UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Modelos pronósticos de hospitalización y mortalidad de pacientes adultos con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal en Colombia.

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas
Bogotá D.C., Colombia
2025

Modelos pronósticos de hospitalización y mortalidad de pacientes adultos con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal en Colombia.

Sergio Andrés Prado Baquero

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Epidemiología Clínica.

Director (a):

Ph.D(c)., MSc., MD. Oscar Alexander Guevara Cruz

Codirector (a):

MSc., MD. Mauricio Sanabria Arenas
MSc., MD. Ricardo Sánchez Pedraza

Línea de Investigación:

Pronóstico

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá D.C., Colombia

2025

Este trabajo está dedicado a mis padres, mi hermana y mi esposa, pilares fundamentales de mi vida y mis guías en este camino.

Agradecimientos

A Emelina, Jesús, Laura y Lorena, mi familia y quienes con su apoyo incondicional y paciencia me ayudaron a llevar a buen término este proyecto.

A los doctores Oscar Alexander Guevara y Ricardo Sánchez Pedraza, profesores de la Maestría en Epidemiología clínica, quienes con su gran conocimiento, guía y enseñanzas me permitieron alcanzar las capacidades necesarias para poder desarrollar este trabajo de grado.

Al doctor Mauricio Sanabria, a las ingenieras Jasmín Vesga y Andrea Aldana, a la empresa RTS Baxter por sus grandes aportes y recomendaciones que potenciaron el desarrollo del proyecto.

A todos los nefrólogos, enfermeros y nutricionistas que con su experiencia y participación en el panel de expertos permitieron continuar con el desarrollo y culminación de este trabajo.

Resumen

Modelos pronósticos de hospitalización y mortalidad de pacientes adultos con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal en Colombia

Introducción: En Colombia aumenta progresivamente la tasa de mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en terapia de reemplazo renal y aumenta las tasas de hospitalización, motivo por el cual se desarrollan y validan unos modelos pronósticos de mortalidad a tres años y de hospitalización a un año.

Métodos: Búsqueda de literatura sobre factores pronósticos; selección de variables por panel de expertos con metodología Delphi modificada; cohortes retrospectivas de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada del año 2014 para la creación de modelos pronósticos de mortalidad y hospitalización. Validación interna mediante *bootstrapping* y validación externa con cohortes retrospectivas de pacientes de los años 2015-2017; evaluación de discriminación (índice-C Harrell), calibración (gráficas de calibración), rendimiento diagnóstico (curva ROC) y utilidad clínica (análisis de decisiones); metodología según el marco de referencia PROGRESS.

Resultados: Modelo de mortalidad a tres años: 2.343 pacientes, 983 (41,95%) mujeres, edad 61,6 años (IQR= 21,6); índice-C: 0,9404; Calibración: p=0,649; AUC-ROC: 0,7454 [IC95% 0,7199–0,7709]; beneficio neto con umbral de probabilidad: 12%. Validación interna: índice-C: 0,9447; Calibración: p=0,542; AUC-ROC: 0,7382 [IC95% 0,7117-0,7647]; beneficio neto con umbral de probabilidad: 11%. Validación externa: 3.688 pacientes, 560 (42,30%) mujeres, edad 61,5 años (IQR= 20,9); índice-C: 0,9463; Calibración: p=0,184; AUC-ROC: 0,7423 [IC95%: 0,7228–0,7619]; beneficio neto con umbral de probabilidad: 13,5%.

Modelo de hospitalización a un año: 2.819 pacientes, edad 62,1 años (IQR: 21,6), 42,36% mujeres; índice-C: 0,8962; Calibración: p=0,948; AUC-ROC: 0,5958 [IC95% 0,5711–

0,6204]; beneficio neto con umbral de probabilidad: 25%. Validación interna: índice-C: 0,8959; Calibración: p=0,776; AUC-ROC: 0,6060 [IC95% 0,5825–0,6313]; beneficio neto con umbral de probabilidad: 24%. Validación externa: 4.054 pacientes, edad 61,0 años (IQR: 20,6), 43,62 % mujeres; índice-C: 0,9089; Calibración: p=0,135; AUC-ROC: 0,6155 [IC95%: 0,5985–0,6325]; beneficio neto con umbral de probabilidad: 25%.

Conclusión: Se obtiene un modelo de mortalidad con rendimiento diagnóstico moderado y un modelo de hospitalización con rendimiento diagnóstico leve, ambos elaborados y validados y muestras colombianas.

