



La referencia tardía al nefrólogo influye en la morbi-mortalidad de los pacientes en hemodiálisis. Un estudio provincial

J. M.^a Peña*, J. M. Logroño**, R. Pernaute*, C. Laviades**, R. Virto** y C. Vicente de Vera***

*Servicios de Nefrología del Hospital de Barbastro y del **Hospital San Jorge de Huesca. ***Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lérida.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las repercusiones de la referencia tardía al nefrólogo de los pacientes con insuficiencia renal crónica en la morbi-mortalidad de los pacientes que inician hemodiálisis.

Pacientes y métodos: Se incluyó en el estudio a los pacientes que iniciaron hemodiálisis (HD) como primera forma de tratamiento, y que sobrevivieron al menos noventa días, en los dos hospitales de referencia de la provincia de Huesca (Hospital San Jorge de Huesca y Hospital de Barbastro) en el periodo comprendido entre el 1-1-1990 y el 31-12-2001. Se excluyeron los pacientes que iniciaron HD crónica tras presentar fracaso renal agudo. Se recogieron para el estudio variables clínicas como analíticas tanto al inicio de la HD como durante el seguimiento. Los pacientes se incluyeron en el grupo de referencia precoz (RP) o referencia tardía (RT) dependiendo de si se realizó un seguimiento en la consulta de nefrología previo al inicio de la HD mayor o menor de cuatro meses respectivamente. Se llevó a cabo un análisis de morbilidad mediante la construcción de un modelo de regresión lineal múltiple utilizando la tasa de días de ingreso por paciente-año como variable dependiente. También se realizó un análisis de supervivencia global y en los tres primeros años de seguimiento mediante el modelo de regresión de Cox.

Resultados: Un total de 139 pacientes (el 78%) iniciaron HD en el grupo de RP y 39 pacientes (el 22%) en el grupo de RT. El seguimiento medio fue similar en ambos grupos (RT = 34,43 ± 25,5 meses; RP = 34,42 ± 28,37 meses). Al inicio de la HD la RT se asoció de modo significativo a mayor porcentaje de catéteres temporales, menor nivel de hematocrito y de albúmina, mayor índice de comorbilidad y mayores niveles de urea y creatinina. Respecto a la morbilidad el análisis multivariante mostró como factores de riesgo independientes el índice de comorbilidad, la referencia tardía, la albúmina sérica, el porcentaje de reducción de la urea (PRU) y el hematocrito ($R^2 = 0,334$, $F = 16,97$, $p < 0,005$). La ecuación de regresión final fue la siguiente: Tasa de días de ingreso por paciente-año = 101,12 + (2,45 x índice de comorbilidad) - (12,11 x referencia tardía) - (11,57 x Albúmina) - (0,43 x PRU) - (0,83 x Hematocrito). En el análisis de supervivencia global tras el seguimiento completo el modelo de regresión de Cox seleccionó como variables inde-

Correspondencia: Dr. José María Peña Porta
Servicio de Nefrología
Hospital de Barbastro
Ctra. Nacional 240, s/n.
22300 Barbastro (Huesca)
E-mail: jmpenna@salud.aragob.es

pendientes el hematocrito (RR = -0,207, CI 95% 0,726-0,910, $p < 0,0005$), el índice de comorbilidad (RR = 0,265, CI 95% 1,066-1,594, $p = 0,007$), el PRU (RR = -0,059, CI 95% 0,893-0,996, $p = 0,038$) y el tipo de membrana del dializador (RR = -0,771, CI 95% 0,260-0,822, $p = 0,007$). No obstante, tras ajustar sucesivos modelos al cabo de 12, 24 y 36 meses de seguimiento la variable RP influyó de modo independiente en la supervivencia los dos primeros años, perdiendo su significación los años posteriores.

Conclusiones: En nuestro estudio los pacientes del grupo RT presentaron una peor situación clínica al inicio de la HD. Posteriormente se evidenció en este grupo una mayor morbilidad a largo plazo y una menor supervivencia los dos primeros años.

Palabras clave: **Insuficiencia renal crónica. Referencia tardía. Hemodiálisis. Morbilidad. Supervivencia.**

LATE NEPHROLOGY REFERRAL INFLUENCES ON MORBIDITY AND MORTALITY OF HEMODIALYSIS PATIENTS. A PROVINCIAL STUDY

SUMMARY

Objective: To evaluate the influence of late referral to nephrology of the patients with chronic renal failure in the morbimortality of the patients who start hemodialysis.

Subjects and methods: There were included in the study the patients who started hemodialysis (HD) as first form of treatment, and that survived at least three months in both hospitals of reference of the province of Huesca from January 1990 to December 2001. Patients who started HD after acute renal failure were excluded. Clinical and analytical data were determined for each patient at the start of HD and during the follow-up. Early (ER) and late referral (LR) were defined by the time of first nephrology encounter greater than or less than 4 months respectively, before HD initiation. Morbidity analysis (using multiple linear regression with rate of days of hospitalization as dependent variable) and global and annual hazards regression) were carried out.

Results: A total of 139 patients (78%) started HD in the ER group and 39 (22%) in LR group. Mean follow-up was similar in both (ER = 34.43 ± 25.5 months; LR = 34.42 ± 28.37 months). At the start of dialysis LR was associated to higher proportion of temporary catheters, lower level of hematocrit and albumin, higher comorbidity and higher levels of urea and creatinine. Risk factors selected by the model in the morbidity analysis were index of comorbidity (CI), late referral, serum albumin, urea reduction ratio (URR) and hematocrit ($R^2 = 0.334$, $F = 16.97$, $p < 0.005$). The final equation of regression was: Rate of hospitalization's days = $101.12 + (2.45 \times CI) - (12.11 \times LR) - (11.57 \times Alb.) - (0.43 \times PRU) - (0.83 \times Hto)$. Variables selected by Cox's regression model that were associated with survival throughout complete follow-up were hematocrit (RR = -0,207, CI 95% 0,726-0,910, $p < 0,0005$), index of comorbilidad (RR = 0,265, CI 95% 1,066-1,594, $p = 0,007$), PRU (RR = -0,059, CI 95% 0,893-0,996, $p = 0,038$) and type of dialysis membrane (RR = 0,771, CI 95% 0,260-0,822, $p = 0,007$). Nevertheless, in successive models fitting after 12, 24 and 36 months of follow-up the variable LR influenced in an independent way survival first two years, losing his significance later.

Conclusion: In our study patients of the group LR presented a worse clinical and metabolic situation at the beginning of the HD. Later there was demonstrated in this group a higher long-term morbidity and a lower survival the first two years.

Key words: **Chronic renal failure. Late referral. Hemodialysis. Morbidity. Survival.**

INTRODUCCIÓN

Las estadísticas indican que la incidencia y prevalencia de la insuficiencia renal crónica se han incrementado de modo progresivo en los últimos años y que esta tendencia se mantendrá en el futuro, constituyendo un problema sanitario y económico de primer orden^{1,2}. La población que inicia diálisis cada vez presenta mayor edad y más factores de riesgo asociados, sobretodo de tipo cardiovascular, lo que condiciona mayores probabilidades de resultados negativos en términos de morbilidad y mortalidad³.

