

Consecuencias y factores relacionados con la remisión tardía en la enfermedad renal crónica

C. Remón¹, P.L. Quirós¹, J. Portolés^{2,3}, R. Selgas^{3,4}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz. ² Servicio de Nefrología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. ³ REDinREN (Carlos III. Red 06/0016). ⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 5):57-61.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC), *per se*, condiciona una mayor morbilidad y mortalidad. La mayoría de las guías de práctica clínica (KDOQI®, *National Institutes of Health*, *British Renal Association*, *Sociedad Española de Nefrología*, etc.) reconocen la importancia de la remisión precoz al nefrólogo para mejorar el pronóstico de estos pacientes y para prepararlos para la diálisis y realizar una evaluación precoz para el trasplante. Sin embargo, esta indicación no está soportada por una evidencia de primer grado. En un reciente metaanálisis sobre este tema queda establecido que la remisión tardía se relaciona con una mayor mortalidad y hospitalización, si bien los estudios disponibles analizados aportan evidencia de segundo nivel. La mayor edad, pertenecer a un grupo minoritario, más bajo nivel socioeconómico y educativo, peor cobertura sanitaria, comorbilidad asociada y la falta de comunicación entre médicos de atención primaria (AP) y nefrólogos son factores que contribuyen a la remisión tardía y, por tanto, es necesario identificarlos y corregirlos en la medida de lo posible. Aunque es preciso realizar más investigaciones, estos resultados sugieren la recomendación de aumentar la información en AP y a los pacientes con ERC sobre la importancia de la derivación a tiempo y del manejo multidisciplinar de estos pacientes.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Diálisis. Hospitalización. Mortalidad. Tiempo de derivación. Derivación tardía.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD), per se, determines a higher morbidity and mortality. Most clinical practice guidelines (KDOQI®, National Institutes of Health, British Renal Association, Spanish Society of Nephrology...) recognize the importance of early referral to nephrologists to improve the prognosis of these patients and to prepare for dialysis and perform an early evaluation for transplantation. However, this indication is not supported by first grade evidence. In a recent meta-analysis is established that late referral is associated with higher mortality and hospitalization, although the available studies were analyzed for evidence of a second level. The older members of minority racial groups, a lower socioeconomic level and education, poorer health insurance, the associated comorbidity and lack of communication between family physicians and nephrologists are factors contributing to late referral, and therefore needed identify and correct as far as possible. Although more research is needed, these results suggest the recommendation to increase the information in primary care and patients with CKD on the importance of the reference time and multidisciplinary management of these patients.

Key words: *Chronic kidney disease. Dialysis. Hospitalization. Mortality. Referral. Timing. Late referral.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema creciente de salud pública, debido al aumento de la prevalencia en

los últimos años y la alta morbimortalidad de estos enfermos¹. También los costes del tratamiento sustitutivo renal son muy importantes; en España, constituyen el 1,5% del total del gasto sanitario para una población que sólo representa el 0,03%, un desembolso económico que se está incrementando de forma muy importante. En EE.UU. (Medicare-Medicaid) se ha proyectado para esta finalidad en el año 2010 un incremento de más del doble del presupuesto de 1998². Todo esto obliga

Correspondencia: César Remón Rodríguez
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.
cesarkai@telefonica.net

a definir los principales factores que afectan el pronóstico y los elevados costes del tratamiento de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). La remisión tardía del paciente con ERC al nefrólogo se ha relacionado con un incremento en la mortalidad^{3,5} y mayores costes⁶. Esto último está condicionado por una estancia hospitalaria más prolongada y un número mayor de sesiones de diálisis en el centro. De igual manera, son muchas las publicaciones que han encontrado un perfil de estos pacientes que llegan tarde al tratamiento renal sustitutivo diferente a aquellos referidos más precozmente. Todo esto hace necesario una valoración lo más precisa posible de los riesgos de la remisión tardía y de los factores que influyen en ella. También las sociedades científicas de Nefrología se han visto obligadas a propiciar una mayor capacitación en el diagnóstico y evaluación de la ERC por parte de atención primaria (AP) y otros especialistas, con el objetivo de conseguir un manejo conjunto para una remisión en el momento oportuno^{7,8}.

