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

Giorgina B. Piccoli^{1,2}, Mona Alrukhaimi³, Zhi-Hong Liu⁴, Elena Zakharova⁵ y Adeera Levin^{6*};
en representación del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón[†]

¹Departamento de Ciencias Clínicas y Biológicas, Universidad de Torino, Italia; ²Nefrología, Centro Hospitalario Le Mans, Le Mans, Francia; ³Departamento de Medicina, Colegio Médico de Dubai, Dubai, Emiratos Árabes Unidos; ⁴Centro Nacional de Investigación Clínica en Enfermedades Renales, Hospital de Jinling, Escuela de Medicina Universidad de Nanjing, Nanjing, China; ⁵Nefrología, Hospital N.A.S.P. Botkin de la Ciudad de Moscú, Universidad de Medicina y Odontología del Estado de Moscú, Academia Médica Rusa de Educación Profesional Continua, Moscú, Federación Rusa; ⁶Departamento de Medicina, División de Nefrología, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Columbia Británica, Canadá

[†]Los miembros del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón son: Philip Kam Tao Li, Guillermo García-García, Mohammed Benghanem-Gharbi, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Giorgina B. Piccoli, Gamal Saadi, Louise Fox, Elena Zakharova y Sharon Andreoli

Nota: Todos los autores contribuyeron de forma similar en la planeación, preparación y edición de este trabajo.

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta aproximadamente al 10% de la población mundial adulta, es una de las primeras 20 causas de muerte en el mundo y el impacto de la enfermedad en el paciente y sus familias puede ser devastador. En el 2018, el Día Mundial del Riñón y el Día Internacional de la Mujer coinciden, ofreciéndonos una oportunidad para demostrar el impacto que tiene la salud de la mujer, específicamente su salud renal, en la comunidad y en las generaciones futuras, fomentar el conocimiento sobre aspectos específicos de la enfermedad renal en la mujer y poder aplicarlos de forma extensiva. Las mujeres y niñas representan alrededor del 50% de la población mundial, siendo integrantes fundamentales de la sociedad y de sus familias. Las diferencias de género persisten en todo el mundo y afectan al acceso de las mujeres a la educación, los cuidados de salud y su inclusión en estudios clínicos. El embarazo es una etapa única, que ofrece la oportunidad de diagnosticar la enfermedad renal y en la cual las enfermedades renales agudas y crónicas pueden manifestarse, lo que podría impactar en la salud renal de las generaciones futuras. Existen varias enfermedades autoinmunes y algunos otros factores que afectan más comúnmente a la mujer, con serias consecuencias durante el embarazo para la madre y para el feto. Las mujeres en diálisis tienen complicaciones diferentes a las de los hombres; además, son más frecuentemente donadoras que receptoras del trasplante renal. En esta editorial nos enfocamos en qué hacemos y en qué no conocemos sobre la mujer, la salud y enfermedad renal, y qué podemos aprender para mejorar sus condiciones en todo el mundo.

Palabras clave: Mujer. Acceso a la salud. Salud renal. Enfermedad renal aguda y crónica. Desigualdad.

Kidney disease in women: Reflections on World Kidney Day 2018

Abstract

Chronic kidney disease affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide, and its impact on patients and their families can be devastating. World Kidney Day and International Women's

Correspondencia:

*Adeera Levin

E-mail: alevin@providencehealth.bc.ca

Fecha de recepción: 20-12-2017

Fecha de aceptación: 23-12-2017

DOI: 10.24875/NEFRO.M18000001

Disponible en internet: 28-05-2018

Nefro Lat. 2018;15:1-7

www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2018 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Day in 2018 coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations, as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women so that we may apply those learnings more broadly. Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors to society and their families. Gender differences continue to exist around the world in access to education, medical care, and participation in clinical studies. Pregnancy is a unique state for women, offering an opportunity for diagnosis of kidney disease, but also a state where acute and chronic kidney diseases may manifest, and which may impact future generations with respect to kidney health. There are various autoimmune and other conditions that are more likely to impact women with profound consequences for child bearing, and on the fetus. Women have different complications on dialysis than men, and are more likely to be donors than recipients of kidney transplants. In this editorial, we focus on what we do and do not know about women, kidney health, and kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes worldwide.