A pesar de los incesantes avances tecnológicos y de una mejor comprensión de las estrategias de tratamiento la morbilidad y la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis continúan siendo muy elevadas respecto a las de la población general⁴. Estos malos resultados en cuanto a la morbi-mortalidad han impulsado la investigación de los factores potencialmente corregibles que se asocian con un mayor riesgo⁵. Entre ellos hay que destacar los avances conseguidos en el manejo de aspectos como la nutrición⁶, anemia⁷, dosis de diálisis⁸, osteodistrofia⁹, inflamación¹⁰, hipertensión¹¹, etc., que han permitido mejorar en parte los resultados clínicos.

Dentro de esta estrategia de continua mejora en los últimos tiempos se han incrementado los trabajos publicados que se centran en intentar describir nuevos factores hasta ahora no tenidos demasiado en cuenta y que pueden influir en los resultados de los pacientes en diálisis. Entre ellos destaca el estado clínico inicial de los pacientes que inician HD y que en buena parte es consecuencia de la calidad de los cuidados prediálisis dispensados en una consulta especializada de nefrología. De este modo se han establecido los conceptos de referencia precoz o tardía dependiendo de si este seguimiento previo se ha efectuado durante un período de tiempo suficientemente prolongado o no¹².

En la actualidad son bastantes los trabajos publicados que han evaluado las consecuencias de la referencia tardía (RT). En líneas generales en estos trabajos se constata que la RT resulta perjudicial para los pacientes en términos de inicio de HD en peores condiciones, incremento de los costos y una mayor morbilidad y mortalidad¹²⁻¹⁴.

Presentamos los resultados de un estudio realizado a nivel provincial en el que el objetivo principal fue evaluar las consecuencias de la RT en la morbi-mortalidad de los pacientes que inician HD.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que iniciaron HD en los dos hospitales de referencia de la provincia de Huesca, el Hospital San Jorge de Huesca y en el hospital de Barbastro, en el período comprendido entre el 1-1-1990 y el 31-12-2001. De estos se excluyeron para el análisis a aquellos que no sobrevivieron al menos 90 días en la técnica. También se excluyeron los pacientes que iniciaron HD crónica tras presentar fracaso renal agudo.

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes y sus carpetas de hemodiálisis de las que se extrajeron los siguientes datos que constituyen las diferentes variables del estudio:

- Sexo.
- Edad en años cumplidos al inicio del tratamiento sustitutivo.
- Fecha de inicio de la HD.
- Origen del caso (como llegó derivado el paciente a Nefrología): médico de cabecera, urología, medicina interna, otros especialistas, IRC detectada en urgencias, IRC terminal detectada en urgencias precisando inicio de diálisis en el primer ingreso, otro centro, rechazo de trasplante.
- Etiología de la IRCT: No filiada, nefropatía diabética, nefroangiosclerosis, glomerulonefritis primarias, Poliquistosis renal del adulto autosómica dominante, Nefropatía túbulointersticial crónica, rechazo de trasplante, otras.
- Acceso vascular inicial: fístula arteriovenosa, catéter temporal, catéter tunelizado, prótesis vascular.
- Referencia precoz o tardía, entendido como haber seguido revisiones en una consulta de nefrología durante al menos cuatro meses antes del inicio de la diálisis (grupo RP) o no (grupo RT).
- Comorbilidad al inicio de HD, determinada mediante el cálculo para cada paciente del índice de comorbilidad de Charlson¹⁵. Dado que los pacientes se encontraban en TSR la puntuación en todos ellos comienza a partir de un mínimo de 2 puntos.
- Variables analíticas, medidas al inicio del TSR y posteriormente con periodicidad mensual para la mayoría de ellas (muestras sanguíneas extraídas prediálisis): hematocrito, hormona paratiroidea intacta (PTHi), urea, creatinina, calcio, fósforo, bicarbonato, fosfatasa alcalina, colesterol, potasio, recuento de linfocitos, albúmina, ácido úrico. La albúmina y el colesterol en el hospital San Jorge se determinó trimestralmente, la PTHi se determinó en ambos hos-

pitales semestralmente. Se calculó la media aritmética de los valores de cada una de las determinaciones periódicas de estas variables para cada paciente.

– Variables relacionadas con el tratamiento mediante hemodiálisis: tipo de membrana (celulósica, sintética de alta permeabilidad; en el caso de los pacientes que hubieran utilizado ambos tipos se clasificaron de acuerdo a aquella membrana que fuera utilizada en más del 50% de las sesiones), porcentaje de reducción de la urea (PRU) como parámetro de eficacia dialítica, utilización de vitamina D (no utilizada, sí utilizada), unidades/kilo/semana de eritropoyetina utilizadas. El PRU se calculó con la siguiente fórmula según el modelo cinético de la urea de Gotch y Sargent¹⁶:

$$\text{PRU} = 1 - (\text{UREA postdiálisis/prediálisis}) \times 100$$

– En los casos tratados con eritropoyetina se calculó el índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE) mediante la fórmula:

$$\text{IRE} = \text{dosis de epo (u/k/semana)/hemoglobina (g/dl)}$$

– Número de ingresos hospitalarios por cualquier motivo (incluyendo el ingreso inicial si lo hubo y también los relacionados con problemas del acceso vascular) y número total de días de ingreso. Con este último dato y el tiempo de seguimiento se calculó la tasa de días de ingreso por paciente-año como el resultado de dividir los días de ingreso totales por el tiempo de seguimiento en pacientes-años. Para aquellos pacientes con un tiempo de seguimiento total menor de doce meses la tasa se calculó mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa estandarizada} = (12/\text{tiempo en meses}) \times \text{días de ingreso totales}$$

– Tiempo de seguimiento hasta la muerte, trasplante renal, traslado a otro centro o cierre del estudio (el 31-12-2001). En el análisis de supervivencia estas tres últimas circunstancias se consideraron como tiempos incompletos o censurados.

– Etiología de la muerte (cardiovascular, infecciosa, neoplasia, hepática-digestiva, desconocida, otras).

La pauta de hemodiálisis fue similar en todos los casos, con tres sesiones semanales entre 3,30 y 4 horas utilizando bicarbonato en el baño de diálisis, con un Kt/V objetivo superior a uno.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

– *Estadística descriptiva y análisis exploratorios*: se realizó un análisis de las características epidemiológicas, índices medios y marcadores biológicos. Las variables cuantitativas se describen como media \pm 1 desviación estandar (SD). Se efectuó un análisis univariante para determinar las diferencias significativas respecto a determinadas variables entre los pacientes de los grupos de RT y RP.

Las variables categóricas fueron analizadas mediante el test de Chi-cuadrado. Si las condiciones requeridas para la utilización de este test no se cumplían fue sustituido por el test exacto de Fisher. Se utilizó el test de la «t de Student» en la comparación de variables cuantitativas con distribución normal. En el caso de que la variable no presentara una distribución normal, se sustituyó por el test no paramétrico de Mann Whitney.

– *Análisis de morbilidad*: mediante un análisis de regresión lineal simple se identificó a aquellas variables que se relacionaban de modo significativo con la tasa de días de ingreso por paciente-año. Posteriormente se efectuó un análisis multivariante usando el modelo de regresión lineal múltiple siendo la tasa de días de ingreso por paciente-año la variable dependiente. La selección de las variables a incluir en el modelo inicial se realizó según los resultados del análisis univariante, incluyendo aquellas con significación estadística. Tras la introducción de las variables se procedió a su análisis mediante el método de regresión paso a paso («stepwise regresión») con un criterio de inclusión de $p < 0,05$, de exclusión de $p > 0,10$ y una tolerancia $> 0,01$.