Son múltiples los beneficios potenciales de la remisión precoz, incluyendo entre ellos un mejor control de la presión arterial, un adecuado tratamiento de la anemia, mayor atención a la nutrición, corrección de alteraciones metabólicas en la etapa prediálisis, etc.^{3,9}. Asimismo, la referencia tardía imposibilita una información adecuada que permita la libre elección por parte de los pacientes de la técnica de diálisis, siempre que no exista contraindicación médica¹⁰, y la realización de un acceso vascular o peritoneal a tiempo, lo que se ha dado en llamar un inicio programado de este tratamiento⁶.

Pero realmente estos beneficios de la llamada referencia precoz al nefrólogo no están cuantificados ni definitivamente probados. Parten de la hipótesis de que el control de la ERC será mejor realizado por especialistas y están basados en estudios retrospectivos con muestras pequeñas, con posibles sesgos de confusión por distintas áreas geográficas y diferentes prácticas clínicas.

INFLUENCIA DE LA REFERENCIA TARDÍA EN LA MORTALIDAD Y EN LA HOSPITALIZACIÓN AL INICIO DE LA DIÁLISIS

En diciembre del año 2007, Chan et al.¹¹ publicaron un metaanálisis para responder a las preguntas de mayor riesgo para la mortalidad y hospitalización de la referencia tardía con respecto a la referencia precoz, así como la posible diferencia en parámetros de laboratorio al inicio del tratamiento sustitutivo entre estos dos grupos. Incluye publicaciones originales que comparan pacientes con referencia precoz frente a tardía y que contienen como variables de resultado la mortalidad y la duración de la hospitalización. La variable principal independiente de agrupación es la referencia precoz o tardía, construida con un modelo de meta-

regresión según el tiempo que define remisión precoz o tardía en cada estudio. También tienen en cuenta que el diseño de cada estudio sea prospectivo o retrospectivo. La búsqueda electrónica se realizó entre artículos en lengua inglesa en MEDLINE, PREMEDLINE y CINAHL de estudios clínicos publicados entre 1980 y enero de 2006, utilizando como clave «Referencia al nefrólogo» y usando combinaciones con otros términos de tiempo de remisión, enfermedad renal crónica, tratamiento renal sustitutivo y diálisis. De las 325 citas identificadas inicialmente se seleccionan 22 estudios de 10 países, con un total de 12.749 pacientes. Sólo cuatro de estos estudios definen el periodo de seguimiento, cuya media fue de $2,2 \pm 0,7$ años. La evidencia que aportan los estudios se gradúa según las escalas usadas en las guías de práctica clínica basadas en la evidencia (Fletcher et al: *US Preventive Services Task Force*). En este metaanálisis todos los estudios fueron clasificados como de evidencia de segundo grado. Las dos variables principales recogidas fueron la mortalidad y la duración de la hospitalización. Para la agregación de datos se realizaron test de heterogeneidad. La disimetría de los datos no permitió un adecuado análisis de metarregresión para el resultado de la hospitalización. No existe en todas estas publicaciones una igualdad en el tiempo considerado como referencia tardía, variando entre menos de 1 mes y menos de 6 meses, la definida como en menos de 3 meses antes del inicio del tratamiento sustitutivo tuvo la mayor frecuencia acumulada en los estudios de mortalidad, y la definida como en menos de 4 meses antes del inicio del tratamiento sustitutivo la relacionada con la mayor duración de la hospitalización. De los 20 estudios ($n = 12.018$) que presentan datos de mortalidad, la referencia tardía tuvo una tasa de mortalidad del $23 \pm 4\%$ en la referencia tardía frente al $11 \pm 3\%$ en la referencia precoz. La referencia tardía se asoció con un incremento del riesgo de muerte ($RR = 1,99$; IC 95 % $1,66-2,39$; $p < 0,0001$). Este riesgo se extiende al menos hasta 1 año después de iniciado el tratamiento sustitutivo. Con respecto a la duración de la hospitalización al inicio del tratamiento sustitutivo: ocho estudios recogen el impacto de la referencia en la hospitalización al inicio del tratamiento sustitutivo ($n = 3.220$). La estancia media de hospitalización es de $25,3 \pm 3,8$ días para la referencia tardía y de $13,5 \pm 2,2$ días para la referencia precoz. La media de prolongación en la hospitalización para el grupo de referencia tardía fue de 12 días, con una alta significación estadística (IC: 8-16 días, $p = 0,0007$). Finalmente, en este estudio se han contemplado algunos parámetros de laboratorio al inicio del tratamiento sustitutivo renal para su comparación: la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina no fueron diferentes entre los dos grupos, sin embargo se observaron niveles más bajos de albúmina y hematocrito en el grupo de referencia tardía al nefrólogo. A pesar de lo claro de estos resultados, este estudio presenta algunas limitaciones metodológicas. Se trata de un metaanálisis de estudios con evidencia de segundo nivel, la mayoría re-