Palabras clave: (Enfermedad renal crónica avanzada, pronóstico, mortalidad, hospitalización, validación).

Abstract

Prognostic models for Mortality and Hospitalization in adults with Chronic Kidney Disease on Renal Replacement Therapy in Colombia.

Introduction: In Colombia, death and hospitalization rates of patients with advanced chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy are progressively increasing. Consequently, three-year mortality and one-year hospitalization prognostic models were developed and validated

Methods: Literature search for prognostic factors, variable selection through a modified Delphi expert panel, retrospective cohorts of patients with advanced chronic kidney disease from 2014 for development of mortality and hospitalization prognostic models. Internal validation was performed using bootstrapping, external validation with retrospective patient cohorts from 2015-2017. Evaluation included discrimination (Harrell's C-index), calibration (calibration plots), diagnostic performance (ROC curve), and clinical utility (decision analysis). Based on the PROGRESS framework

Results: Three-year mortality model: 2.343 patients, 983 (41,95%) women, median age 61,6 years (IQR= 21,6); C-index: 0,9404; Calibration: p=0,649; AUC-ROC: 0,7454 [95% CI 0,7199–0,7709]; net benefit with probability threshold: 12%. Internal validation: C-index: 0,9447; Calibration: p=0,542; AUC-ROC: 0,7382 [95% CI 0,7117-0,7647]; net benefit with probability threshold: 11%. External validation: 3.688 patients, 560 (42,30%) women, median age 61,5 years (IQR= 20,9); C-index: 0,9463; Calibration: p=0,184; AUC-ROC: 0,7423 [95% CI: 0,7228–0,7619]; net benefit with probability threshold: 13,5%.
One-year hospitalization model: 2.819 patients, median age 62,1 years (IQR: 21,6), 42,36% women; C-index: 0,8962; Calibration: p=0,948; AUC-ROC: 0,5958 [95% CI 0,5711–0,6204]; net benefit with probability threshold: 25%. Internal validation: C-index: 0,8959; Calibration: p=0,776; AUC-ROC: 0,6060 [95% CI 0,5825–0,6313]; net benefit with probability threshold: 24%. External validation: 4.054 patients, mean age 61,0 years (IQR: 20,6), 43,62% women; C-index: 0,9089; Calibration: p=0,135; AUC-ROC: 0,6155 [95% CI: 0,5985–0,6325]; net benefit with probability threshold: 25%

Conclusion: A mortality prognostic model with moderate diagnostic performance and a hospitalization prognostic model with mild diagnostic performance were obtained, both developed and validated in the Colombian samples.

Keywords: (Advanced chronic kidney disease, prognosis, mortality, hospitalization, validation).

Contenido

Pág.

Resumen ..... **VII**

Lista de figuras ..... **XIII**

Lista de tablas ..... **XV**

Introducción **1**

1. Marco teórico **5**
1.1 Epidemiología de la falla del riñón 5
1.1.1 Prevalencia mundial 5
1.1.2 Incidencia mundial 6
1.1.3 Carga de la falla de riñón en el mundo 8
1.1.4 La falla de riñón en Latinoamérica 10
1.1.5 La falla del riñón en Colombia: 11
1.2 Mortalidad y hospitalización por falla del riñón 12
1.3 Factores de pronóstico de mortalidad y hospitalización para la falla de riñón 14

2. Objetivos **17**
2.1 Objetivo general 17
2.2 Objetivos específicos 17

3. Metodología **19**
3.1 Priorización de las variables candidatas de modelamiento 19
3.2 Planteamiento pregunta P.I.C.O. 20
3.3 Diseño 20
3.4 Hipótesis 21
3.5 Manejo de información de bases de datos 21
3.6 Criterios de elegibilidad 21
3.6.1 Criterios de inclusión: 21
3.6.2 Criterios de exclusión: 22
3.7 Muestreo y cálculo del tamaño de muestra 22
3.8 Variables: 23
3.9 Análisis estadístico: 30
3.10 Consideraciones éticas 33
3.11 Autoría y publicación: 34

4. Resultados **37**
4.1 Priorización de variables candidatas al modelamiento 37
4.1.1 Primera fase de la primera etapa 37