– *Análisis de supervivencia*: la supervivencia de los pacientes de los grupos RT y RP fue analizada utilizando el método de Kaplan-Meier y comparando las curvas de supervivencia estimadas mediante el test Log rango. Se realizó un análisis multivariante usando el modelo de regresión de riesgos proporcionales (regresión de Cox) para detectar las posibles variables pronósticas asociadas a la supervivencia tras el seguimiento completo y otros tres análisis para evaluar el impacto de la referencia tardía en la supervivencia los primeros tres años en HD. Para la construcción del modelo inicial la selección de las variables incluidas se realizó de igual modo según los resultados del análisis univariante. El tratamiento de variables en el modelo se llevó a cabo siguiendo un procedimiento de selección por pasos hacia delante (inclusión secuencial) basado en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud.

En los análisis anteriores cuando se utilizaron variables analíticas se emplearon los valores medios de todas las determinaciones realizadas a cada paciente a lo largo del seguimiento, excepto en la comparación entre los grupos de referencia precoz y tardía al inicio de HD y en el análisis multivariante del impacto de la referencia tardía en los primeros tres años. En estos últimos casos se utilizaron los valores analíticos iniciales (la última analítica previa a la realización de la primera hemodiálisis) de los pacientes.

Para la realización de todos estos análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS 10.0. Un valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un total de 191 pacientes iniciaron tratamiento mediante HD crónica en el hospital San Jorge de Huesca (100 pacientes) y en el hospital de Barbastro (91 pacientes) en el periodo comprendido entre el 1-1-1990 y el 31-12-2001. De estos se excluyeron para el análisis a 13 casos, 11 de ellos por no sobrevivir al menos 90 días en la técnica y dos por extravío de las analíticas. El seguimiento medio tras el inicio de hemodiálisis fue de $36,31 \pm 28,2$ meses (mediana: 26,96 meses). La edad media de los pacientes que comenzaron HD fue de $59,57 \pm 15,05$ años (IC del 95% 57,55-61,58), con un rango de 71

años (13-84). Un 61,8% eran varones frente a un 38,2% de mujeres. En cuanto a la etiología de la IRC la nefropatía diabética supuso el 22,5% de los casos, las nefropatías no filiadas el 18,5%, nefropatía túbulointersticial 14,6%, glomerulonefritis 12,4%, nefroangiosclerosis 11,2%, poliquistosis 12,9%, otras etiologías 7,9%. La distribución de los pacientes según el acceso vascular inicial fue la siguiente: un 59,8% inició HD a través de una fístula arteriovenosa, el 36,2% a través de un catéter temporal, el 2,9% con un catéter tunelizado y un 1,1% con una prótesis vascular. El 52% de los pacientes se dializó con membranas celulósicas frente al 48% que lo hizo con membranas sintéticas de alta permeabilidad.

En la figura 1 se muestra el origen de los casos, es decir, como llegaron los pacientes por primera vez al servicio de nefrología. El mayor porcentaje de pacientes, un 33,9%, fueron remitidos a la consulta externa de nefrología por su médico de cabecera. El motivo de la remisión fue principalmente por el hallazgo de cifras elevadas de urea y creatinina séricas o por hipertensión arterial. Es destacable que un 10,9% de los pacientes fueron detectados cuando acudieron a urgencias del hospital presentando ya en ese momento una IRC terminal que obligó a instaurar tratamiento mediante hemodiálisis en ese primer ingreso, sin que previamente hubiesen sido controlados por un nefrólogo. Un 15,2% de los pacientes fueron remitidos desde otros centros situados fuera de la provincia de Huesca donde ya se conocía la

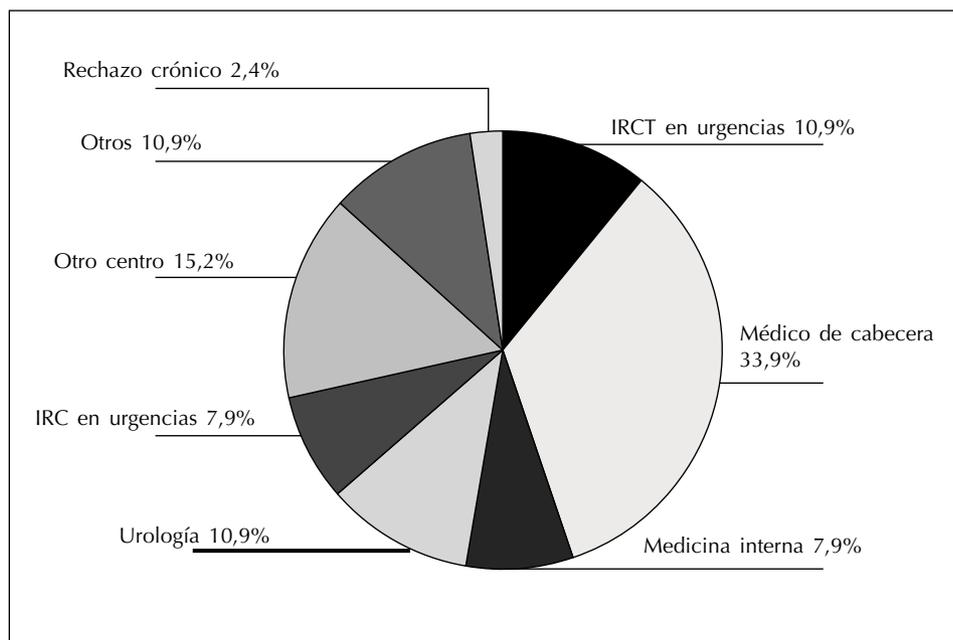


Fig. 1.—Origen de los casos.

existencia de una insuficiencia renal. El resto de porcentajes se dividen entre el 10,9% detectados en urología, un porcentaje similar por otros especialistas (digestólogos, reumatólogos, neumólogos, etc.) exceptuando a los especialistas en Medicina interna que diagnosticaron el 7,9% de los casos. Otro 7,9% de los casos fueron detectados en los servicios de urgencias como portadores de una IRC no terminal desconocida hasta el momento. Finalmente una minoría de casos, un 2,4%, entraron en un programa de hemodiálisis crónica tras presentar un rechazo crónico del injerto renal. Analizados globalmente estos resultados muestran que el 50% de los pacientes que comenzaron HD fueron diagnosticados por primera vez como portadores de una IRC en el Hospital.

En el momento del cierre del estudio 60 pacientes (33,7%) habían fallecido, 50 pacientes (28,1%) habían recibido un trasplante renal, 67 pacientes (37,6%) continuaba en HD y tan solo un paciente (0,6%) había sido trasladado a otro centro fuera de la provincia. Respecto a la etiología de las muertes el 45,2% fue de origen cardiovascular y el 22,6% de origen infeccioso, repartiéndose el resto entre las de otro origen.