rospectivos y sólo tres son cohortes prospectivas. Existe una evidente falta de consenso y heterogeneidad en la definición de «referencia tardía» que dificulta las conclusiones con respecto al tiempo necesario para la referencia al nefrólogo. La mayoría de los pacientes tenían ERC avanzada, en situación de prediálisis, con lo que una referencia más temprana en la evolución de la nefropatía no se analiza y, por tanto, una referencia más precoz como la aconsejada por las guías de práctica clínica⁷ y la Sociedad Española de Nefrología en su documento de consenso con la Sociedad Española de Medicina de Familia¹² no puede ser valorada. No hay estudios que evalúen específicamente si pacientes con proteinuria y función renal conservada se beneficiarían de la remisión precoz.

Por último, el hecho de que la revisión sólo incluyera artículos escritos en inglés puede dificultar la extrapolación de los resultados a nuestro ámbito.

FACTORES RELACIONADOS CON LA REFERENCIA TARDÍA AL NEFRÓLOGO DEL PACIENTE CON ERC (PERFIL DEL PACIENTE CON REFERENCIA TARDÍA)

En febrero de 2008, Navaneethan et al.¹³ publicaron una revisión cuyos objetivos fueron examinar sistemáticamente las características clínicas de los pacientes con ERC y remisión tardía al nefrólogo, con el fin de determinar los factores asociados. Esta revisión incluyó 18 estudios, de los cuales 2 eran prospectivos, 12 retrospectivos y 4 eran estudios de supervivencia.

En esta revisión se estudió fundamentalmente la relación con la remisión tardía de los siguientes factores: edad, género, raza, comorbilidad asociada, etiología de la enfermedad renal, factores sociales y económicos, cobertura sanitaria y factores relacionados con el médico de AP y el especialista (figura 1).

Edad

La mayor edad se asoció constantemente con la referencia tardía en la mayoría de los estudios, estimándose este mayor riesgo en relación con los mayores de 75 años¹⁴. Esta asociación fue más significativa en pacientes con más de 85 años cuando se comparó con el grupo de edad entre 65 y 74 años¹⁵. Incluso la edad mayor de 55 años se asoció con la referencia tardía¹⁶. En contraste con estos resultados, algunos estudios europeos no encontraron diferencias en el tiempo de remisión en relación con la edad¹⁷, si bien se puede concluir que, por los resultados de la mayoría de los estudios, es prudente suponer que el riesgo para la referencia tardía aumenta con la edad del paciente.



