



**TÍTULO DEL ESTUDIO: “PREDICCIÓN DE FALLA
RENAL: VALIDACIÓN EXTERNA MULTICÉNTRICA DEL
MODELO KFRE EN PACIENTES DE ESSALUD CON
ERC EN ESTADÍOS 3-4”**

REPORTE DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN 01-2023

Autores

- Jessica Ivonne Bravo Zúñiga
- Jorge Ricardo Chavez Gomez
- Percy Soto Becerra

Reporte de resultados de investigación 01-2023

El presente reporte es el resultado de una investigación realizada en el marco de los temas de investigación en salud prioritarios para ESSALUD, para el periodo 2023 - 2025, aprobados con la Resolución de IETSI N° 24-IETSI-ESSALUD-2023.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Aprobación Ética

Este estudio fue aprobado para su ejecución por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Edgardo Rebagliati Martins con fecha 17 de mayo de 2021.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), ESSALUD a través de su Programa de Mentoría.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Predicción de Falla Renal: Validación Externa Multicéntrica del Modelo KFRE en Pacientes de EsSalud con ERC en Estadios 3-4”. Reporte de resultados de investigación 01-2023. Lima: ESSALUD; 2023”.

Datos de contacto

Percy Soto Becerra

Correo electrónico: percys1991@gmail.com

Teléfono: (+511)265 6000, anexo 1966

Contenido

Resumen	4
Introducción.....	5
Métodos.....	7
Resultados.....	11
Discusión y Conclusiones.....	19
Referencias Bibliográficas	24
Material Suplementario	27
1. MÉTODOS SUPLEMENTARIOS	27
Ecuaciones KFRE validadas externamente por el estudio.....	27
2. Tablas suplementarias.....	27
Tabla S2. Características iniciales de los pacientes del estudio en estadios 3a, 3b o 4 de ERC para todos los predictores, estratificados según insuficiencia renal a los 2 y 5 años	27
Tabla S3. Población de estudio según centro de salud de procedencia y desenlace ..	29
Tabla S4. Incidencia acumulada de Insuficiencia Renal terminal por Estadios de ERC y por año.....	29
3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE MATERIAL SUPLEMENTARIO	30

RESUMEN

Objetivo: Validar externamente el modelo de predicción multivariable KFRE (*Kidney Failure Risk Equation*) de 4 variables para predecir el riesgo de falla renal a 2 y 5 años en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadios 3-4 de EsSalud.

Metodología: Cohorte retrospectiva de pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con ERC estadio 3-4, entre el 01 de enero 2013 y el 31 de diciembre de 2017 en todos los establecimientos de salud de la Red Asistencial Rebagliati; que tuvieran datos disponibles de las variables del modelo KFRE. El desenlace fue la falla renal. Los pacientes fueron seguidos hasta que desarrollaron falla renal, fallecieron sin ésta, se perdieron o terminaron el estudio (31 de diciembre de 2019), lo que ocurrió primero. Evaluamos el rendimiento predictivo de los modelos KFRE mediante medidas de discriminación y calibración teniendo en cuenta a la muerte sin diálisis como riesgo competitivo.

Resultados: 7519 pacientes en estadios 3-4, de 17 establecimientos de EsSalud fueron evaluados. La incidencia acumulada estimada de falla renal a 2 años y a 5 años fue de 1,52% (1,24% a 1,79%) y 3,37% (2,95% a 3,8%), respectivamente. La discriminación de KFRE a 2 y 5 años fue alta, con C/D AUC-td e índices C > 0,8 para todas las poblaciones. Respecto a métricas de calibración, la razón O/E y el intercepto de calibración indican que KFRE a 2 años subestima el riesgo, mientras que lo sobreestima a 5 años.

Conclusión: Los modelos KFRE de cuatro variables tienen buena discriminación; respecto a la calibración subestima el riesgo de falla renal a corto plazo y lo sobreestima a largo plazo. KFRE debería ser recalibrado para nuestra población para poder usarse en las guías de práctica clínica locales.

Palabras clave: Modelo pronóstico, enfermedad renal crónica, terapia de reemplazo renal crónico, KFRE

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de Salud Pública con un alto costo económico para los sistemas de salud y una alta carga de enfermedad en constante aumento (1). Se estima que el 13,4% de la población mundial tiene ERC (2). En Perú, la limitada evidencia indica que más de dos millones y medio de adultos padecerían de algún grado de ERC (3) con prevalencias de 16.8% en población general y 28.2% en pacientes con factores de riesgo de la población (4,5). Debido a que la ERC progresa a falla renal y muerte, es importante contar con herramientas que permitan optimizar el manejo de los pacientes (6).

Los modelos de predicción de riesgo de progresión de la ERC se han desarrollado para ayudar a tomar decisiones de tratamiento y pronóstico en la práctica clínica (7). En pacientes con ERC, se pueden utilizar para informar una serie de decisiones médicas importantes, tales como cuándo derivar al paciente para un manejo especializado por nefrólogos, definir a quien brindar una evaluación interdisciplinaria más intensiva, determinar el momento de iniciar la educación para elegir la modalidad de terapia de remplazo renal (TRR) y la planificación del acceso vascular oportuna, evitando así el ingreso abrupto y no planificado por emergencia del paciente (8). Esta derivación oportuna ha mostrado incluso reducir significativamente los costos sanitarios, lo cual puede ser vital en sistemas de salud sin redes de salud bien establecidas y con un bajo número de especialistas en nefrología (9). En estos casos, establecer predicciones precisas a corto plazo pueden ser de utilidad para tomar decisiones.

Por otro lado, dado que no todos los pacientes necesariamente progresan a falla renal, pero tienen un mayor riesgo subyacente de mortalidad por otras causas relacionadas a ERC, también es importante identificar a quienes retornar al primer nivel de atención para su tratamiento y seguimiento. En este escenario, predicciones a largo plazo pueden ser más informativas.

Dada la importancia de una mejor predicción de progresión a diálisis, la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomienda el uso de modelos de riesgo que ayuden a determinar el momento apropiado para programar la terapia de reemplazo renal. Hasta la fecha, varios modelos pronósticos se han publicado, encontrándose que

estos pueden brindar una predicción precisa del riesgo de progresión de la ERC en diversos escenarios.

El modelo *Kidney Failure Risk Equation* (KFRE) es una ecuación de predicción de riesgo desarrollada en Canadá en el 2011 y validada internacionalmente para medir el riesgo de progresión a la falla renal para pacientes individuales con ERC (10). La ecuación inicialmente se derivó de una cohorte de pacientes con ERC estadios 3 al 5, del hospital Sunnybrook en Toronto. La versión de 4 variables incluye a la edad, el sexo del paciente, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), relación albuminuria/creatinuria, recolectadas en la misma fecha para cada paciente. La fórmula se ha validado en más de 700,000 individuos en cuatro continentes y 30 países (11). Este modelo ha sido recomendado por guías internacionales de países desarrollados (12–14).

Asimismo, resulta atractivo para países en vías de desarrollo como el Perú por requerir pocas variables que son fácilmente accesibles en nuestro medio. Sin embargo, no existen estudios de validación externa en nuestro medio ni en otros países de América Latina, por lo que su adopción en la práctica clínica aún ha sido postergada. El rendimiento predictivo de los modelos puede variar enormemente entre poblaciones, por lo que tener una estimación real de su rendimiento predictivo en la población donde se desea aplicar es un paso obligatorio antes de recomendar su uso.

Por tal motivo, el presente estudio tuvo como objetivo validar el modelo KFRE de 4 variables para predecir el riesgo de falla renal a 2 y 5 años en una muestra grande y diversa de pacientes asegurados adscritos a varios establecimientos de salud del Seguro Social de Salud (EsSalud) en Lima, Perú.