Tabla I. Características clínicas y analíticas de los pacientes al iniciar hemodiálisis

	Referencia a nefrología		Significación
	Tardía n = 39	Precoz n = 139	
Sexo (varón, %)	66,7	60,2	ns
Edad al inicio de HD (años)	61,4 ± 15	58,58 ± 15	ns**
Inicio de HD con catéter (%)	81,3	25,2	p < 0,0001
Nefropatía diabética	25,6	21,6	
Poliquistosis	10,3	13,7	
No filiada	15,4	19,4	
Glomerular	10,3	12,9	ns
(%)	15,4	10,1	
Nefroangiosclerosis	10,3	15,8	
Tubulointerstitial	12,9	6,5	
Otras			
Índice de comorbilidad	6,71 ± 2,3	5,93 ± 2,1	p = 0,028**
Pacientes con EPO (%)	8	24	p = 0,026
Acido úrico mg/dl	7,06 ± 7,1	6,86 ± 6,9	ns*
Urea mg/dl	227,23 ± 102,7	184,54 ± 57	p = 0,038**
Creatinina mg/dl	10,22 ± 4,3	8,28 ± 2,2	p = 0,037**
Fosfatasa alcalina ui/l	86,00 ± 88	79,23 ± 79	ns**
Potasio meq/l	5,23 ± 0,96	4,98 ± 0,77	ns**
Bicarbonato meq/l	21,67 ± 5,1	21,84 ± 3,7	ns*
Albumina g/dl	3,23 ± 0,56	3,54 ± 0,41	p = 0,004**
Calcio mg/dl	8,55 ± 1	8,88 ± 0,9	ns*
Fósforo mg/dl	5,90 ± 2,3	5,75 ± 1,5	ns*
Colesterol mg/dl	186,75 ± 53	183,72 ± 40	ns*
Hematocrito %	23,9 ± 4,4	27,4 ± 4,5	p < 0,0001**
PTHi pg/ml	425 ± 437	401 ± 350	ns**
Recuento linfocitos × 106/l	1.586 ± 451	1.513 ± 434	ns**

ns, diferencia no significativa. * t de Student. ** test U de Mann Whitney.

Análisis del impacto de la referencia tardía

En el grupo de RT se incluyeron 39 pacientes (el 22%) y 139 pacientes en el grupo de RP (el 78%). El seguimiento medio fue similar en ambos grupos (RT = 34,43 ± 25,5 meses; RP = 34,42 ± 28,37 meses). En la tabla I se muestran las características clínicas y analíticas de los pacientes de ambos grupos en el momento de comenzar la HD. No existían diferencias en cuanto a la edad, sexo y etiología de la IRC. El grupo RT comenzó HD a través de un catéter temporal en mayor porcentaje de casos y su índice de comorbilidad era mayor. Además el grupo RT presentó de modo significativo menores niveles de hematocrito y albúmina, por el contrario los niveles de urea y creatinina estaban incrementados. No existían diferencias significativas en el resto de variables analíticas.

En la tabla II se muestra la media de las variables analíticas tras el seguimiento completo de los pacientes así como la comparación de otros parámetros entre ambos grupos. El grupo RT presentó un nivel de hematocrito menor y un nivel de potasio sérico mayor de modo significativo respecto al grupo RP. También

Tabla II. Comparación de los dos grupos tras el seguimiento completo. Se muestran los valores medios de las variables analíticas

	Referencia a nefrología		Significación
	Tardía n = 39	Precoz n = 139	
Ácido úrico mg/dl	6,47 ± 0,95	6,45 ± 1,04	ns*
Urea mg/dl	159,82 ± 31,27	157,1 ± 27,6	ns*
Creatinina mg/dl	10,02 ± 2,4	9,42 ± 2,2	ns*
Fosfatasa alcalina ui/l	87,13 ± 47,2	89,2 ± 57,6	ns**
Potasio meq/l	5,6 ± 0,6	5,23 ± 0,6	p = 0,0**
Bicarbonato meq/l	22,35 ± 2,2	22,25 ± 2	ns*
Albumina g/dl	3,46 ± 0,45	3,55 ± 0,33	ns*
Calcio mg/dl	9,02 ± 0,66	9,22 ± 0,64	ns*
Fósforo mg/dl	5,86 ± 1,05	6 ± 1,08	ns*
Colesterol mg/dl	168,33 ± 35,43	179,61 ± 39	ns*
Hematocrito %	29,1 ± 2,97	31,12 ± 2,83	p < 0,0001*
PTHi pg/ml	343,6 ± 300,6	435 ± 407	ns**
Recuento linfocitos × 106/l	1.586 ± 451	1.513 ± 434	ns**
PRU	66,3 ± 7,6	67,9 ± 8,2	ns*
U/kg/semana epo en HD	101,43 ± 43	80,25 ± 47	p = 0,012*
Índice resistencia epo	11,19 ± 5,02	7,83 ± 5,04	p = 0,001*
MAP (%)	46	49	ns
Tasa días ingreso paciente-año	29,46 ± 37	10,64 ± 13,54	p < 0,0001**
Fallecidos en seguimiento (%)	51	29	p = 0,009
Trasplantados (%)	18	31	ns
En HD el 31-12-2001 (%)	31	40	ns

epo, eritropoyetina. ns, diferencia no significativa. PRU, Porcentaje de reducción de la urea. MAP, membrana de alta permeabilidad. *t de Student. **test U de Mann Whitney.

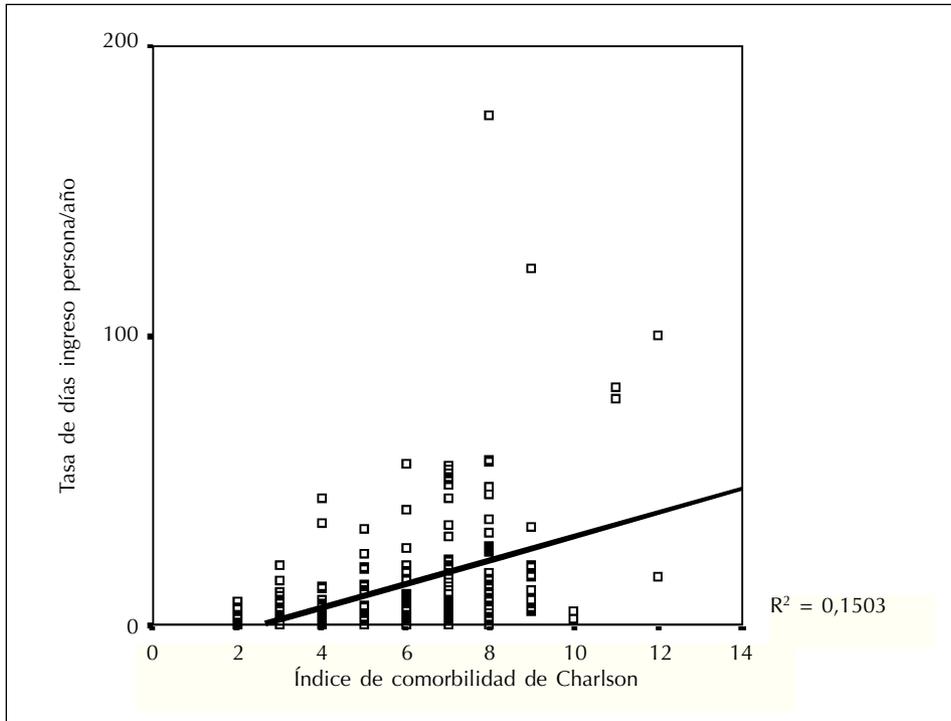


Fig. 2.—Asociación entre índice de comorbilidad y tasa de días de ingreso. ($p < 0,0001$).

existieron diferencias en la dosis de eritropoyetina administrada, el índice de resistencia a la eritropoyetina, la tasa de días de ingreso por paciente-año y en el porcentaje de fallecidos durante el seguimiento. Todas estas diferencias a favor del grupo RP.

En la figura 2 pueden apreciarse las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los dos grupos de pacientes. El test Log Rank está próximo a la significación estadística ($p = 0,06$). La supervivencia mediana del grupo RT es de 53,36 meses (IC 95% = 34,73-71,98) mientras que la del grupo RP es de 75,50 meses (IC 95% = 55,12-92,14).