4.1.2 Segunda fase de la primera etapa 40
4.1.3 Grupo focal o segunda etapa 45
4.2 Modelo predictivo de mortalidad 48
4.2.1 Descripción de la cohorte de desarrollo 48
4.2.2 Desarrollo del modelo 50
4.2.3 Discriminación, calibración y utilidad clínica del modelo de mortalidad: 60
4.2.4 Análisis de sensibilidad 62
4.2.5 Validación interna 66
4.2.6 Validación externa 69
4.3 Modelo predictivo de hospitalización. 73
4.3.1 Descripción de la cohorte de desarrollo 73
4.3.2 Desarrollo del modelo 75
4.3.3 Discriminación, calibración y utilidad clínica del modelo de Hospitalización 82
4.3.4 Análisis de sensibilidad: 84
4.3.5 Validación interna 88
4.3.6 Validación externa 90

5. Discusión y conclusiones 95
5.1 Discusión 95
5.2 Conclusiones 101

A. Anexo: Formato de primera sesión individual para el panel de expertos: 103

B. Anexo: Formato segunda sesión individual para el panel de expertos. 109

C. Anexo: Material suplementario para el desarrollo del modelo pronóstico para mortalidad. 111

D. Anexo: Material suplementario para el desarrollo del modelo pronóstico para hospitalización. 116

Bibliografía 122

Lista de figuras

Pág.

Ilustración 1. Clasificación de Enfermedad renal Crónica según TFG y albuminuria; la semaforización de la matriz indica el riesgo de progresión y de complicaciones de la enfermedad renal crónica. Extraído de (2)..... 2
Ilustración 2. Matriz de correlación de las variables candidatas para la generación del modelo pronóstico de mortalidad..... 52
Ilustración 3. Gráfico de medidas de influencia DFBETA para detección de valores influyentes en el modelo pronóstico de mortalidad. 56
Ilustración 4. Evaluación de transformación para la variable IMC..... 57
Ilustración 5. Gráficas de calibración (izquierda) y de la razón observados : esperados del modelo pronóstico de mortalidad a 3 años. 61
Ilustración 6. Curvas ROC y de análisis de decisiones del modelo pronóstico de mortalidad a tres años..... 62
Ilustración 7. Gráficas de calibración (derecha) y de razón observados : estimados en el modelo pronóstico de mortalidad con los datos imputados..... 65
Ilustración 8. Curvas ROC (izquierda) y de análisis de toma de decisiones (derecha) del modelo predictivo de mortalidad a tres años con datos completados mediante imputación múltiple..... 66
Ilustración 9. Gráficas de calibración (izquierda) y razón Observados : Esperados (derecha) del modelo pronóstico de mortalidad aplicado a la cohorte de validación interna. 68
Ilustración 10. Curvas de área bajo la curva ROC y de utilidad clínica del modelo pronóstico de mortalidad aplicado en la cohorte de validación interna. 68
Ilustración 11. Gráficas de calibración (izquierda) y de razón observados : estimados (derecha) del modelo pronóstico de mortalidad en la cohorte de validación externa. 72
Ilustración 12. Curvas del área bajo la curva ROC (izquierda) y de análisis de toma de desiciones (derecha) del modelo de mortalidad a tres años aplicado en la cohorte de validación externa. 73
Ilustración 13. Evaluación de valores extremos en las variables predictoras del pronóstico de hospitalización..... 78
Ilustración 14. Evaluación de transformación de las variables influenciadas por valores extremos en el modelo pronóstico de hospitalización..... 79
Ilustración 15. Gráficas de calibración (izquierda) y de razón observados : esperados del modelo pronóstico de hospitalización. 83