MÉTODOS

Diseño, población de estudio y fuente de datos

Este estudio sigue las guías para el reporte transparente de modelos de predicción multivariable para pronóstico o diagnóstico (TRIPOD) (15,16). Realizamos un estudio de cohorte retrospectiva en adultos, mayores de 18 años, diagnosticados de ERC entre el primero de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017 en todos los establecimientos de salud de la red asistencial Rebagliati, con una TFG estimada mediante la ecuación *CKD Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) de entre 15 ml/min/1.73m² y 60 ml/min/1.73m² correspondientes a las categorías 3a, 3b y 4 de la clasificación de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (17) y que tuvieron datos disponibles de relación albúmina creatinina en orina tomada simultáneamente a la TFG. Excluimos a todos los participantes que no tuvieron datos disponibles de los predictores que construyen el modelo KFRE.

Como parte de la implementación del Plan Nacional de Salud Renal de EsSalud (18), la Red Rebagliati estableció un sistema de información con un registro de pacientes con ERC que se atendieron en alguno de sus establecimientos de salud adscritos. Los datos demográficos y clínicos fueron obtenidos de los registros médicos electrónicos del Sistema de Gestión Hospitalaria de EsSalud y del aplicativo informático Unidad de Manejo de la Enfermedad Renal Crónica (UMERC) del Subsistema de Vigilancia de Salud Renal (VISARE) (19).

Este estudio validó los modelos KFRE en dos poblaciones de interés. Una población amplia de pacientes con estadios 3a, 3b y 4 de ERC y otra población más específica con ERC en estadios más avanzados (3b y 4). Siguiendo las recomendaciones de TRIPOD, limitamos el análisis a subpoblaciones clínicamente relevantes que tuvieran al menos 100 eventos y no eventos (16), por lo que no consideramos confiable analizar los grupos 3a, 3b y 4 por separado.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati mediante carta 575-GRPR-ESSALUD-2021 y cuenta además con aprobación de la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati. Por ser un análisis

retrospectivo de datos, el estudio no requirió consentimiento informado. Los datos fueron previamente anonimizados para su manejo y análisis.

Modelo para validación

KFRE fue propuesto inicialmente por Tangri N, et al. (10) y recalibrado posteriormente para poblaciones no norte americanas con estadio de ERC 3 a 5 en base a un extenso metaanálisis que incluyó 31 cohortes y más de 72 mil participantes (11). Este modelo cuenta con ecuaciones para dos horizontes de predicción, uno a corto plazo (dos años) y otro a largo plazo (cinco años). KFRE es ampliamente usado en Canadá, donde inicialmente fue validado y ha sido recomendado por KDIGO como modelo para pronosticar falla renal y ayudar en la toma de decisiones de preparación para diálisis (12). Seleccionamos el modelo de pronóstico de falla renal KFRE de cuatro variables por ser considerado simple y usable en nuestro contexto al requerir variables clínico-laboratoriales que normalmente están disponibles en los hospitales nivel II y III de Lima. Las ecuaciones que validamos externamente se muestran en la **Tabla S1** (material suplementario).

Predictores

Los predictores que el modelo KFRE de cuatro variables incluye son la edad, el sexo, la TFGe, y la razón albúmina/creatinina urinarios (RAC). El sexo, la edad (años cumplidos), la TFGe (ml/min/1.73m²) y la RAC (mg/g) fueron obtenidos del aplicativo informático UMER. La TFGe fue estimada mediante la fórmula CKD-EPI (17,20). Como parte del Plan Nacional de Salud Renal, los establecimientos de salud de la Red Rebagliati estandarizaron sus protocolos de atención de pacientes con ERC incluyendo sus procedimientos de laboratorio. Los niveles séricos de creatinina para la estimación de la TFGe fueron determinados de una muestra de sangre. Los niveles de creatinina y albumina en orinas, para el cálculo del RAC, fueron determinados mediante pruebas de laboratorio cuantitativas y automatizadas a partir de una muestra de orina al azar. En cada establecimiento, un personal calificado verificó las condiciones preanalíticas. Las muestras de orina se recogieron en frascos de 10-15 ml y se transportaron entre 4 a 8 grados centígrados al laboratorio respectivo para su procesamiento diario. Todo el proceso analítico siguió las buenas prácticas de laboratorio y control analítico de calidad.

Variable desenlace

La variable desenlace principal fue la falla renal, definida como ingreso a diálisis crónica, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, indicada por un médico nefrólogo basado en parámetros clínicos de uremia y TFGe $< 15\text{ml/min}$.

Para estimar el riesgo observado del desenlace falla renal tuvimos en cuenta el evento competitivo de muerte sin diálisis. Los datos de la fecha de ingreso a diálisis se obtuvieron de la base de datos de hemodiálisis y diálisis peritoneal y se verificaron en la historia clínica digital. Los datos de la variable muerte y fecha de muerte hasta el 31 de diciembre del 2019 fueron obtenidos del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC) del Perú.

Tiempo de seguimiento

Seguimos a los pacientes hasta que desarrollaron falla renal, muerte o censura, lo que ocurrió primero. Censuramos a las observaciones hasta la pérdida del seguimiento del paciente o el final del estudio (31 de diciembre de 2019). Decidimos terminar el estudio en esta fecha para evitar contar con datos de la pandemia, en donde el sistema de salud colapsó, los servicios de cuidado renal fueron afectados y la confiabilidad de la información se vio alterada.

Análisis estadístico

Análisis inicial y descriptivo de datos

El análisis inicial de datos fue realizado para identificar valores extremos no plausibles, datos faltantes e inconsistencias. Los datos extremos plausibles fueron retenidos sin ninguna transformación. Luego del control de calidad de los datos, las características de la población de estudio fueron descritas. Las variables numéricas fueron reportadas como mediana (percentil 25 y 75). Las variables categóricas se reportaron con frecuencias absolutas y porcentajes.

Estimación de riesgo observado

Para estimar el riesgo absoluto de falla renal teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte y el riesgo absoluto de muerte sin falla renal, estimamos curvas de función de incidencia acumulada (CFI) no paramétricas mediante el método de Aalen-Johansen (21) para estos dos eventos y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Una tabla con riesgos absolutos estimados a 1, 2, 3, 4 y 5 años por el mismo método fue proporcionada para complementar los gráficos.

Rendimiento predictivo de KFRE

Para cada modelo, los riesgos predichos individuales de desarrollar falla renal fueron calculadas usando las fórmulas mostradas en la **Tabla S1** del material suplementario. Siguiendo las pautas de TRIPOD, el rendimiento de los modelos fue evaluado en base a su discriminación y calibración (15,16). Medidas de rendimiento predictivo global fueron reportadas para complementar hallazgos. Asimismo, la metodología de este estudio para la validación externa que tome en cuenta los riesgos competitivos estuvo principalmente basada en lo descrito en dos guías metodológicas extensas y comprehensivas recientemente publicadas (22,23).

La discriminación es una medida relativa de cuán bien discrimina el modelo entre pacientes con o sin la condición de interés (23,24). Para evaluar la discriminación, estimamos el índice truncado de concordancia (índice C) a 2 y 5 años para cada modelo y las áreas bajo las curvas ROC tiempo dependiente de sensibilidad acumulativa y especificidad dinámica (C/D AUC-td) (25). Un índice C o un C/D AUC-td de 1 indica discriminación perfecta, 0.5 indica nula discriminación, y valores $\geq 0,8$ son generalmente considerados buenos para modelos pronósticos (24). El riesgo competitivo por muerte sin falla renal fue tomado en cuenta censurando a los pacientes que mueren con un tiempo infinito que indique que no pueden desarrollar falla renal en el futuro, lo cual evita la sobreestimación del riesgo de desarrollar falla renal que se ha observado en estudios que utilizan modelos de supervivencia convencionales (23,24).

La calibración es una medida que indica cuán bien los riesgos predichos absolutos concuerdan con los riesgos observados. Reportamos gráficos de calibración, así como resúmenes numéricos de calibración: calibración global, intercepto y pendiente de calibración. Los gráficos de calibración permiten evaluar la calibración detalladamente al comparar los riesgos individuales observados con los predichos, de tal forma que una relación que siga una línea recta de 45° indica una calibración perfecta (evidencia de calibración fuerte). Graficamos curvas de calibración y sus IC95% estimadas mediante regresión lineal local suavizada (loess). Los riesgos observados fueron estimados mediante CFI por lo que tuvieron en cuenta el riesgo competitivo de muerte sin falla

renal. La calibración global es una medida de qué tan bien un modelo predice, en promedio, los riesgos para un tiempo especificado.