Key words: Women. Access to care. Kidney health. Acute and chronic kidney disease. Inequities.

Salud renal y salud en la mujer: una oportunidad para mejorar las condiciones de las generaciones actuales y futuras

Introducción

La ERC afecta a cerca del 10% de la población adulta en el mundo, 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 el 2018, el Día Mundial del Riñón y el Día Internacional de la Mujer coinciden, brindándonos 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 fomentar el conocimiento sobre aspectos específicos de la enfermedad renal en la mujer, para aplicarlos de forma extensiva.

Las mujeres y niñas representan aproximadamente el 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 familia y la comunidad. En el siglo XXI, las mujeres continúan luchando por la igualdad en los negocios, en el comercio y en el área profesional, inexistente en muchas situaciones. En diferentes lugares de todo el mundo no existe igualdad en el acceso a la educación y la atención médica entre hombres y mujeres; las mujeres permanecen subrepresentadas en muchos estudios de investigación clínica, limitando la evidencia para generar recomendaciones que garanticen mejores resultados en su salud (Fig. 1).

En esta 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

Embarazo

El embarazo es un desafío único y una causa común de daño renal agudo (DRA) en las mujeres en edad fértil². El DRA y la preeclampsia (PE) pueden ocasionar ERC subsecuente, aunque el impacto de este riesgo se desconoce. La PE es factor de riesgo para desarrollar ERC y ERC terminal (ERCT) en la madre³ y es la principal causa de DRA y muerte materna en países en desarrollo⁴. Además, la PE se asocia con «productos pequeños», lo cual se considera un factor de riesgo para desarrollar diabetes, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares (ECV) y ERC durante la vida⁵. 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 periodo 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.

Enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y la esclerosis sistémica (ES) afectan principalmente a la mujer y se caracterizan por inflamación sistémica que lleva a disfunción de órganos diana, incluido, el riñón. La mayor incidencia y severidad de estas enfermedades en el sexo femenino es resultado de complejas interacciones entre factores hormonales, genéticos y epigenéticos (Tabla 2). El coste de estas enfermedades para la salud pública es significativo, ya que representan las principales causas de morbilidad en mujeres en edad adulta⁶⁻⁸.

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

AI: autoinmunes; AR: artritis reumatoide; DRA: daño renal agudo; ERC: enfermedad renal crónica; ES: esclerosis sistémica; FAV: fístula arteriovenosa; HD: hemodiálisis; LES: lupus eritematoso sistémico.

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

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

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 1.ª semana - 1.º mes posparto	En países con recursos adecuados es un evento muy raro, los casos reportados ocurren en el contexto de reactivaciones severas de enfermedades autoinmunes (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 de mayor gravedad	Diferentes formas de evaluar y estimar; puede estar relacionada con políticas obstétricas (adelantar el parto en caso de deterioro en la función renal); ocurre en el 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 autoinmunes	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 mujeres no embarazadas
Rechazo de injerto	Rechazo agudo en el embarazo	De forma similar al LES, los episodios de rechazo no 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 incrementar en pacientes con ERC, pero existen pocos reportes. Es un problema importante en enfermedades autoinmunes (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 autoinmunes 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
Neonatos pequeños o muy pequeños	Bebé con peso < 2.500-1.500gr al nacimiento	Se clasifica según el peso en relación a la edad gestacional
Pretérmino, prematuridad extrema	Nacimiento antes de la semana 37-34 de gestación o con < 28 sdg	El riesgo de prematuridad incrementa en 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 edad gestacional (nacidos entre el 5.º o 10.º percentil)	Inversamente relacionado con el parto pretérmino; la RCIU y la condición 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); enfermedades hereditarias como PQR, nefropatía por reflujo o CAKUT pueden ser evidentes al nacimiento
Enfermedades renales hereditarias	Cualquier tipo de ERC	Diferentes causas de ERC tienen patrones de herencia o predisposición genética; además de la PQR, reflujo y CAKUT, la enfermedad de Alport, IgA, patologías tubulares o enfermedades mitocondriales tienen un trasfondo genético, generalmente evidente en la edad adulta