Ilustración 16. Curvas ROC (izquierda) y de análisis de decisiones (derecha) del modelo pronóstico de hospitalización. 84
Ilustración 17. Curvas de calibración (izquierda) y de la razón observados : estimados (izquierda) del modelo pronóstico de hospitalización en la cohorte de creación con datos imputados. 87
Ilustración 18. Curvas del área bajo la curva ROC (izquierda) y análisis de decisiones (derecha) del modelo pronóstico de hospitalización en la cohorte de creación con datos imputados. 87
Ilustración 19. Graficas de calibración (izquierda) y de razón observados : estimados (derecha) del modelo pronóstico de hospitalización aplicado en la cohorte de validación interna. 89
Ilustración 20. Curvas de área bajo la curva ROC (izquierda) y de análisis de curva de decisiones (derecha) del modelo pronóstico de hospitalización aplicado en la cohorte de validación interna. 90
Ilustración 21. Curvas de calibración (izquierda) y de razón observados : esperados (derecha) de modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses aplicado en la cohorte de validación externa. 93
Ilustración 22. Curvas ROC (izquierda) y de análisis de decisiones (derecha) para el modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses aplicado en la cohorte de validación externa. 94
Ilustración 23. Evaluación del supuesto de proporcionalidad para las variables predictoras de mortalidad. 114
Ilustración 25. Gráficas de comparación de las distribuciones observadas versus completadas mediante imputación en las primeras 6 iteraciones de las variables predictoras del modelo pronóstico de hospitalización. 115
Ilustración 26. Matriz de correlación de Spearman de las variables candidatas para el modelo de pronóstico de hospitalización 116
Ilustración 27. Evaluación del supuesto de proporcionalidad en las variables predictoras del modelo pronóstico de hospitalización. 120
Ilustración 28. Gráficas de comparación de las distribuciones observada versus completada mediante imputación en las primeras 4 iteraciones de las variables predictoras del modelo pronóstico de hospitalización. 121

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1. Variables candidatas a revisión por el panel de expertos para su inclusión en el análisis estadístico. 23
Tabla 2. Porcentaje de aprobación de las variables candidatas indicado por los expertos según cada desenlace..... 38
Tabla 3. Puntaje de relevancia de las variables candidatas según el desenlace de interés. 40
Tabla 4. Conteo de votos para las variables con relevancia importante pero no crítica, desenlace de mortalidad. 45
Tabla 5. Conteo de votos para las variables con relevancia importante pero no crítica, desenlace de hospitalización..... 46
Tabla 6. Análisis bivariado de las variables candidatas para modelar el desenlace de mortalidad. 50
Tabla 7. Análisis de colinealidad con factor de inflación de la varianza y estadístico de tolerancia para las variables candidatas al modelo pronóstico de mortalidad. 53
Tabla 8. Análisis de colinealidad ajustado para las variables candidatas al modelo pronóstico de mortalidad. 54
Tabla 9. Modelo pronóstico completo de mortalidad de los pacientes con terapia de reemplazo renal..... 55
Tabla 10. Modelo pronóstico de mortalidad con variable IMC transformada..... 57
Tabla 11. Revisión de supuesto de proporcionalidad para le modelo pronóstico de mortalidad de Cox. 58
Tabla 12. Modelo pronóstico de mortalidad con variable peso tiempo - dependiente. 58
Tabla 13. Comparación de bondad de ajuste entre los modelos propuestos para pronóstico de mortalidad. 59
Tabla 14. Modelo pronóstico de mortalidad resultado del procedimiento de selección de variables..... 59
Tabla 15. Evaluación de bondad de ajuste del modelo pronóstico de mortalidad producto de la selección de variables comparado con el modelo con variable tiempo dependiente. 60
Tabla 16. Prueba de pendiente e intercepto de calibración para el modelo de mortalidad. 61
Tabla 17. Evaluación de valores faltantes de las variables independientes del modelo pronóstico de mortalidad. 62

Tabla 18. Modelo pronóstico de mortalidad calculado con información completada mediante imputación múltiple. 64
Tabla 19. Prueba de calibración del modelo pronóstico de mortalidad con datos imputados. 65
Tabla 20. Modelo pronóstico de mortalidad a tres años generado en la cohorte de validación interna. 67
Tabla 21. Prueba de pendiente de calibración para el modelo pronóstico de mortalidad a tres años en la cohorte de validación interna. 67
Tabla 22. Modelo pronóstico de mortalidad a tres años aplicado en la cohorte de validación externa. 71
Tabla 23. Prueba conjunta de calibración para el modelo pronóstico de mortalidad aplicado a la cohorte de validación externa. 72
Tabla 24. Análisis bivariado de las variables candidatas al modelo de hospitalización. 75
Tabla 25. Evaluación de colinealidad de las variables candidatas para el modelo pronóstico de hospitalización 76
Tabla 26. Modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses. 77
Tabla 27. Modelo pronóstico de hospitalización ajustado. 80
Tabla 28. Evaluación del supuesto de proporcionalidad de las variables pronósticos de hospitalización. 80
Tabla 29. Modelo pronóstico de mortalidad con variables tiempo dependientes 81
Tabla 30. Evaluación de bondad de ajuste comparando el modelo ajustado y el modelo con variables tiempo dependiente para el pronóstico de hospitalización. 81
Tabla 31. Modelo pronóstico de hospitalización parsimonioso. 82
Tabla 32. Evaluación de bondad de ajuste del modelo parsimonioso comparado con el modelo con variables tiempo dependientes para el pronóstico de hospitalización. 82
Tabla 33. Prueba de calibración del modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses. 83
Tabla 34. Valores faltantes de las variables pronósticas del modelo de hospitalización. 84
Tabla 35. Modelo pronóstico de hospitalización en la cohorte con datos imputados. 85
Tabla 36. Prueba de calibración para el modelo pronóstico de hospitalización aplicado a la cohorte de creación con datos imputados. 86
Tabla 37. Modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses aplicado en la cohorte de validación interna. 88
Tabla 38. Prueba de calibración para el modelo pronóstico de hospitalización aplicado en la cohorte de validación interna. 89
Tabla 39. Modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses aplicado en la cohorte de validación externa. 92
Tabla 40. Prueba de calibración del modelo pronóstico de hospitalización aplicado a la cohorte de validación externa. 93
Tabla 41. Evaluación del comportamiento de los coeficientes con la supresión de las observaciones consideradas valores extremos durante la evaluación con valores DFBETAs para el modelo pronóstico de mortalidad. 111