Estimamos la razón de resultados observados y esperados (O/E) con sus IC95%. Un O/E indica calibración global perfecta, un $O/E > 1$ indica subestimación del riesgo y un $O/E < 1$ revela sobreestimación de los riesgos. El intercepto de calibración es otra medida que permite evaluar la sobre o subestimación promedio y que estimamos en este estudio. Un intercepto de 0 indica un acuerdo perfecto entre el promedio de riesgo predicho versus el observado. Un intercepto significativamente < 1 indica sobreestimación y un intercepto > 1 , subestimación del promedio de riesgo. La pendiente de calibración también fue estimada. Una pendiente igual a 1 refleja acuerdo ideal. Una pendiente menor de 1 indica que los riesgos predichos son muy extremos (muy altos y bajos), mientras que una pendiente mayor a 1 indica que las predicciones no muestran suficiente variación. Para probar formalmente evidencia estadística de mala calibración, realizamos primero una prueba de Wald del aporte conjunto del intercepto y la pendiente tal y como ha sido descrito previamente para modelos calibración en modelos pronósticos (23,24).

Enfoque general

La preparación de los datos y todos los análisis fueron realizados programa estadístico R versión 4.2.1 para Windows 11 x 64 bits. El código para reproducir los resultados del análisis se encuentra disponible en el siguiente enlace: <https://github.com/psotob91/kfre-ckd-reba-peru>. El conjunto de datos mínimos está disponible a solicitud razonables a los autores del estudio.

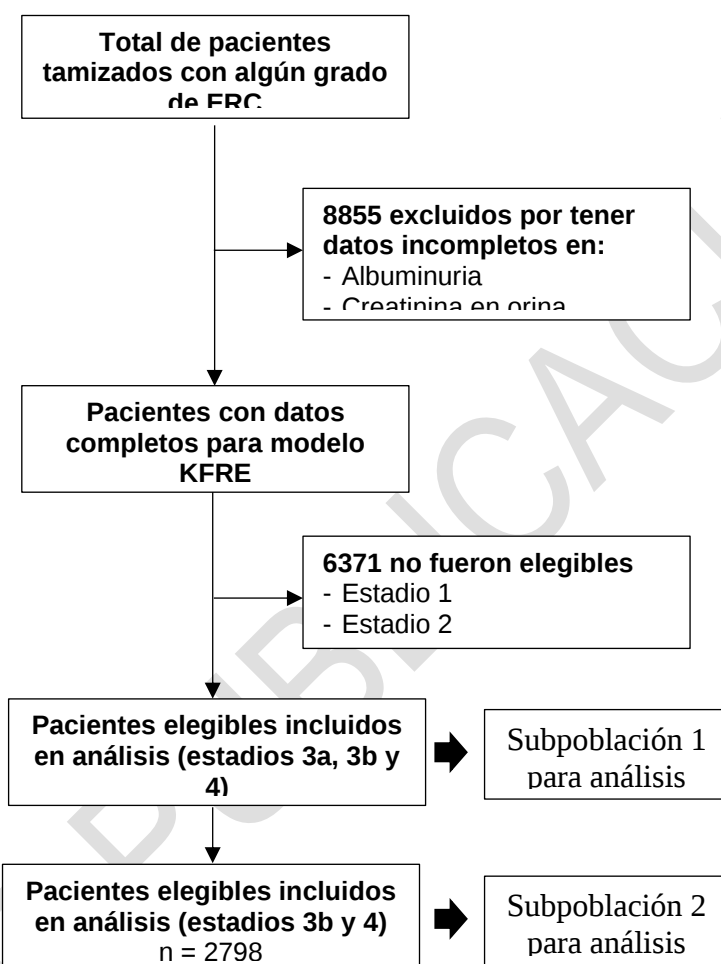
RESULTADOS

Población de estudio

De un total de 22745 pacientes tamizados entre enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017 en todos los establecimientos de la Red Rebagliati de Essalud, solo 13890 tuvieron datos completos de RAC. De estos, 7519 pacientes fueron incluidos en el análisis por tener diagnóstico de ERC 3a-3b-4. Asimismo, 2798 fueron incluidos en el subgrupo ERC 3b-4 (ver **Figura 1**). Todos los pacientes tuvieron datos completos de desenlace, edad y sexo. El número de eventos fue mayor a 100 en todas las poblaciones y desenlaces, a excepción de la falla renal a 2 años en la población con ERC estadios 3b y 4 ($n = 88$),

por lo que los estimados en este grupo deben interpretarse con mucha más cautela. Específicamente, en el grupo ERC 3a-3b-4, 114 pacientes desarrollaron falla renal en 2 años y 239 en 5 años. Muchos más pacientes murieron sin experimentar falla renal: 563 en 2 años y 1400 en 5 años.

Figura 1. Flujograma de estudio



Respecto al grupo restringido a estadios ERC3b-4, 88 pacientes desarrollaron falla renal en 2 años y 182 en 5 años. Del mismo modo muchos más pacientes murieron sin experimentar falla renal: 300 en 2 años y 683 en 5 años. Todos los pacientes fueron censurados administrativamente al 31 de diciembre de 2019. La mediana de tiempo de observación fue de 4,9 años y el seguimiento máximo fue de 7,8 años en el grupo ERC 3a-3b-4.

La **Tabla 1** resume las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio. La **Tabla S2** detallan las características de la población de estudio de acuerdo según la ocurrencia del desenlace de interés: falla renal a 2 y 5 años. Los números de

casos de falla renal a 2 años fueron muy bajos para las subpoblaciones con estadios 3a (n = 26), 3b (n = 36) y 4 (n = 52). Del mismo modo, los números de casos a 5 años fueron muy bajos para las subpoblaciones con estadios 3a (n = 57), 3b (n = 81) y 4 (n = 101). Por tal motivo, no fue confiable realizar la evaluación del rendimiento predictivo en estos subgrupos. La distribución de pacientes que ingresaron al análisis en cada uno de los 17 establecimientos de salud de la Red Rebagliati de EsSalud incluidos es mostrada en la **Tabla S3** del material suplementario.

Tabla 1: Características basales de la población de estudio según estadios de ERC

Características	ERC Estadios 3a-3b-4 (n = 7519)	ERC Estadios 3b-4 (n = 2798)
Total	7519 (100)	2798(100)
Sexo masculino, n (%)	3412(45,4)	1400(50)
Edad en años, Mediana (RIC)	75(68-81)	77 (70-83)
Categorías de albuminuria, n (%)		
A1	4772(63,5)	1494(53,4)
A2	2018(26,8)	860(30,7)
A3	729(9,5)	444(15,9)
Categorías de TFGe, n (%)		
Estadio G3a	4721(62,8)	
Estadio G3b	2,207(29,3)	2207(78,9)
Estadio G4	591(7,9)	591(21,1)
Creatinina en mg/dl, Mediana (RIC)	1,3(1,1-1,5)	1,6(1,4-1,9)
TFGe en ml/min, Mediana (RIC)	48.7(40,4-53,8)	37,3/31,4-41,7)
RAC en mg/g), Mediana (RIC)	14.6(4,5-66,1)	26(6,5-153,8)
Hipertensión, n (%)	4486(59,7)	1636(58,5)
Diabetes mellitus, n (%)	1845(24,5)	674(24,1)
Otros, n (%)	1188(15,4)	488(17,4)
Muerte a los 2 años, n (%)	640 (8,5)	359(12,8)
Resultado a los 2 años, n (%)		
Vivo sin insuficiencia renal	6842(91)	2410 (86,2)
Muerte sin insuficiencia renal	563(7,5)	300(10,7)
Con Insuficiencia renal	114(1,5)	88(3,1)