Análisis de morbilidad

En el análisis mediante una regresión lineal simple se identificaron las variables que mostraron una asociación lineal significativa con la tasa de días de ingreso por paciente-año. En el caso del índice de comorbilidad ($p < 0,0001$) (fig. 3) y del índice de resistencia a la eritropoyetina ($p = 0,030$) la asociación lineal entre las dos variables es positiva, de igual modo sucede con la edad ($p = 0,015$) y el potasio ($p = 0,006$). En el caso de la albúmina sérica ($p < 0,0001$) (fig. 4) y del PRU ($p = 0,008$) la asociación lineal es negativa, como sucede también con la referencia tardía ($p < 0,0001$), el tratamiento con

vitamina D ($p = 0,013$) y el hematocrito ($p < 0,0001$).

Al introducir en un modelo de regresión lineal múltiple todas las variables seleccionadas en el análisis univariante previo, mantuvieron la significación las siguientes (tabla III): índice de comorbilidad, albúmina sérica, control previo en Nefrología, PRU y hematocrito.

La ecuación de regresión que finalmente predice la tasa de días de ingreso queda como sigue ($R^2 = 0,334$, $F = 16,97$, $p < 0,005$):

$$\begin{aligned} \text{Tasa días de ingreso por persona-año} &= 101,12 \\ &+ (2,45 \times \text{I. Comorb.}) - (12,11 \times \text{Ref. tardía}) \\ &- (11,57 \times \text{ALB.}) - (0,43 \times \text{PRU}) - (0,83 \times \text{HTO}) \end{aligned}$$

Basta sustituir los valores de las cinco variables para un paciente determinado para obtener la predicción de la tasa efectuada por el modelo. La variable referencia tardía es binaria, tomando el valor cero en el grupo RT y uno en el grupo RP.

Análisis de supervivencia

Tras ser introducidas en un modelo de regresión de Cox univariante las variables que mostraron una asociación significativa con la mortalidad tras el se-

REFERENCIA PRECOZ Y TARDÍA AL NEFRÓLOGO

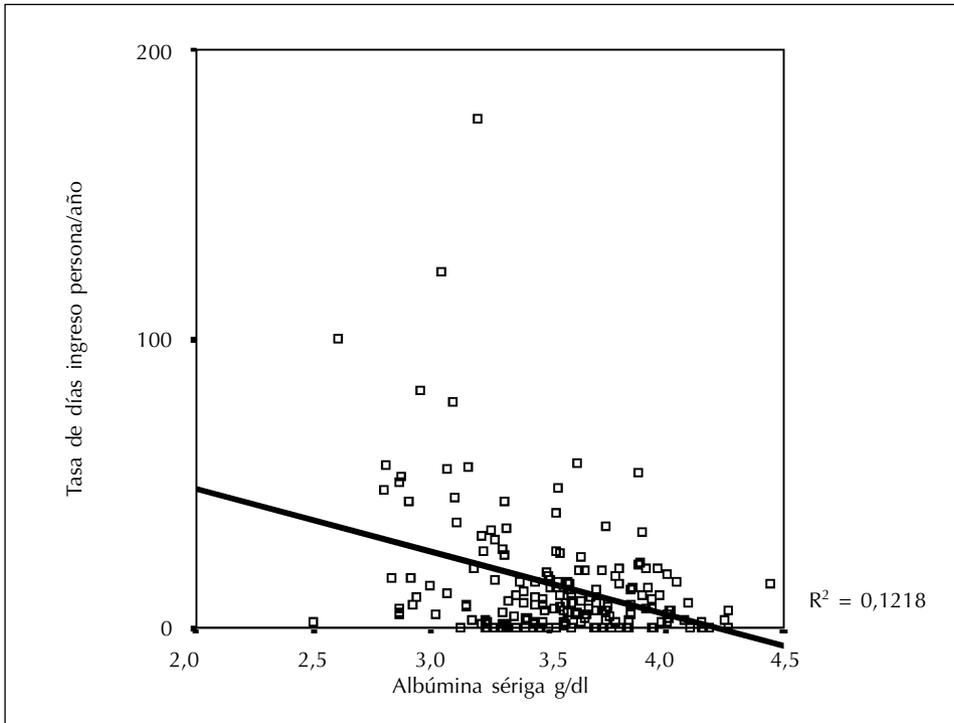


Fig. 3.—Asociación entre albúmina y tasa de días de ingreso ($p < 0,0001$).

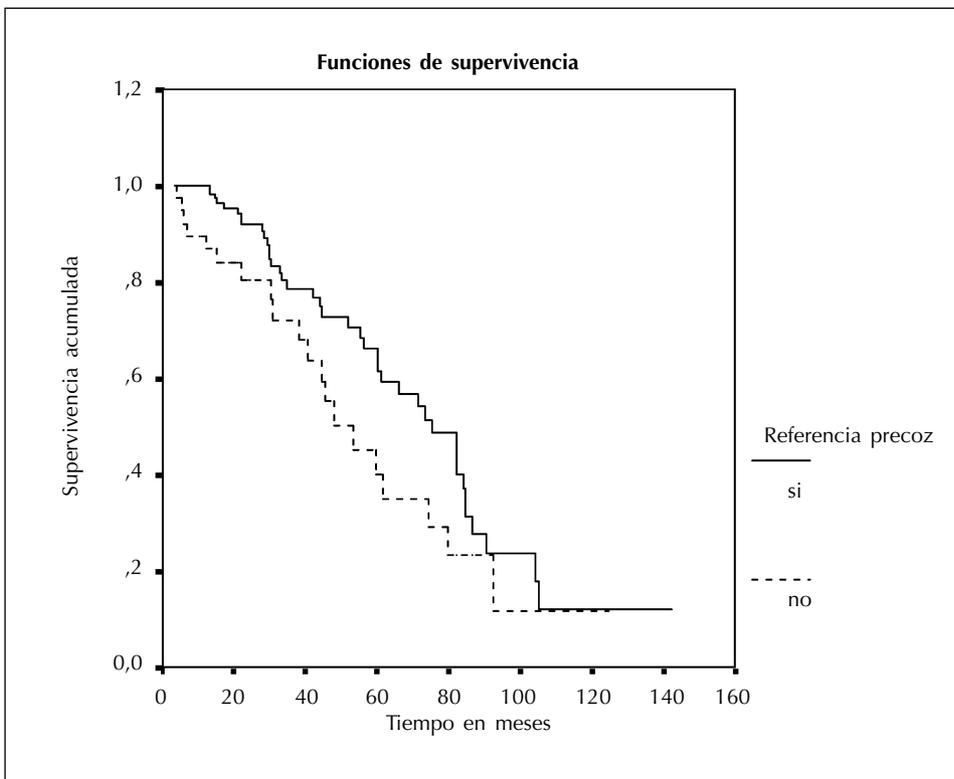


Fig. 4.—Curvas de supervivencia de los grupos de RT y RP. Log rango = 0,06.

Tabla III. Análisis de morbilidad. Variables seleccionadas por el modelo final de regresión lineal múltiple

	Coefficientes no estandarizados B	Significación	Intervalo de confianza 95% para B	
			Límite superior	Límite inferior
(Constante)	101.118	< 0,0005	53.601	148.635
Índice de comorbilidad de Charlson	2.445	< 0,0005	1.190	3.699
Referencia tardía	-12.111	< 0,0005	-18.132	-6.091
Albúmina sérica g/dl	-11.565	0,002	-18.768	-4.361
PRU	-0,428	0,031	-0,816	-0,039
Hematocrito	-0,826	0,049	-1.648	-0,004

PRU, porcentaje de reducción de la urea.

