo de ERC.	Diferentes causas de ERC tienen patrones de herencia o predisposición genética. Además de la PQR, el reflujo y las CAKUT, la enfermedad de Alport, la IgA, las patologías tubulares o las enfermedades mitocondriales tienen un trasfondo genético, generalmente, evidente en la edad adulta.
Hipertensión-ERC	Mayor riesgo de hipertensión y ERC durante su vida.	La maduración tardía en las nefronas resulta en un menor número de nefronas en los bebés prematuros; el riesgo es mayor en productos PEG-RCIU que en aquellos pretrminos pero adecuados para la edad gestacional.
Otros problemas a largo plazo	Alteraciones en el desarrollo.	Debido a la prematuridad, la hemorragia cerebral o la sepsis neonatal, aunque no son causados directamente por la ERC, son problemas importantes en todos los productos prematuros.

LES: lupus eritematoso sistémico; DRA: daño renal agudo; TFG: tasa de filtrado glomerular; CrS: creatinina sérica; ERC: enfermedad renal crónica; AL: anticoagulante lúpico; DRA-PE: daño renal agudo asociado a preeclampsia; PEG: pequeño para la edad gestacional; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; MMF: micofenolato de mofetilo; mTor: diana de la rapamicina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina; PQR: poliquistosis renal; CAKUT: anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias; IgA: inmunoglobulina A; s. d. g.: semanas de gestación.

¿Cómo debemos definir los riesgos preconcepción para un embarazo con respecto a las definiciones actuales de proteinuria? No existen indicaciones precisas para el inicio de diálisis durante el embarazo ni la frecuencia o duración del tratamiento dialítico. Con respecto al trasplante renal, dadas las políticas cambiantes en donadores de criterios expandidos, la mayor edad al momento del trasplante y la fertilidad reducida en las mujeres mayores, podría ocurrir un cambio en la perspectiva actual sobre un embarazo con función renal subóptima.¹⁵ Cómo impactará esto en los resultados materno-fetales a corto y a largo plazo no está claro.

Los embarazos en adolescentes siguen siendo frecuentes en algunas partes del mundo, asociados comúnmente a un nivel cultural y económico bajo. El impacto que tiene la ausencia de políticas que regulen la fertilización asistida y la falta de evaluación sistemática de la función renal deberá ser evaluado.

Aunque conocemos el rol que juegan las hormonas sexuales en la salud vascular y la inmunorregulación, seguimos sin dilucidar por completo las razones por las que el LES, la AR y la ES predominan en las mujeres, en comparación con otras enfermedades, como la vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y el síndrome urémico hemolítico. No se ha estudiado adecuadamente la incidencia de afectación renal en pacientes con LES y embarazo ni las similitudes y diferencias que presentan en comparación con los casos de preeclampsia. El rol de los diferentes medicamentos inmunomoduladores empleados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y la respuesta a cada uno de ellos en pacientes femeninas no han sido estudiados.

El dirigir líneas de investigación enfocadas en analizar las similitudes entre estas afecciones, evaluar el rol de las hormonas sexuales en la inflamación, la inmunomodulación y la salud vascular puede llevarnos a importantes

descubrimientos y avances clínicos con el tiempo. Si las mujeres son más frecuentemente donadoras vivas durante distintas edades, ¿esto afectará el riesgo cardiovascular y el riesgo de ERCT? ¿Contamos con los estudios adecuados, realizados en la era actual, que empleen los criterios diagnósticos actuales de ERC y con las mejores herramientas disponibles al momento para entender por completo la reserva renal? En las mujeres donadoras, ¿existen factores adicionales que deriven en cambios hormonales a nivel vascular a medida que avanza su edad? Y finalmente, ¿el riesgo de ERC y preeclampsia se incrementa en las mujeres que son donadoras renales a edades más tempranas?