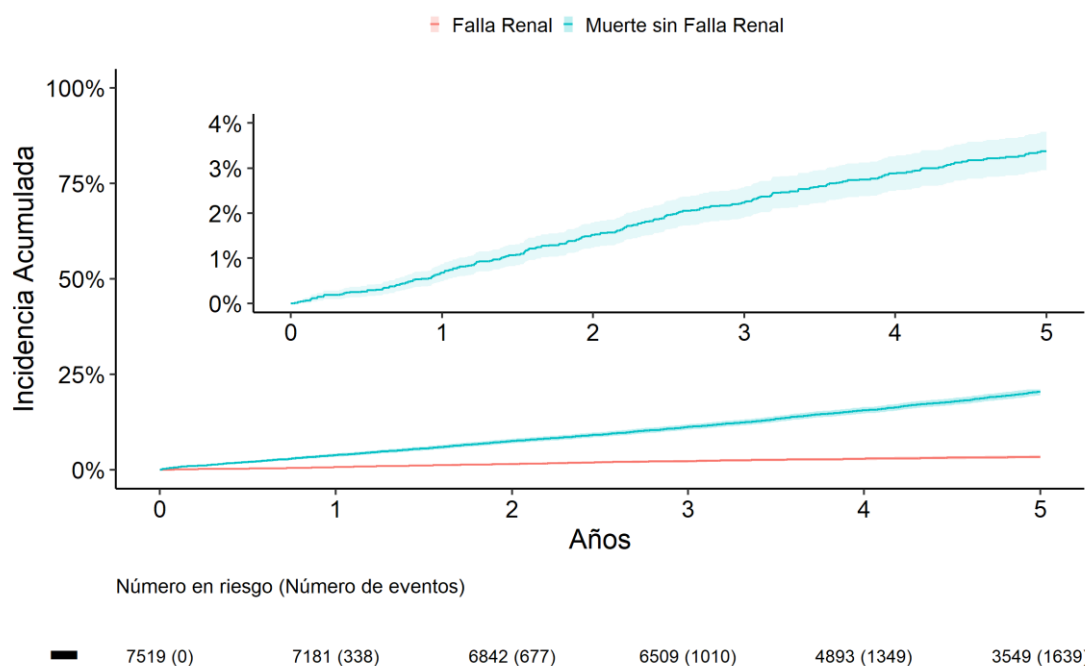
Muerte a los 5 años, n (%)	1539(20,5)	748(26,7)
Resultado a los 5 años, n (%)		
Vivo sin insuficiencia renal	5880(78,2)	1933(69,1)
Muerte sin insuficiencia renal	1400(18,6)	683(24,4)
Con Insuficiencia renal	239(3,2)	182(6,5)

RIC: Rango intercuartil, RAC relación albumina creatinina en orina, TFG_e: Tasa de filtración glomerular estimada por CKD-EPI.

Riesgo observado de falla renal

La incidencia acumulada estimada de falla renal a 2 años y a 5 años, teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte sin falla renal, fue de 1,52% (1,24% a 1,79%) y 3,37% (2,95% a 3,8%) en pacientes con ERC en estadios 3a-3b-4, respectivamente. En pacientes con ERC 3b-4, las incidencias acumuladas a 2 y 5 años fueron de 3,15% (2,5% a 3,79%) y 6,87% (5,89% a 7,83%), respectivamente. La **Tabla S4** detalla las incidencias acumuladas de falla renal de 1 a 5 años en ambas cohortes. La **Figura 2** muestra las curvas de incidencia acumulada de falla renal y muerte sin falla renal en ambas poblaciones de estudio.

A ERC Estadios 3a-3b-4



B ERC Estadios 3b-4

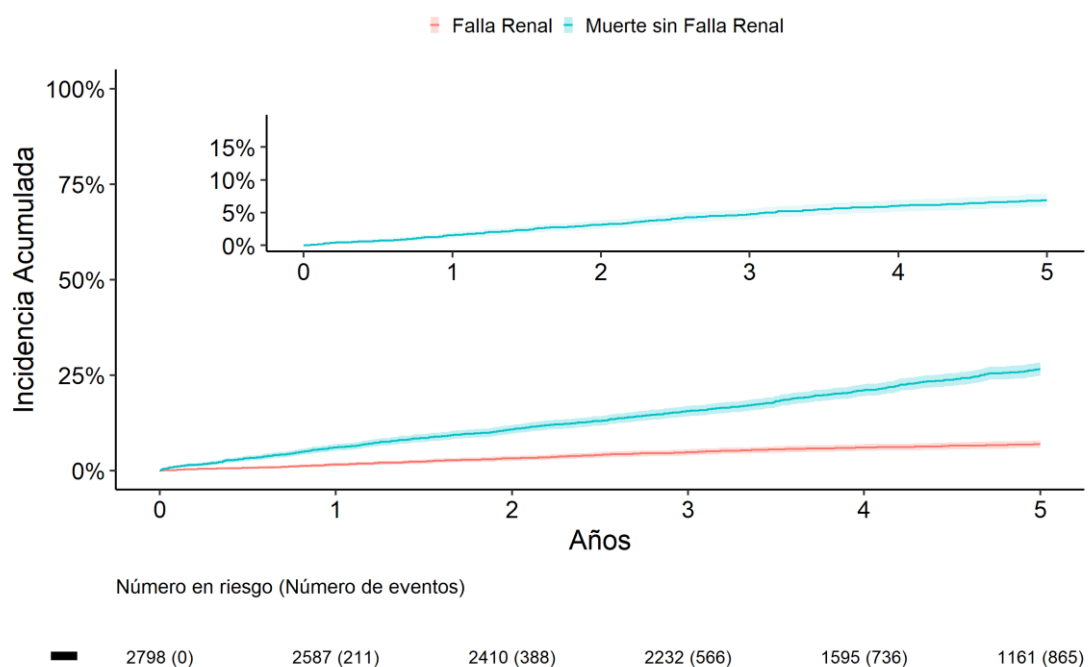


Figura 2. Curvas de función de incidencia acumulada de falla renal y muerte antes de la falla renal. ERC: Enfermedad renal crónica.

Rendimiento predictivo de KFRE

En general, los modelos tuvieron buena discriminación para todos los horizontes temporales y poblaciones de estudio (**Tabla 2**). En la población con estadios 3a-3b-4, el índice C fue de 0,853 para discriminar falla renal a 2 años y ligeramente menor para 5 años: 0,827. Valores similarmente altos (> 0.8) fueron reportados para ambos horizontes de predicción en la población con estadios 3b-4. Consistentemente, las C/D AUC-td tuvieron valores similares (> 0.8) para discriminar a 2 y 5 años.

Tabla 2. Medidas de rendimiento de KFRE en el conjunto de datos externo de pacientes con ERC en estadios 3a-3b-4 y 3b-4

Validation aspect and performance measure	CKD Stages 3a-3b-4		CKD Stages 3b-4	
	t = 2 year	t = 5 year	t = 2 year	t = 5 year
Calibration				
Average predicted risk	0.96%	3.18%	2.36%	7.66%
Average observed proportion (95% CI)	1.52% (1.24% to 1.79%)	3.37% (2.95% to 3.8%)	3.15% (2.5% to 3.79%)	6.86% (5.89% to 7.84%)
O/E ratio (95% CI)	1.57 (1.39 to 1.76)	1.06 (0.93 to 1.19)	1.33 (1.13 to 1.54)	0.9 (0.75 to 1.04)
Calibration intercept (95% CI)	0.18 (-0.1 to 0.45)	-0.26 (-0.45 to -0.07)	0.16 (-0.12 to 0.44)	-0.29 (-0.48 to -0.1)
Calibration slope (95% CI)	0.79 (0.61 to 0.96)	0.75 (0.65 to 0.86)	0.82 (0.6 to 1.03)	0.79 (0.66 to 0.92)
Discrimination				
C-index up to t-years (95% CI)	0.853 (0.812 to 0.892)	0.845 (0.818 to 0.872)	0.848 (0.803 to 0.885)	0.827 (0.796 to 0.857)
C/D AUC, at t years (95% CI)	0.855 (0.816 to 0.895)	0.847 (0.819 to 0.875)	0.853 (0.811 to 0.895)	0.836 (0.803 to 0.869)

ERC: enfermedad renal crónica, t: tiempo, O/E: Razón de desenlace observado versus esperado %: porcentaje, IC95%: intervalo de confianza al 95%, índice C: índice truncado de concordancia, C/D AUC-td: área bajo las curvas ROC tiempo dependiente de sensibilidad acumulativa y especificad dinámica. Ind: indicador

* Prueba de Wald que evalúa la significancia conjunta del intercepto y la pendiente de calibración como una prueba de mala calibración. Un p valor significativo es evidencia a favor de concluir que existe mala calibración.