Tabla IV. Análisis de supervivencia. Variables que mantienen la significación estadística en el modelo de regresión de Cox multivariante tras el seguimiento completo

Variable	Coefficiente B	exp (B)	Significación	IC 95% de exp (B)	
				Inferior	Superior
Hematocrito	-0,207	0,813	< 0,0005	0,726	0,910
I. comorbilidad	0,265	1,303	0,007	1,066	1,594
PRU	-0,059	0,943	0,038	0,893	0,996
Membrana	-0,771	0,463	0,007	0,260	0,822

PRU, porcentaje de reducción de la urea.

guimiento completo fueron: albúmina, edad, tratamiento con vitamina D, hematocrito, índice de comorbilidad, PRU, tipo de membrana, inicio de hemodiálisis con catéter temporal. Otras tres variables se aproximaron al límite de la significación: hormona paratiroidea ($p = 0,087$), índice de resistencia a la eritropoyetina ($p = 0,059$), referencia tardía ($p = 0,061$).

Se introdujeron simultáneamente en un modelo de regresión de Cox las 11 variables anteriores. Finalmente las que mantienen la significación tras el ajuste estadístico son: el índice de comorbilidad, hematocrito, PRU y el tipo de membrana del dializador (tabla IV).

Para el índice de comorbilidad de Charlson el valor $\text{Exp}(B) = 1,303$ indica que en nuestra población de pacientes el riesgo de muerte aumenta un 30% por cada punto en que se incrementa dicho índice. $\text{Exp}(B)$ equivale por tanto a un riesgo relativo.

Las otras tres variables presentan un exponencial del coeficiente inferior a uno. Para su interpretación es más fácil considerar su inversa [$1/\text{exp}(B)$] que indica el aumento de la tasa de riesgo por cada descenso en una unidad de la variable. Para el hematocrito $1/0,813 = 1,23$ indica que el riesgo aumenta un 23% por cada descenso en un punto del valor del mismo. Para el PRU $1/0,943 = 1,06$ indica un aumento del 6% del riesgo por cada punto de reducción de este índice de eficacia de diálisis. Finalmente en el caso de la variable tipo de mem-

brana la inversa del exponencial $1/0,463 = 2,16$ indica que los pacientes dializados con membranas celulósicas experimentan un riesgo de mortalidad 2,16 veces mayor respecto a los pacientes dializados con membranas sintéticas de alta permeabilidad.

Para acabar de dilucidar si la referencia tardía es una variable que influye de modo independiente en la supervivencia de los pacientes en HD se llevó a cabo un análisis multivariante mediante la construcción de tres modelos de regresión de Cox para evaluar los factores pronósticos de supervivencia al cabo de 12, 24 y 36 meses respectivamente. La tabla V muestra los resultados de este análisis.

A los 12 meses de seguimiento las únicas variables que mostraron significación en el análisis multivariante fueron el índice de comorbilidad ($RR = 1,8$, $CI\ 95\% = 1,20-2,73$, $p = 0,004$) y la RT ($RR = 0,008$, $CI\ 95\% = 0,009-0,73$, $p = 0,010$). A los 24 meses de seguimiento las variables seleccionadas por el modelo continuaban siendo las mismas, el índice de comorbilidad ($RR = 1,91$, $CI\ 95\% = 1,46-2,5$, $p < 0,0005$) y la RT ($RR = 0,272$, $CI\ 95\% = 0,098-0,75$, $p = 0,017$). A los 36 meses de seguimiento el índice de comorbilidad permanece como variable significativa ($RR = 1,67$, $CI\ 95\% = 1,28-2,18$, $p < 0,0005$) junto con la edad ($RR = 1,061$, $CI\ 95\% = 1,01-1,12$, $p = 0,0025$) y el inicio de HD a través de un catéter temporal ($RR = 0,46$,

Tabla V. Análisis de supervivencia. Variables significativas en la regresión de Cox al cabo de 12, 24 y 36 meses de seguimiento

Variable	Coefficiente B	exp (B)	Significación	IC 95% de exp (B)	
				Inferior	Superior
<i>12 meses de seguimiento</i>					
Ref. Tardía	-4,8	0,008	0,010	0,009	0,73
I. comorbilidad	0,59	1,8	0,004	1,2	2,73
<i>24 meses de seguimiento</i>					
Ref. Tardía	-1,3	0,27	0,017	0,098	0,75
I. comorbilidad	0,65	1,91	< 0,0001	1,46	2,5
<i>36 meses de seguimiento</i>					
I. comorbilidad	0,51	1,7	< 0,0001	1,28	2,18
Edad	0,06	1,1	0,0025	1,01	1,12
Catéter tempor.	-0,77	0,46	0,052	0,21	1,01

CI 95% = 0,21-1,01, $p = 0,052$), aunque esta última variable está en el límite de la significación. En este modelo la RT deja de ser una variable con significación estadística.

DISCUSIÓN

Cada vez existe mayor concienciación entre los profesionales de la nefrología acerca de la importancia de unos cuidados de calidad en el periodo prediálisis. Son múltiples los estudios que han evaluado la hipótesis de que la referencia precoz a nefrología de los pacientes con IRC va a repercutir en unos mejores resultados clínicos. La mayoría de estos estudios han sido llevados a cabo en otros países¹⁷⁻³⁵ siendo menos los realizados hasta ahora en España³⁶⁻³⁸. Por ello pensamos que nuestro estudio contribuye a incrementar la evidencia existente en este tema en nuestro país. En general se evidencia en los estudios previos que los pacientes que han sido referidos de modo precoz inician diálisis en mejores condiciones clínicas y metabólicas: en mayor porcentaje a través de un acceso vascular definitivo, presentan menor grado de anemia y desnutrición, mejor control del metabolismo calcio-fósforo, menor acidosis metabólica y menor sobrecarga hídrica. Esto va a repercutir posteriormente en unos mejores resultados clínicos y unos costos menores, con menor número de ingresos, sobre todo en la fase precoz, y lo que es más importante, en una mayor probabilidad de supervivencia. Incluso en algunos estudios se ha demostrado que los mejores resultados se incrementan de modo proporcional a la mayor duración del seguimiento prediálisis por un nefrólo-

go^{24,30}. No obstante, hay que señalar que no todos los autores han evidenciado estos beneficios de la RP en términos de mortalidad^{21,27,29}.

A pesar de todo todavía no existe un consenso a la hora de definir la referencia tardía. Para algunos autores, se produce cuando el manejo del paciente podría haberse mejorado si el contacto con el especialista en nefrología se hubiera producido antes³⁹. Por supuesto esta definición es muy ambigua, y en la práctica este intervalo de tiempo durante el que se considera que un paciente no ha podido ser controlado de modo adecuado por un nefrólogo en el periodo prediálisis varía según los diferentes autores. Así ha sido definido como menor de 1 mes^{26,28,29}, menor de 3 meses^{19-21,32}, menor de 4 meses^{17,25,27,30} y menor de 6 meses^{24,36,37}. La discrepancia se extiende también a las sociedades científicas. Como ejemplo la Sociedad canadiense de nefrología define la RP como el seguimiento de al menos un año antes del comienzo de la diálisis⁴⁰, mientras que otras, como el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos sitúan el punto de corte en 4 meses⁴¹. Esta última definición parece ser la más utilizada en los trabajos más recientes y es la que hemos adoptado nosotros. Como consecuencia en nuestro estudio el 22% de los pacientes fueron referidos tardíamente al nefrólogo. Esta cifra está un poco por debajo de la publicada por otros autores extranjeros que utilizaron el mismo criterio de definición y que la sitúan entre el 29 y el 34%^{17,25,27,30}. En nuestro país en un estudio previo la prevalencia fue del 23,74%, pero se situó el punto de corte en 6 meses³⁶. En otro estudio español se valoró el hecho de comenzar la diálisis de modo programado o no, con independen-

cia de RP o RT, incluyendo al 48,6% de los pacientes en el grupo no programado³⁸. También en nuestro país, según un informe reciente del estudio INESIR, el 26,8% de los pacientes que comienzan diálisis fueron controlados por un periodo de tiempo inferior a 6 meses por un nefrólogo y el 32,5% no habían sido controlados previamente por ningún médico³⁷.