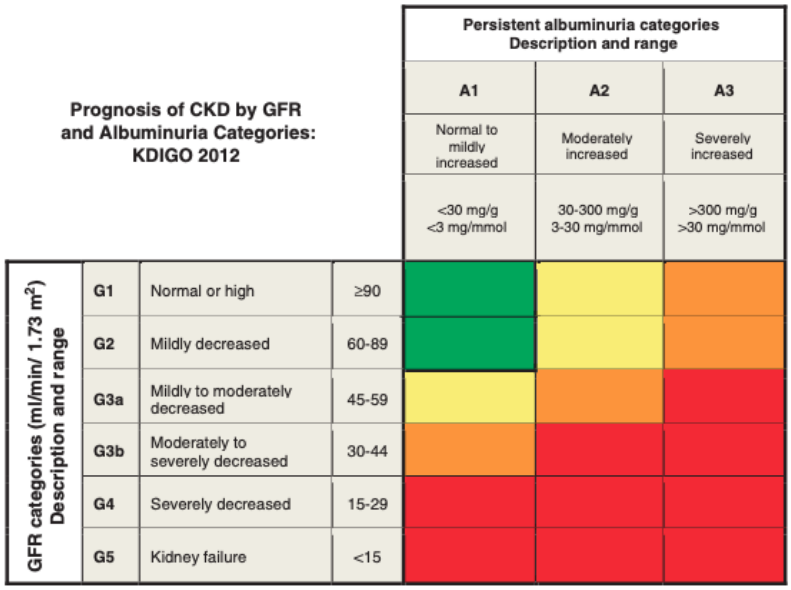
Tabla 42. Evaluación del comportamiento de los coeficientes del modelo pronóstico de hospitalización con los valores extremos detectados durante la evaluación de valores DFBETAs 116

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una alteración persistente de la estructura renal, la función renal o ambas, con implicaciones en la salud del individuo; dicha alteración de la estructura renal (por ejemplo quistes, masas, malformaciones, atrofia, etc.), se puede documentar mediante estudios diagnósticos, tales como resonancia magnética o ecografía renal; la función renal se documenta con la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada o medida y el nivel de albuminuria (mediante la medición de excreción de albumina en orina durante 24 horas o la razón albuminuria/creatinuria); considerando diagnóstico tener dichas alteraciones persistentes durante más de tres meses (1,2).

Teniendo en cuenta la conferencia de consenso del grupo global para la mejoría de desenlaces en enfermedad del riñón (KDIGO) para la nomenclatura de la función y la enfermedad del riñón, se considera ajustar la terminología utilizada en este protocolo teniendo en cuenta sus recomendaciones en aras de mejorar su comprensión y generar el documento acorde a estos estándares internacionales (3).

La enfermedad del riñón se clasifica según la tasa de filtración glomerular, la razón de albuminuria/creatinuria y la determinación de la causa etiológica de la alteración. Los dos primeros criterios se estratifican teniendo en cuenta la siguiente matriz representada en la ilustración 1 (1,2):



Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Ilustración 1. Clasificación de Enfermedad renal Crónica según TFG y albuminuria; la semaforización de la matriz indica el riesgo de progresión y de complicaciones de la enfermedad renal crónica. Extraído de (2).