Por el contrario, los modelos KFRE mostraron estar mal calibrados para todos los horizontes temporales y poblaciones de estudios (ERC 3a-3b-4 y ERC 3b-4) (p valores de pruebas de mala calibración del modelo todas ≤ 0.001) (ver **Tabla 2**). Para el horizonte a 2 años, el riesgo absoluto observado de falla renal fue de 1,52% en la población con ERC 3a-3b-4 mientras que el promedio de riesgo predicho por el modelo KFRE fue menor: 0,96%. La razón O/E fue de 1,58 (IC95% 1,30 a 1,76), lo que indica que, en promedio, el modelo subestimó el riesgo real de falla renal a 2 años. Consistentemente, el intercepto de calibración para el modelo KFRE a 2 años fue significativamente mayor de cero (0,18; IC95% 0,10 a 0,45) en la población con ERC

3a-3b-4 corroborando la subestimación del promedio de riesgos. Por otro lado, aunque el intercepto de calibración para el mismo horizonte de 2 años fue mayor que 0, la imprecisión de la estimación no permite concluir afirmar que esta es evidencia suficiente de mala calibración en la población con ERC 3b-4 (0,16; IC95% -0,12 a 0,44). Sin embargo, la razón O/E sí confirmó la que el modelo KFRE a 2 años también subestima el riesgo promedio en la población con ERC 3b-4 (O/E = 1,34; IC95% 1,13 a 1,54).

En el caso del modelo KFRE a 5 años, también hubo evidencia de mala calibración global del modelo, pero en sentido opuesto. Aunque la razón de O/E no fue estadísticamente significativa, los interceptos de calibración sí indicaron que, en promedio, el modelo sobreestima significativamente el riesgo real de falla renal a 5 años para la población con ERC 3a-3b-4 (-0,26; IC95% -0,45 a -0,07) y ERC 3b-4 (-0,29; IC95% -0,48 a -0,1).

Respecto a las pendientes de calibración para el modelo KFRE a 2 años, hubo evidencia estadística de que las predicciones hechas por el modelo son muy extremas (muy altas y bajas) para la población con ERC 3a-3b-4 (0,79; IC95% 0,61 a 0,96). Aunque la pendiente de calibración de KFRE a 2 años para la población con ERC 3b-4 (0,82; IC95% 0,6 a 1,03) sugiere que las predicciones son muy extremas, la imprecisión del intervalo nos prohíbe emitir una conclusión definitiva en este grupo. Por el contrario, para el modelo KFRE a 5 años hubo evidencia estadística suficiente para afirmar que las predicciones son muy extremas en ambos grupos, tanto para la población con ERC 3a-3b-4 (0,75; IC95% 0,65 a 0,86) y para la población con ERC 3b-4 (0,79; IC95% 0,65 a 0,92).

Las curvas de calibración concuerdan con las métricas descritas (**Figura 3**). Se aprecia que las curvas suavizadas por regresión local y sus bandas al 95% de confianza pasan por encima de la línea que representa el acuerdo perfecto (línea roja oblicua de 45°) sin incluirla para el modelo KFRE a 2 años en la población con ERC 3a-3b-4, lo que es evidencia de subestimación de los riesgos (**Figura 3A**). En el caso de la población con ERC 3b-4, también se aprecia un patrón similar, aunque en un tramo más corto de los riesgos predichos (**Figura 3C**). Respecto al modelo KFRE a 5 años, en ambas poblaciones se aprecia que la curva suavizada por regresión local y sus bandas al 95% de confianza pasan por debajo de la diagonal de acuerdo perfecto indicando que el modelo sobreestima el riesgo real de falla renal (**Figuras 3B y 3D**).

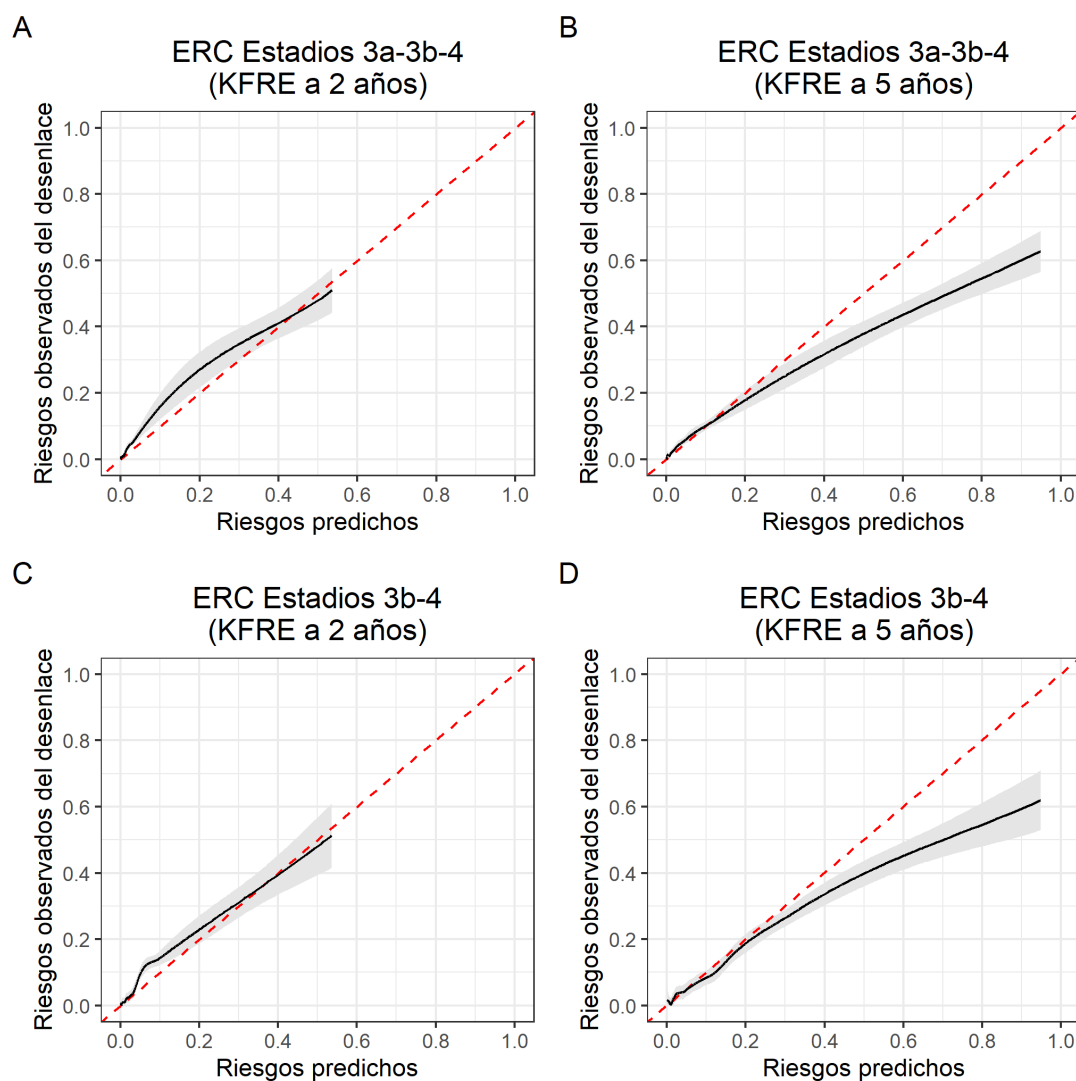


Figura 3. Curvas de calibración para cada grupo y horizonte de predicción. El riesgo predicho por el modelo KFRE se muestra en el eje x, y el riesgo observado en el eje y. El riesgo observado fue estimado mediante curvas de función de incidencia acumulada para tener en cuenta el riesgo competitivo de muerte sin falla renal. ERC: enfermedad renal crónica.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este estudio realizó una validación externa independiente de los modelos KFRE, versión corta de 4 variables, para el pronóstico de falla renal a 2 y 5 años. Aunque ambos modelos mostraron una discriminación buena para predecir falla renal, la calibración fue mala en pacientes con ERC estadios 3a, 3b y 4 de pacientes de una red asistencial de la seguridad social de Lima.