Las causas por las que se produce la referencia tardía son diversas, entre ellas cabe citar la falta de comunicación adecuada entre los médicos de atención primaria y los nefrólogos, la percepción por parte de algunos médicos de la inutilidad de la diálisis en los pacientes ancianos o diabéticos, la no percepción de la importancia de los cuidados nefrológicos en el periodo prediálisis y la consideración a los nefrólogos como meros proveedores de diálisis a los pacientes por parte de otros especialistas¹³. Además existen otras razones en principio consideradas como inevitables y que en algunas series representan hasta el 50% de los casos³³: pacientes que presentaron un fracaso renal agudo no resuelto o una glomerulonefritis rápidamente progresiva, pacientes no cumplidores con las indicaciones médicas y que rechazan seguir controles hasta que la situación es crítica, pacientes asintomáticos hasta fases muy avanzadas de la insuficiencia renal crónica y que por ello no se detectaron antes y pacientes no controlados previamente por ningún médico.

Al analizar cómo se diagnosticó por primera vez a nuestros pacientes como portadores de una insuficiencia renal, observamos que la mitad de los casos fueron detectados en el medio hospitalario y que tan sólo una tercera parte venían remitidos a la consulta por el médico de cabecera. Por tanto en nuestra provincia hasta hace poco la detección de la insuficiencia renal ha dependido en exceso del hospital y sus especialistas en detrimento de los centros de salud y de los médicos de atención primaria. Situación a todas luces anómala y que se ha empezado a corregir en los últimos años tras establecer unas mejores vías de comunicación entre ambos niveles asistenciales. En nuestra provincia no existe un programa de nefrología extrahospitalaria y estos datos reflejan hasta que punto esta justificada su implantación y generalización tal y como viene preconizando desde hace tiempo la Sociedad Española de Nefrología⁴².

En nuestro estudio los pacientes del grupo RT llegaron a la diálisis en peores condiciones que el grupo RP. Presentaban un mayor grado de anemia, en parte porque fueron tratados con eritropoyetina en el periodo prediálisis en menor proporción. También mos-

traban unos niveles de albúmina inferiores y unas cifras de urea y creatinina más elevadas. Su índice de comorbilidad era más elevado y precisaron catéteres temporales como primer acceso vascular en mayor proporción. Estos datos están en consonancia con lo publicado por otros autores^{17,22,24,25,27,36,38}. Al comparar la evolución de los parámetros analíticos el grupo RT presentó unos valores medios mayores de potasio y menores de hematocrito, este último dato se correlaciona con la necesidad de unas mayores dosis de eritropoyetina y con un mayor índice de resistencia a la eritropoyetina.

En el análisis de morbilidad la variable referencia tardía fue una de las seleccionadas en el modelo final multivariante, indicando que en nuestra población de pacientes que iniciaron hemodiálisis esta variable influyó de modo independiente en la tasa de ingresos durante el seguimiento posterior. En el análisis de supervivencia, si bien la variable RT no fue incluida en el modelo final de regresión de Cox tras el seguimiento completo, sí mostró significación estadística en los modelos multivariantes realizados con tiempos de seguimiento de 12 y 24 meses respectivamente. Esto indicaría que el riesgo de muerte se iguala entre ambos grupos una vez superada la fase inicial de entrada en diálisis. Aunque como señalan algunos autores esta evolución en la mortalidad puede ser explicada por un tipo de sesgo de supervivencia, el denominado «fenómeno de depleción de susceptibles», esto es, aquellos pacientes más vulnerables a los efectos de una preparación inadecuada para la diálisis fallecen en exceso inicialmente, mientras que los mejor preparados tienen mayores probabilidades de sobrevivir³². Posteriormente, después de la depleción de estos «susceptibles» la supervivencia del grupo RT es similar al del grupo RP. Este concepto también implicaría que las asociaciones entre mortalidad y referencia precoz o tardía se derivarían únicamente del exceso de mortalidad del grupo RT en los primeros meses. En los estudios previos españoles se analizó la supervivencia aplicando el test de Kaplan-Meier pero sin realizar un ajuste estadístico por otras variables. En el estudio de Gallego y cols. no se encontraron diferencias en la evolución de los pacientes con RT en lo que respecta a una mayor morbilidad o mortalidad. En el estudio de Górriz sí encuentran diferencias en la supervivencia al cabo de tres años y también en las hospitalizaciones, aunque estas sólo se computaron los seis primeros meses. En nuestro estudio por el contrario realizamos un seguimiento más prolongado y realizamos un ajuste estadístico por otras posibles variables de confusión.

Nuestro análisis multivariante de morbilidad y de supervivencia seleccionó a unas variables que se pueden considerar como clásicas y que ya habían sido descritas con anterioridad en otros estudios que englobaron a gran número de pacientes. Es destacable que a pesar del relativo pequeño tamaño muestral de nuestro estudio estas variables son capaces de mostrar significación, lo que habla de su potencia como predictores en los pacientes en hemodiálisis y de la utilidad que tienen en la práctica clínica diaria, sin necesidad de recurrir a la monitorización de otras variables más costosas y difíciles de obtener. En el caso de tres de ellas (por orden de potencia estadística el hematocrito, el índice de comorbilidad y el PRU), resultaron predictoras tanto de morbilidad como de mortalidad, indicando lo rentable que resulta en la práctica clínica la información que proporciona su monitorización.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. La primera de ellas se deriva de la naturaleza observacional y retrospectiva del diseño del mismo, limitación que por otra parte comparten la mayoría de los estudios publicados sobre este tema, y que resta calidad a la evidencia científica desprendida de ellos. Por otra parte no se puede descartar que las diferencias en la supervivencia sean debidas al denominado sesgo de adelanto diagnóstico. Este sesgo implica que pueden extraerse conclusiones erróneas en un estudio en el que los pacientes son incluidos en diferentes estadios de su enfermedad, con lo que la aparente mayor supervivencia de unos puede deberse simplemente a un registro más precoz de los casos. En el contexto del inicio de diálisis este sesgo se refiere al efecto por el cual la medición de la supervivencia al comienzo del tratamiento sustitutivo renal incrementa de modo aparente la misma en los pacientes con mayor función renal residual, es decir, en un estadio más temprano en la historia natural de la enfermedad, respecto a los que comienzan diálisis con menor función renal residual. En nuestro estudio no disponíamos del aclaramiento de creatinina de los pacientes en el momento de iniciar HD. En un estudio reciente diseñado para contrarrestar el sesgo de adelanto diagnóstico se comparó la supervivencia de dos grupos de pacientes contabilizada desde el momento en que presentaron un aclaramiento estimado de creatinina de 20 ml/min y no desde el momento del inicio de la diálisis⁴³. El grupo de inicio precoz (119 pacientes) comenzó la diálisis con un aclaramiento medio de 10,4 ml/min, mientras que el grupo de inicio tardío (116 pacientes) lo hizo con un aclaramiento medio de 6,7 ml/min.