(Continúa)

Tabla 1. Resultados adversos durante el embarazo en pacientes con enfermedad renal crónica y su descendencia (*continuación*)

Término	Definición	Puntos principales
Hipertensión-ERC	Mayor riesgo de hipertensión y ERC durante su vida	La maduración tardía de las nefronas resulta en un menor número de nefronas en los bebés prematuros; el riesgo es mayor en aquellos PEG-RCIU que en los pretérmino pero adecuados para la edad gestacional
Otros problemas a largo plazo	Alteraciones en el desarrollo	Debido a la prematurez, la hemorragia cerebral o la sepsis neonatal, aunque no son causados directamente por la ERC, son problemas importantes en todos los prematuros

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

Tabla 2. Diferencias de acuerdo al sexo en la incidencia y severidad de las enfermedades autoinmunes

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

AR: artritis reumatoide; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico

Terapias de reemplazo renal

En distintas cohortes se ha reportado una menor prevalencia de ERC en mujeres en comparación con los hombres, pero ellos presentan menor progresión a ERCT⁹. Las mujeres con ERC tienen mayor riesgo cardiovascular que aquellas sin ERC¹⁰.

El acceso a las terapias de reemplazo renal (TRR) es desigual en todo el mundo¹. La igualdad de acceso a la TRR para mujeres y niñas es motivo de preocupación, ya que en muchas sociedades se encuentran en desventaja por la discriminación derivada de factores socioculturales. Existe poca información que nos muestre las diferencias sobre el acceso y tipo de TRR según el 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

Embarazo, DRA, enfermedades autoinmunes, ERC, diálisis y 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 la tasa de fertilización asistida, lo que deriva en un mayor número de pacientes con PE, 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 PE, restricción del crecimiento intrauterino o ambas. ¿Conducirá esto a un incremento en ERC y ECV en la mujer y su descendencia en el futuro?

¿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 subóptima¹⁵. Cómo impactará esto en los resultados materno-fetales a corto y 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 mujeres, en comparación con otras enfermedades como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y el síndrome hemolítico urémico. No se ha investigado adecuadamente la incidencia de afectación renal en pacientes con LES y embarazo, ni las similitudes y diferencias que presenta en comparación con los casos de PE. 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 tampoco ha sido estudiado.

El dirigir líneas de investigación enfocadas a analizar las similitudes entre estas condiciones, evaluar el rol de las hormonas sexuales en la inflamación, 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, ¿afectará esto al riesgo cardiovascular y el de ERCT?, ¿contamos con los estudios adecuados, realizados en la era actual, empleando 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 PE 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 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II es diferente dependiendo del sexo del paciente? ¿Deberíamos investigar si la dosis del fármaco debe ajustarse de acuerdo al sexo?

Sabemos que la función vascular e inmunitaria está afectada por las hormonas sexuales, pero ¿realmente conocemos el impacto de las diferentes terapias en relación al 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, por último, ¿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 actuales y futuras. Apostar por un mejor acceso a los cuidados de salud en las mujeres es fundamental para mantener la salud de familias, comunidades y poblaciones. Existe una necesidad clara de concienciar a la población sobre la importancia de un diagnóstico oportuno y el seguimiento médico adecuado de las pacientes con ERC durante el embarazo.

Estudios enfocados a conocer la contribución única de las hormonas sexuales, las interacciones de dichas hormonas y otros eventos fisiológicos, son primordiales 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), así como el LES y otras enfermedades autoinmunes y sistémicas comunes en el sexo femenino, pueden permitir avances en el entendimiento de la enfermedad y resolver interrogantes en el tratamiento.

El Día Mundial del Riñón y el Día Internacional de la Mujer en el 2018 son conmemorados el mismo día, brindándonos la oportunidad de resaltar la importancia en la salud de la mujer y particularmente su salud renal. En su decimotercero aniversario, el Día Mundial del Riñón 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 de los autores 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.

Agradecimientos

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

Bibliografía

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 in 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.