Así, KFRE subestimó el riesgo real de desarrollo de falla renal a corto plazo (2 años) y sobreestimó el riesgo real de falla renal a largo plazo (5 años). El mismo patrón de mala calibración fue encontrado en el subgrupo de pacientes con ERC estadios 3b y 4. Aunque este modelo cuenta con varias validaciones externas independientes a nivel mundial, estas han sido realizadas en países de América del Norte o Europa (11,26–28). Luego de una búsqueda de la literatura en las principales bases de datos, no hemos encontrado publicada ninguna validación externa en población peruana ni latinoamericana.

En general, los modelos KFRE a 2 y 5 años han mostrado consistentemente buenos niveles de discriminación a lo largo de diversos grupos poblacionales provenientes de países desarrollados (11,26–28). Tangri, et al. estimó un estadístico C combinado de 0,88 (IC95% 0,86 a 0,90) en un metanálisis de 13 cohortes no norteamericanas (11). Ramspek, et al. encontró índices C entre 0,76 (IC95% 0,72 a 0,80) y 0,84 (IC95% 0,83 a 0,85) para KFRE a 2 años y valores entre 0,75 (IC95% 0,71 a 0,78) y 0,81 (IC95% 0,80 a 0,82) para KFRE a 5 años en cohortes de múltiples países que incluyó a Alemania, Italia, Holanda, Polonia, Suiza y Reino Unido (26). En la validación externa realizada por Thanabalasingam, et al., la discriminación de KFRE para falla renal a 2 años tuvo una C/D AUC-td de 0,83 (IC95%; 0,78 a 0,88) y a 5 años, un C/D AUC-td de 0,81 (IC95%, 0,76 a 0,85) (28). Otros estudios también reportan índices C mayores de 0,8 similares a los que nosotros hallamos (27).

Respecto a la calibración, la mayoría de los otros estudios también han encontrado que los modelos KFRE sobrestiman el riesgo a largo plazo en poblaciones con ERC avanzada (29–31). Una de las causas de la sobreestimación del riesgo de falla renal del modelo KFRE ha sido atribuida a que este no considera a la muerte sin falla renal como un riesgo competitivo (22,23). En pacientes con ERC avanzada, el riesgo

competitivo de la muerte juega un papel importante en la predicción del riesgo y esto cobra más importancia en el caso de poblaciones frágiles o de mayor edad cuando el evento ocurre más frecuentemente o cuando se quieren establecer predicciones a largo plazo (32).

La mayoría de los modelos existentes de predicción clínica censuran a los pacientes que mueren, lo cual asume ingenuamente que los pacientes que dejan de observarse por la muerte en realidad desarrollarían falla renal en un futuro. Sin embargo, la muerte es un evento terminal que no permite que ocurran desenlaces posteriores, por lo que el riesgo estimado por métodos que no tienen en cuenta este riesgo en competencia termina sobreestimando el verdadero riesgo de insuficiencia renal (33).

Basado en esta idea, Ramspek y col. realizaron la validación externa independiente del modelo teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte y encontraron que KFRE a 5 años sobrestima el riesgo real de ERC terminal entre un 10% y 18%. Por el contrario, encontraron que el modelo sí estuvo bien calibrado a corto plazo (2 años) en poblaciones europeas (26). Por su lado, Ravani et al encontraron resultados similares, el modelo KFRE sobreestimó el riesgo a 5 años entre 1 y 27% en pacientes con ERC estadio 4 (34). Observando que esta sobreestimación aumentó con el tiempo, especialmente entre las personas con más factores de riesgo en donde la muerte por otras causas es más probable (34).

Suponiendo este escenario, nuestro estudio tuvo en cuenta el riesgo competitivo de muerte sin falla renal. Al igual que los estudios mencionados, también encontramos que KFRE sobreestimó el riesgo de falla renal a largo plazo. Pero además hallamos que, a corto plazo, KFRE también estuvo mal calibrado, pero con un patrón opuesto, subestimando el riesgo de falla renal a 2 años. Estudios previos también han encontrado que KFRE subestimaba el riesgo a corto plazo y sobreestimaba el riesgo a largo plazo en cohortes individuales (11,35).

En nuestro caso el 7.6% de los pacientes fallecieron sin llegar a diálisis a los 2 años de seguimiento y el 19.2% lo hicieron a los 5 años de seguimiento. Asimismo, la incidencia acumulada de falla renal fue baja en nuestra población de estudio: 1.5% a los dos años y de 3.2% a los 5 años. Es de esperarse, entonces, que el impacto del riesgo competitivo

a 2 años sea pequeño, pero que sea considerablemente más alto a 5 años con casi la quinta parte de la población del estudio falleciendo sin diálisis.

Por el contrario, en la cohorte de desarrollo KFRE, la incidencia acumulada de falla renal fue del 11% (10). Estas diferencias en el riesgo de falla renal de nuestra población de estudio respecto a la cohorte de desarrollo original se pueden atribuir a que el 92.2% de nuestros pacientes estaban en estadio ERC 3, mientras que la cohorte original tuvo una proporción más grande de estadios avanzados. Asimismo, la mediana de TFGe en nuestro estudio fue de 48.7 ml/min (RIC 40.4 - 53.8) y solo el 36.5% tenían prueba para albuminuria positiva. Ya Naranjo y col. (36) habían concluido que la presencia de la albuminuria dentro de KFRE era imprescindible y central para el pronóstico de ERC terminal. En el caso específico de nuestra cohorte estudiada se trataría de pacientes con igual edad, pero con mejor función renal y menores niveles de albuminuria, por lo que es esperable un menor riesgo de progresión a falla renal.

Por otro lado, se debe tomar en cuenta que una proporción significativa de pacientes con ERC nunca progresan a falla renal terminal y continúan teniendo una función renal estable durante años (8). Por tanto, solo una minoría de pacientes progresan, pero esta pequeña proporción consumen en forma desproporcionada los recursos sanitarios (37). Esta heterogeneidad en la progresión individual de la ERC requiere de ecuaciones de predicción de riesgo que ayuden a la personalización del manejo de los pacientes. KFRE ha mostrado que es mejor prediciendo el riesgo de ERC terminal que solo la TFGe. En el estudio realizado por Bundy et al, una TFGe < 20 ml/min/1,73m² más un riesgo predicho por KFRE superior a 20% mostró tener una alta especificidad y sensibilidad para predecir el riesgo de ERC terminal a los 2 años (38).

Este estudio tiene fortalezas que resaltar. La primera, utiliza una muestra grande de más de 7 mil pacientes de 17 establecimientos de salud de EsSalud, lo que permite una gran capacidad de generalización al menos para la población de asegurados de Lima, que constituyen una proporción importante de pacientes con ERC del Perú. Segundo, tiene en cuenta el riesgo competitivo de muerte sin falla renal y hace uso de métodos estadísticos modernos y robustos, lo que permite evaluar de manera apropiada el rendimiento predictivo de KFRE. Asimismo, es la primera validación externa de KFRE en población peruana e incluso latinoamericana, un modelo que ha sido recomendado

por guías internacionales de países desarrollados (12–14) y que resulta atractivo por requerir pocas variables que son fácilmente accesibles en nuestro medio.

Por otro lado, este estudio tuvo limitaciones importantes para tener en cuenta. Primero, usamos datos secundarios que fueron registrados por varios médicos evaluadores, lo cual puede llevar a errores en el registro de datos y riesgo de error de medición. Segundo, dada las similitudes entre las redes prestacionales de EsSalud en Lima Metropolitana, consideramos razonable proponer que los resultados de este estudio sí podrían ser generalizados a pacientes con ERC de otras redes de Lima. Sin embargo, nuestros resultados no serían extrapolables a otras poblaciones fuera de Lima o incluso dentro de ellas, pero pertenecientes a otros sistemas de salud como el Seguro Integral de Salud, las Sanidad de las Fuerzas Armadas y Policiales o el sector privado. Dada las grandes diferencias entre los subsistemas de salud peruano, estudios específicos de validación externa deberían ser realizados en estas poblaciones.