No se objetivó un beneficio en términos de supervivencia por iniciar la diálisis antes, al contrario, el modelo de regresión de Cox demostró una relación inversa significativa entre el aclaramiento de creatinina al inicio de la diálisis y la supervivencia (RR = 1,1; p = 0,02), es decir, los pacientes que comenzaron diálisis con niveles inferiores de aclaramiento de creatinina mostraron tendencia a sobrevivir más tiempo. Esta relación mantuvo la significación cuando se añadieron al modelo otras variables como el sexo, edad, presencia de diabetes, acceso vascular inicial, modalidad inicial de diálisis, hemoglobina, albúmina sérica, recuento de leucocitos, índice de comorbilidad de Khan y aclaramiento de creatinina al inicio de diálisis. A la vista de estos resultados se desprende que el supuesto beneficio del inicio precoz de la diálisis continúa siendo conflictivo en la actualidad.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran como la referencia tardía al nefrólogo de los pacientes con IRC influye en el inicio de diálisis en peores condiciones clínicas y metabólicas y como posteriormente se traduce en un incremento en la morbilidad y en la mortalidad de los mismos durante su permanencia en hemodiálisis. Estos resultados refuerzan la evidencia de lo importante que resulta la detección precoz de esta enfermedad, para lo cual es imprescindible el trabajo coordinado con los médicos de atención primaria y el reforzamiento de la nefrología extrahospitalaria. Sólo de este modo se podrá disminuir el volumen actual de pacientes referidos de modo tardío y asegurar que durante la etapa prediálisis se dispensa a los pacientes unos cuidados de calidad que les permita llegar al momento del inicio del tratamiento sustitutivo con la mejor preparación posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. St Peter, Schoolwerth AC, McGowan, McClellan: Chronic kidney disease: issues and establishing programs and clinics for improved patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 41: 903-924, 2003.
2. Van Dijk PC, Jager K, De Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, Grönhagen-Riska C, Kramar R, Leivestad T, Simpson K, Briggs D: Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1120-1129, 2001.
3. Muntner P, He J, Loria C, Whelton PK: Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the united states. *J Am Soc Nephrol* 13: 745-753, 2002.
4. Mailloux LU, Napolitano B, Belluci AG, Mossey RT, Vernace MA, Wilkes BM: The impact of co-morbid risk factors at the

- start of dialysis upon the survival of ESRD patients. *ASAIO J* 42: 164-169, 1996.
5. De Francisco ALM, Arias M: Marcadores de supervivencia en diálisis. *Nefrología* 21: 137-149, 2001.
 6. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ: Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 997-1006, 1998.
 7. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins A: Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 610-619, 1999.
 8. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carrol CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50: 550-556, 1996.
 9. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
 10. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH: A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1251-1263, 2001.
 11. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J: Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 58: 2147-2154, 2000.
 12. Obrador GT, Pereira BJ: Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 31: 398-417, 1998.
 13. Levin A: Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 3): 8-13, 2000.
 14. Ismail N, Neyra R, Hakim R: The medical and economical advantages of early referral of chronic renal failure patients to renal specialists. *Nephrol Dial Transplant* 13: 246-250, 1998.
 15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373-383, 1987.
 16. Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 28: 526-534, 1985.
 17. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, Pereira BJG: Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 10: 1281-1286, 1999.
 18. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Sadler JH, Fink NE, Coresh J: Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use: the CHOICE study. *Am J Kidney Dis* 38: 494-501, 2001.
 19. Avorn J, Winkelmayr WC, Bohn RL y cols.: Delayed nephrologist referral and inadequate vascular access in patients with advanced chronic kidney failure. *J Clin Epidemiol* 55: 711-716, 2002.
 20. Cass A, Cunningham J, Arnold PC, Snelling P, Wang Z, Hoy W: Delayed referral to a nephrologist: outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med J Aust* 177: 135-138, 2002.
 21. Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS: Late referral of end-stage renal failure. *QMJ* 91: 727-732, 1998.
 22. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA: Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 28: 841-845, 1996.
 23. Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG: Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 7: 467-471, 1992.
 24. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Choukroun G, Robino C, Fakhouri F, Touam M, Nguyen AT, Grünfeld JP: Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 2357-2364, 2001.
 25. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS, Powe NR: The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med* 137: 479-486, 2002.
 26. Lameire N, Van Viesem W: The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist—a European survey. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 6): 16-23, 1999.
 27. Roubicek C, Brunet P, Huiart L, Thirion X, Leonetti F, Dussol B, Jaber K, Andrieu D, Ramanarivo P, Berland Y: Timing of nephrology referral: influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 36: 35-41, 2000.
 28. Sesso R, Belasco AG: Late diagnosis of chronic renal failure and mortality in maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2417-2420, 1996.
 29. Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G: Early referral and its impact on emergent first dialyses, health care cost, and outcome. *Am J Kidney Dis* 32: 278-283, 1998.
 30. Stack AG: Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 41: 310-318, 2003.
 31. Winkelmayr WC, Glynn RJ, Levin R, Owen WF, Avorn J: Determinants of delayed nephrologist referral in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 38: 1178-1184, 2001.
 32. Winkelmayr WC, Owen W, Levin R, Avorn J: A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 14: 486-492, 2003.
 33. Roderick P, Jones C, Tomson C, Mason J: Late referral for dialysis: improving the management of chronic renal disease. *Q J Med* 95: 363-370, 2002.
 34. McLaughlin K, Manns B, Culleton B, Donaldson C, Taub K: An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 38: 1122-1128, 2001.
 35. Caskey FJ, Wordsworth, Ben T, De Charro FT, Delcroix C, Dobronravov V y cols.: Early referral and planned initiation of dialysis: what impact on quality of life? *Nephrol Dial Transplant* 18: 1330-1338, 2003.
 36. Gallego E, López A, Lorenzo I, López E, Llamas F, Illescas ML, Andrés E, Serrano A, Olivás E, Gómez Roldán C: Referencia precoz y tardía al nefrólogo, su influencia en la morbi-mortalidad en hemodiálisis. *Nefrología* 23: 234-242, 2003.
 37. Estudio INESIR. *Nefrología Extrahospitalaria*: núm. 15, 2004.
 38. Górriz JL, Sancho A, Pallardó LM, Amoedo ML, Martín M, Sanz P, Barril G, Selgas R, Salgueira M, Palma A, De la Torre M, Ferreras I: Significado pronóstico de la diálisis programada en pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal. Un estudio multicéntrico español. *Nefrología* 22: 49-59, 2002.
 39. Eadington DW: Delayed referral for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2124-2126, 1996.
 40. Mendelsson D, Barret B, Brownsconbe L y cols.: Elevated levels of serum creatinine: recommendations for management and referral. *Can Med Assoc* 161: 413-417, 1999.

REFERENCIA PRECOZ Y TARDÍA AL NEFRÓLOGO

41. Morbidity and mortality of renal dialysis. NIH Consensus Statement. *Ann Intern Med* 121: 62-70, 1994.
42. El libro blanco de la nefrología española (I). *Nefrología* 20: 109-129, 2000.
43. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG: Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13: 2125-2132, 2002.