Figura 1. Factores relacionados con la referencia tardía al nefrólogo del paciente con ERC.

AE: atención especializada; AP: atención primaria; ERC: enfermedad renal crónica.

Género

El género masculino o femenino no se asoció con diferencias en la remisión de los pacientes^{14,17,18}. Winkelmayer et al.¹⁵ encontraron una asociación del sexo masculino con la referencia tardía, pero sin alcanzar significación estadística (OR 1,16; IC 95%: 0,9-1,37).

Raza

Pertenecer a un grupo racial minoritario se asocia significativamente con la referencia tardía. Distintas prácticas clínicas relacionadas con diferencias geográficas también pueden explicar diferencias raciales. Sin embargo, algunos autores no encontraron diferencias raciales al ajustar por comorbilidades, estatus socioeconómico y factores demográficos¹⁵.

Comorbilidad asociada

La coexistencia de múltiples enfermedades aumenta el riesgo de remisión tardía al nefrólogo en la mayoría de los estudios, incluyendo los más amplios realizados en Estados Unidos¹⁹, Reino Unido²⁰ y otros países de Europa¹⁸.

Por el contrario, algunos estudios (más pequeños) afirman que la presencia de comorbilidad puede haber contribuido a

la pronta remisión, reflejando una mayor conciencia médica de la relación entre estas enfermedades y la progresión de la ERC¹⁵.

Causas de la enfermedad renal

Sólo algunos estudios han analizado específicamente la relación entre las causas de la ERC y la referencia tardía.

Los pacientes con enfermedad renal no diabética tienen 1,4 veces más riesgo (IC 95%: 1,15-5,26) de remisión tardía¹⁴.

Los pacientes con enfermedad renal con rápida progresión presentan una remisión más precoz que los de evolución más lenta¹⁷. En este último estudio también se demuestra que el 42% de los retrasos en la remisión podría ser atribuido a **pacientes mal cumplidores** de las prescripciones médicas.

Factores socioeconómicos y de cobertura sanitaria

El bajo nivel socioeconómico, el estar desempleado, sin hogar o carecer de seguro médico (o tener seguros de categorías inferiores) son factores que se han asociado a una referencia más tardía. Estos factores están inherentemente relacionados. La mayoría de los estudios que evaluaron la asociación de seguros con la condición de remisión tardía se ajustaron para la situación económica²¹.

Esto se refuerza por otras publicaciones de países donde al existir una plena cobertura de salud, como Francia, no se ha identificado al estatus socioeconómico como un factor de referencia tardía¹⁷.

Factores relacionados con el médico responsable de la remisión al nefrólogo

Los internistas y otros especialistas refieren más tardíamente a los pacientes que los médicos de familia^{15,18}. También es importante señalar que más del 90% de los médicos de familia consideraron que la información sobre el momento y las indicaciones de remisión de los pacientes con ERC es insuficiente actualmente. Esta falta de información puede causar más del 25% de las remisiones tardías¹⁰.

LIMITACIONES METODOLÓGICAS DE LA REVISIÓN

A juicio de los propios autores, esta revisión sistemática puede adolecer de ciertas limitaciones metodológicas, como son

el estar basada en estudios observacionales con pequeña muestra, la falta de consenso y heterogeneidad en la definición de «referencia tardía», el que los cocientes de riesgo entre los distintos estudios no sean comparables, la posible colinealidad entre las variables; todo ello hace difícil determinar el efecto independiente de factores estrechamente relacionados. Por último, las similitudes y diferencias geográficas en las prácticas clínicas y en la organización de los sistemas de salud deberían ser tenidas en cuenta para la interpretación de estos resultados.

Los resultados de la presente revisión pueden tener diferentes **implicaciones para los médicos, pacientes y sistemas de salud**, como son la necesidad de realizar varios tipos de intervenciones: a) educativas para pacientes y médicos (si bien son necesarios estudios prospectivos que evalúen su eficacia); b) intervenciones en la relación y comunicación del médico de familia e internista con el nefrólogo, y c) en políticas de salud sobre factores socioeconómicos, de seguros de salud y de educación.