Las diferencias observadas en el rendimiento del modelo KFRE entre diferentes cohortes subrayaban la importancia de ampliar la validación externa en una variedad de poblaciones y entornos diferentes (39). Si bien nuestro estudio muestra que el modelo KFRE es bueno para discriminar a pacientes que desarrollarán falla renal a 2 y 5 años, también encuentra que predice mal los riesgos individuales, subestimándolos en el corto plazo y sobreestimándolos en el largo plazo. Las consecuencias de esta mala calibración pueden ser perjudiciales para el paciente si solo se tiene en cuenta la discriminación del modelo. Por ejemplo, en pacientes de bajo riesgo de progresión a largo plazo, en quienes la derivación para preparación de diálisis puede ser retrasada y se puede retornar al paciente para tratamiento de ERC en el primer nivel de atención, un riesgo sobreestimado puede generar derivaciones innecesarias, preocupaciones irracionales para el paciente e incluso un mayor riesgo de muerte por causas relacionadas a ERC no vinculadas a falla renal tales como mortalidad por eventos cardiovasculares. Por otro lado, en pacientes con alto riesgo de progresión a corto plazo, la subestimación de riesgo que encontramos en el KFRE podría retrasar innecesariamente su derivación y preparación oportuna para diálisis.

En conclusión, KFRE para cuatro variables mostró buena discriminación a 2 y 5 años en pacientes con ERC estadios 3a-3b-4 y con ERC estadios 3b-4. Por el contrario, KFRE tuvo mala calibración, subestimando los riesgos a corto plazo y sobreestimando los

riesgos a largo plazo. Dada su gran capacidad discriminativa, es un modelo promisorio para su uso en población peruana. Sin embargo, debería recalibrarse para la población de asegurados de EsSalud antes de recomendar su uso en guías de práctica clínica.

PRE PUBLICACIÓN

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*. 1 de septiembre de 2018;94(3):567-81.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158765.
3. ANALISIS DE LA SITUACION DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN EL PERU (1).pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2019]. Disponible en: [https://www.spn.pe/archivos/ANALISIS%20DE%20LA%20SITUACION%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20RENAL%20CRONICA%20EN%20EL%20PERU%20\(1\).pdf](https://www.spn.pe/archivos/ANALISIS%20DE%20LA%20SITUACION%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20RENAL%20CRONICA%20EN%20EL%20PERU%20(1).pdf)
4. Francis ER, Kuo CC, Bernabe-Ortiz A, Nessel L, Gilman RH, Checkley W, et al. Burden of chronic kidney disease in resource-limited settings from Peru: a population-based study. *BMC Nephrol*. 24 de julio de 2015;16:114.
5. Bravo-Zúñiga J, Gálvez-Inga J, Carrillo-Onofre P, Chávez-Gómez R, Castro-Monteverde P. Early detection of chronic renal disease: coordinated work between primary and specialized care in an ambulatory renal network of Peru. *J Bras Nefrol*. 7 de marzo de 2019;
6. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 23 de noviembre de 2017;3(1):1-24.
7. Lerner B, Desrochers S, Tangri N. Risk Prediction Models in CKD. *Seminars in Nephrology*. 1 de marzo de 2017;37(2):144-50.
8. Wojciechowski P, Tangri N, Rigatto C, Komenda P. Risk Prediction in CKD: The Rational Alignment of Health Care Resources in CKD 4/5 Care. *Adv Chronic Kidney Dis*. julio de 2016;23(4):227-30.
9. Martínez-Castelao A, Soler MJ, Górriz Teruel JL, Navarro-González JF, Fernandez-Fernandez B, de Alvaro Moreno F, et al. Optimizing the timing of nephrology referral for patients with diabetic kidney disease. *Clin Kidney J*. enero de 2021;14(1):5-8.
10. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 20 de abril de 2011;305(15):1553-9.
11. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA*. 12 de enero de 2016;315(2):164-74.
12. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DCH, Lok CE, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. julio de 2019;96(1):37-47.
13. Eckardt KU, Bansal N, Coresh J, Evans M, Grams ME, Herzog CA, et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. junio de 2018;93(6):1281-92.

14. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant*. noviembre de 2016;31(suppl 2):ii1-66.
15. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *BMC Medicine*. 6 de enero de 2015;13(1):1.
16. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 6 de enero de 2015;162(1):W1-73.
17. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALMD, Jong PED, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 1 de enero de 2013;3(1):1-150.
18. Seguro Social de Salud - EsSalud. Plan Nacional de Salud Renal, Resolución N.º 048-GCPS ESSALUD-2008. 2008.
19. Oficina de Gestión y Desarrollo de Salud renal - EsSalud. Directiva de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud N° 03-GCPS-ESSALUD-2012: Subsistema de Vigilancia de Salud Renal (VISARE) - ESSALUD. EsSalud; 2012.
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5 de mayo de 2009;150(9):604-12.
21. Aalen OO, Johansen S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1978;5(3):141-50.
22. Ramspek CL, Teece L, Snell KIE, Evans M, Riley RD, van Smeden M, et al. Lessons learnt when accounting for competing events in the external validation of time-to-event prognostic models. *International Journal of Epidemiology*. 1 de abril de 2022;51(2):615-25.
23. Geloven N van, Giardiello D, Bonneville EF, Teece L, Ramspek CL, Smeden M van, et al. Validation of prediction models in the presence of competing risks: a guide through modern methods. *BMJ*. 24 de mayo de 2022;377:e069249.
24. Riley RD, Windt D van der, Croft P, editores. Prognosis research in healthcare: concepts, methods, and impact. First edition. Oxford: Oxford University Press; 2019. 354 p.
25. Kamarudin AN, Cox T, Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications. *BMC Medical Research Methodology*. 7 de abril de 2017;17(1):53.
26. Ramspek CL, Evans M, Wanner C, Drechsler C, Chesnaye NC, Szymczak M, et al. Kidney Failure Prediction Models: A Comprehensive External Validation Study in Patients with Advanced CKD. *J Am Soc Nephrol*. 3 de mayo de 2021;32(5):1174-86.
27. Hundemer GL, Tangri N, Sood MM, Ramsay T, Bugeja A, Brown PA, et al. Performance of the Kidney Failure Risk Equation by Disease Etiology in Advanced CKD. *CJASN*. 7 de octubre de 2020;15(10):1424-32.

28. Thanabalasingam SJ, Iliescu EA, Norman PA, Day AG, Akbari A, Hundemer GL, et al. Independent External Validation and Comparison of Death and Kidney Replacement Therapy Prediction Models in Advanced CKD. *Kidney Med.* abril de 2022;4(4):100440.
29. Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels JFM, et al. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 de julio de 2013;28(7):1773-9.
30. Potok OA, Nguyen HA, Abdelmalek JA, Beben T, Woodell TB, Rifkin DE. Patients,' Nephrologists,' and Predicted Estimations of ESKD Risk Compared with 2-Year Incidence of ESKD. *CJASN.* 7 de febrero de 2019;14(2):206-12.
31. Whitlock RH, Chartier M, Komenda P, Hingwala J, Rigatto C, Walld R, et al. Validation of the Kidney Failure Risk Equation in Manitoba. *Can J Kidney Health Dis.* 1 de enero de 2017;4:2054358117705372.
32. Li L, Yang W, Astor BC, Greene T. Competing Risk Modeling: Time to Put it in Our Standard Analytical Toolbox. *J Am Soc Nephrol.* diciembre de 2019;30(12):2284-6.
33. Wolkewitz M, Cooper BS, Bonten MJM, Barnett AG, Schumacher M. Interpreting and comparing risks in the presence of competing events. *BMJ.* 21 de agosto de 2014;349:g5060.
34. Ravani P, Fiocco M, Liu P, Quinn RR, Hemmelgarn B, James M, et al. Influence of Mortality on Estimating the Risk of Kidney Failure in People with Stage 4 CKD. *J Am Soc Nephrol.* noviembre de 2019;30(11):2219-27.
35. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Carrero JJ, Djurdjev O, Heerspink HJL, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney International.* 1 de junio de 2018;93(6):1442-51.
36. Naranjo FS, Sang Y, Ballew SH, Stempniewicz N, Dunning SC, Levey AS, et al. Estimating Kidney Failure Risk Using Electronic Medical Records. *Kidney360.* 6 de enero de 2021;2(3):415-24.
37. Wang V, Vilme H, Maciejewski ML, Boulware LE. The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Semin Nephrol.* julio de 2016;36(4):319-30.
38. Bundy JD, Mills KT, Anderson AH, Yang W, Chen J, He J, et al. Prediction of End-Stage Kidney Disease Using Estimated Glomerular Filtration Rate With and Without Race : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* marzo de 2022;175(3):305-13.
39. Ramspek CL, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C, van Diepen M. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? *Clin Kidney J.* enero de 2021;14(1):49-58.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