Con respecto a las terapias específicas para retrasar la progresión de la ERC, ¿realmente sabemos si la respuesta terapéutica a los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/fármacos bloqueadores de receptores de angiotensina II (*angiotensin II receptor antagonists*; ARAII, por sus siglas en inglés) es diferente, dependiendo del sexo del paciente? ¿Deberíamos investigar si la dosis del fármaco debe ajustarse de acuerdo con el sexo? Sabemos que la función vascular e inmune es afectada por las hormonas sexuales, pero ¿realmente conocemos el impacto de las diferentes terapias sobre la base del nivel o la tasa de las hormonas sexuales? En los países de mediano y bajo ingreso, ¿cómo impactan los cambios económicos y socioculturales en la salud de la mujer? ¿Y conocemos cómo el estado nutricional con el incremento en la prevalencia de obesidad, diabetes e hipertensión puede impactar en la ERC?

CONCLUSIONES

Las mujeres tienen factores de riesgo únicos para el desarrollo de enfermedades renales. Las enfermedades renales y los problemas relacionados con el acceso a la atención médica tienen un profundo impacto en las generaciones

TABLA 2. Diferencias de acuerdo con el sexo en la incidencia y la gravedad de las enfermedades autoinmunes

		LES	AR	ES
Pico de incidencia		Edad reproductiva	Perimenopausia	Después de los 50-60 años
Radio mujer/hombre		Pico de 15:1 Total de 9:1	Pico de 4:1 > 60 años, 1:1	Pico de 14:1 Total de 3:1
Influencia de los estrógenos	Niveles altos	Negativo	Positivo	¿?
	Niveles bajos	¿?	Negativo	Negativo

LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide; ES: esclerodermia (esclerosis) sistémica.

actuales y futuras. Apostar por un mejor acceso a los cuidados de salud en las mujeres es fundamental para mantener la salud de las familias, las comunidades y las poblaciones. Existe una necesidad clara de concientizar a la población sobre la importancia de un diagnóstico oportuno y el seguimiento médico adecuado de las pacientes con ERC durante el embarazo.

Son primordiales los estudios enfocados en conocer la contribución única de las hormonas sexuales, las interacciones de dichas hormonas y otros eventos fisiológicos para mejorar el entendimiento de la progresión de enfermedades renales en la mujer. Estudiar las condiciones inmunológicas particulares en la mujer, como el embarazo (visto como un estado de inmunotolerancia), el LES y otras enfermedades autoinmunes y sistémicas comunes, pueden permitir avanzar en el entendimiento de la enfermedad y resolver interrogantes en el manejo.

El Día Mundial del Riñón y el Día Internacional de la Mujer, en 2018, son conmemorados el mismo día, lo que nos brinda la oportunidad de resaltar la importancia en la salud de la mujer y, particularmente, su salud renal. El Día Mundial del Riñón en su 13^{avo} aniversario promueve el acceso asequible y equitativo a la educación en salud, la atención médica y la prevención de las enfermedades renales para todas las mujeres y niñas del mundo. ■

Declaración

Todos los autores contribuyeron de igual forma en este trabajo. Ninguno tiene conflicto de interés con esta publicación o con la información que contiene; las declaraciones completas se encuentran en los formatos individuales de cada autor.

Reconocimiento

Agradecemos a la Dra. Luz María Alcantar Vallín por la traducción al español de la versión original en inglés.

REFERENCIAS

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1545-602.
2. Liu Y, Ma X, Zheng J, et al. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):235.
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016;387(10022):999-1011.
4. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2011-22.
5. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 2013;382(9888):273-83.
6. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, et al. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(2):205-12.
7. Pierdominici M, Ortona E. Estrogen Impact on Autoimmunity Onset and Progression: the Paradigm of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Trends Immun* 2013;1(2):24-34.
8. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol* 1990;17(12):1620-2.
9. Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f324.
10. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):217-24.
11. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3 Suppl 1):A7-8.
12. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385(9981):1975-82.
13. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, et al. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol* 2005;25(5):474-83.
14. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, et al. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(5):843-9.
15. Webster P, Lightstone L, McKay DB, et al. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int* 2017;91(5):1047-56.