Por último, hay que señalar que la referencia temprana puede mejorar la calidad de la atención a algunos pacientes, pero **puede tener como resultado un aumento de la espera de otros pacientes con ERC avanzada**, y este aspecto es difícil de resolver, ya que requeriría la existencia de más especialistas en Nefrología o un mayor conocimiento del médico de familia de los criterios de indicaciones específicas de remisión adecuada en tiempo y forma, lo que sobrecargaría aún más a esta especialidad de guías de práctica clínica, pautas y protocolos, de éste y otros muchos procesos asistenciales.

CONCLUSIONES

La referencia tardía de los pacientes con ERC al nefrólogo se asocia con una mayor mortalidad, estancia hospitalaria al inicio del TRS y niveles peores de albúmina y hematocrito.

La mayor edad, pertenecer a un grupo minoritario, un más bajo nivel socioeconómico y educativo, una peor cobertura sanitaria, una mayor comorbilidad y la falta de comunicación entre médicos de AP y nefrólogos son factores que contribuyen a la remisión tardía y, por tanto, es necesario identificarlos y corregirlos en la medida de lo posible.

Son necesarias intervenciones para una mejor educación de pacientes y médicos, así como para mejorar la identificación y evaluación precoz de la ERC, lo que permitirá el manejo conjunto y multidisciplinar de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. United States Renal Data System. 2006. Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2006. Disponible en: <http://www.usrds.org>. [Consultado 11 octubre 2006]
2. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2753-8.
3. Huisman RM. The deadly risk of late referral. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2175-80.
4. Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, et al. Effects of late referral to a nephrologist in patients with chronic renal failure. *Nephrology* 2005;10:516-9.
5. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2357-64.
6. Gorriz JL, Sancho A, Pallardó LM, et al. *Nefrología* 2002;22(1):49-59.
7. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008 November 18; 179(11).
8. Guía ERCA de la SEN. *Nefrología*. 2008.
9. Eadington DW. Delayed referral for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2124-6.
10. Lameire N, Van Biesen W. The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist—a European survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:16-23.
11. Chan MR, Dall AT, Kathlyn E, et al. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:1063-70.
12. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Nefrología (SEN). Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). 2007.
13. Navaneethan SD, Aloudat S, et al. A systematic review of patient and health system. Characteristics associated with late referral in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2008;9:3.
14. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sengodan M, Anand E, Kadam S, Jeevanantham V, et al. Referral to nephrologists for chronic kidney disease care: Is non diabetic kidney disease ignored? *Nephron Clin Pract* 2007;106:c113-8.
15. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Owen WF Jr, Avorn J. Determinants of delayed nephrologists referral in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1178-84.
16. Ifudu O, Dawood M, Iofel Y, Valcourt JS, Friedman EA. Delayed referral of black, hispanic, and older patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;33:728-33.
17. Jungers P, Zingraff J, Albouze G, Chauveau P, Page B, Hannedouche T, Man NK. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1089-93.
18. Wauters JP, Bosson JL, Forneris G, Turc-Baron C, Golshayan D, Paternoster G, et al., Diamant Alpin Collaborative Dialysis Study Group. Patient referral is influenced by the dialysis center structure in the Diamant Alpin Dialysis cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2341-6.
19. 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* 2002;137:479-86.
20. Khan IH, Catto GRD, Edward N, Macleod AM. Chronic renal failure: factors influencing nephrology referral. *Q J Med* 1994;87(9):559-64.
21. Obialo CI, Ofili EO, Quarshie A, Martin PC. Ultralate referral and presentation for renal replacement therapy: socioeconomic implications. *Am J Kidney Dis* 2005;46:881-6.