1. MÉTODOS SUPLEMENTARIOS

Ecuaciones KFRE validadas externamente por el estudio

Este estudio realizó la validación externa de las ecuaciones recalibradas para población no norteamericana, las cuales están disponibles en la página nueve del material suplementario del estudio de Tangri N, et al (1) y fueron recomendadas como preferibles por el artículo. Estas ecuaciones están implementadas en el siguiente aplicativo web: <https://kidneyfailurerisk.com/>. Las ecuaciones que validamos se muestran en la Tabla S1.

Tabla S1. Ecuaciones KFRE validadas externamente por el estudio

Horizonte de predicción	Ecuación regional original calibrada para riesgo predicho de falla renal
2 años	$1 - 0.9832e^{(-0.2201 \times (\frac{edad}{10} - 7.036) + 0.2467 \times (sexo - 0.5642) - 0.5567 \times (\frac{TFGe}{5} - 7.222) + 0.4510 \times (\log(RAC) - 5.137))}$
5 años	$1 - 0.9365e^{(-0.2201 \times (\frac{edad}{10} - 7.036) + 0.2467 \times (sexo - 0.5642) - 0.5567 \times (\frac{TFGe}{5} - 7.222) + 0.4510 \times (\log(RAC) - 5.137))}$

Fuente: Estudio de Tangri N, et al. (1)

2. Tablas suplementarias

Tabla S2. Características iniciales de los pacientes del estudio en estadios 3a, 3b o 4 de ERC para todos los predictores, estratificados según insuficiencia renal a los 2 y 5 años

	2 años		5 años	
	Sin insuficiencia renal	Con Insuficiencia renal	Sin insuficiencia renal	Con insuficiencia renal
Características	n =7405	n=114	n=7280	n=239
Sexo masculino, n (%)	3342(45,1)	69 (60,5)	3264(44,8)	147(61,5)
Edad en años, Mediana (RIC)	75(68-81)	67(59,2-74)	75(68-82)	67(59-75)
Categorías de albuminuria, n (%)				
A1	4749(64,1)	23(20,2)	4725(64,9)	47(19,7)
A2	1984(26,8)	34(29,8)	1941(26,7)	77(32,2)
A3	672(9,1)	57(50)	614(8,4)	115(48,1)
Categorías de TFGe, n (%)				
G3a	4695(63,4)	26(22,8)	4664(64,1)	57(23,8)
G3b	2171(29,3)	36(31,6)	2126(29,2)	81(33,9)
G4	539(7,3)	52(45,6)	490(6,7)	101(42,3)
Creatinina sérica en mg/dl, Mediana (RIC)	1.3 (1,1-1,5)	1,9 (1,5-2,5)	1,3 (1,1-1,5)	1,9(1,5-2,4)
TFGe en ml/min/1.73m², Mediana (RIC)	52 (44,1-57)	33,6(25,4-45,3)	52,2(44,4-57)	34,6(26-45,9)
RAC en mg/g, Mediana (RIC)	14.2(4,4-62,7)	302(52,5-1663,9)	14(4,4-59,3)	270(51,2-992,4)

Comorbilidades (%)				
Hipertensión	4421(59,7)	65(57)	4339(59,6)	147(61,5)
Diabetes mellitus	1796(24,3)	49(43)	1743(23,9)	102(42,7)
Otros	1188(16)	0	1198(16,4)	0
Muerte a los 2 años (%)	563(7,6)	77(67,5)		
Resultado a los 2 años (%)				
Vivo sin insuficiencia renal	6842(92,4)	0		
Muerte sin insuficiencia renal	563(7,6)	0		
Con insuficiencia renal	0	114 (100)		
Muerte a los 5 años (%)			1400(19,2)	139(58,2)
Resultado a los 5 años (%)				
Vivo sin insuficiencia renal			5880(80,8)	0
Muerte sin insuficiencia renal			1400(19,2)	0
Con insuficiencia renal			0	239(100)

RIC: rango intercuartil, RAC: relación albumina creatinina en orina, TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada por CKD-EPI.

Tabla S3. Población de estudio según centro de salud de procedencia y desenlace

Centro de salud	ERC Estadios 3a-3b-4			
	Total n = 7519	Vivo sin insuficiencia renal n = 5879	Muerte sin insuficiencia renal n= 1400	Insuficiencia Renal n = 239
Centro Médico Mala	74 (100%)	48 (64.9%)	18 (24.3%)	8 (10.8%)
CAP II Lurín	58 (100%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)	0 (0.0%)
CAP III Los Próceres de San Juan de Miraflores	403 (100%)	319 (79.2%)	73 (18.1%)	11 (2.7%)
CAP III San Isidro	287 (100%)	204 (71.1%)	71 (24.7%)	12 (4.2%)
CAP III Surquillo	308 (100%)	242 (78.6%)	53 (17.2%)	13 (4.2%)
Hospital II Angamos	1,471 (100%)	1,088 (74.0%)	298 (20.3%)	85 (5.8%)
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	34 (100%)	20 (58.8%)	11 (32.4%)	3 (8.8%)
Hospital I Carlos Alcántara	1,032 (100%)	858 (83.1%)	160 (15.5%)	14 (1.4%)
Hospital Uldarico Roca	207 (100%)	158 (76.3%)	42 (20.3%)	7 (3.4%)
Hospital II Cañete	258 (100%)	179 (69.4%)	73 (28.3%)	6 (2.3%)
Policlínico Chequeos Larco	77 (100%)	71 (92.2%)	5 (6.5%)	1 (1.3%)
Policlínico Chíncha	1,289 (100%)	1,058 (82.1%)	202 (15.7%)	29 (2.2%)
Policlínico Juan José Rodríguez Lazo	679 (100%)	497 (73.2%)	166 (24.4%)	16 (2.4%)
Policlínico Pablo Bermúdez	752 (100%)	585 (77.9%)	143 (19.0%)	23 (3.1%)
Policlínico Próceres	454 (100%)	381 (83.9%)	64 (14.1%)	9 (2.0%)
Policlínico Santa Cruz	102 (100%)	90 (88.2%)	10 (9.8%)	2 (2.0%)
Policlínico Villa María	34 (100.0%)	29 (85.3%)	5 (14.7%)	0 (0.0%)

ERC: Enfermedad renal crónica.

Tabla S4. Incidencia acumulada de Insuficiencia Renal terminal por Estadios de ERC y por año

Año	Estadios 3a-3b-4			Estadios 3b-4		
	IA	IC Inferior 95%	IC Superior 95%	IA	IC Inferior 95%	IC Superior 95%
1 año	0.68	0.49	0.86	1.54	1.08	1.99

2 años	1.52	1.24	1.79	3.15	2.5	3.79
3 años	2.23	1.9	2.57	4.72	3.93	5.5
4 años	2.88	2.5	3.26	6.02	5.12	6.9
5 años	3.37	2.95	3.8	6.87	5.89	7.83

IC: intervalo de confianza

3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE MATERIAL SUPLEMENTARIO

1. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. JAMA [Internet]. 12 de enero de 2016 [citado 30 de enero de 2020];315(2):164-74. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2481005>