Para establecer el diagnóstico de enfermedad del riñón, la Iniciativa Global para Mejorar los Desenlaces de la Enfermedad Renal (KDIGO por sus siglas en inglés), estableció un valor de corte de TFG de <60 mL/min/1.73m2 o un nivel de albuminuria (medido a través de la razón albuminuria/creatinuria) >30 mg/g, asociado a una duración de estas alteraciones mayor a 3 meses (2).

Se define como enfermedad renal crónica avanzada (ERCa) a la presencia de una tasa de filtración glomerular <15mL/min/1.73m2 sin discriminar el nivel de albuminuria, lo que representa un estado avanzado de la enfermedad del riñón con una perdida irreversible de la función del riñón, desencadenando en la necesidad de iniciar una terapia de reemplazo del riñón para su tratamiento (2,4). Existen, de manera general, cuatro aproximaciones terapéuticas para la ERCa (1):

- Hemodiálisis: Consiste en el proceso de extracción de toxinas urémicas de la sangre mediante el uso de bombas, membranas y soluciones de diálisis requiriendo la colocación de un acceso vascular en el paciente; estos tipos de accesos pueden

ser catéteres venosos centrales, fístulas arteriovenosas o injertos vasculares arteriovenosos (1).

- Diálisis peritoneal: Consiste en la extracción de toxinas urémicas de la sangre utilizando las membranas peritoneales como una interfase de intercambio entre la mezcla de dializado y la sangre. Se requiere el uso de un catéter transcutáneo que se aloja en la cavidad peritoneal, el cual permite llenar dicha cavidad con el líquido de dializado y después de un tiempo determinado permite extraer el mismo ya con productos de desecho metabólico incluyendo las toxinas mencionadas (1).

- Trasplante de riñón: Consiste en el reemplazo del riñón en falla por otro de un donante, ya sea vivo o cadavérico; cuando se tiene la disponibilidad, la factibilidad del trasplante se evalúa teniendo en cuenta la edad del paciente y las comorbilidades (dado que patologías como el cáncer, infecciones crónicas, enfermedad cardiaca, enfermedad vascular periférica y la mala adherencia al seguimiento pueden afectar la decisión de trasplantar) (1). Este proceso también depende de la disponibilidad de donantes en la región y las normas de asignación. Para determinar la elegibilidad del donante, se le debe comparar el grupo sanguíneo y el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) con los del receptor; cuando es un donante vivo también se evalúa la función renal, la función y aptitud cardiovasculares y la anatomía renal, esto en aras de asegurar el bienestar a corto y largo plazo del donante (1).

- Manejo conservador integral y cuidado paliativo: Se define como el manejo de la enfermedad usando técnicas no invasivas manteniendo un estado de salud el mayor tiempo posible y mitigando los eventos adversos asociados (4). En algunos pacientes, ya sea por la dificultad en el acceso o porque desde el punto de vista clínico no es aconsejable, no se realiza terapia de reemplazo renal, particularmente en pacientes de gran edad con falla renal y otras comorbilidades debido a que la diálisis no aumentaría su expectativa de vida ni mejoraría su calidad de vida. En estos pacientes, se aboga hacia el control de los síntomas de la uremia que afectan la calidad de vida y en brindar educación para el manejo de sus comorbilidades (1).

1. Marco teórico

Para poder entender el impacto de la ERCa y la importancia de estudiar el pronóstico de esta enfermedad se describe a continuación su comportamiento a nivel global, regional y local; posteriormente se detalla el perfil de mortalidad y hospitalizaciones que padecen los pacientes con este diagnóstico y finalmente, se detallan los factores pronósticos disponibles en la evidencia científica que podrían ayudar a pronosticar los desenlaces anteriores para la población descrita:

1.1 Epidemiología de la enfermedad renal crónica avanzada

1.1.1 Prevalencia mundial

Aproximadamente el 0,1% de la población mundial padece ERCa, y las estimaciones sugieren una mayor prevalencia en los países de ingresos altos (0,2%) y de ingresos medio-altos (0,1%) comparado con los países de ingresos medio-bajos (0,07%) y los países de ingresos bajos (0,05%); sin embargo, la mortalidad y la morbilidad son mayores en estas naciones con ingresos bajos y medio-bajos dado que la proporción de pacientes que no tienen acceso a tratamiento es del 96% y del 90% respectivamente, comparado con las naciones con ingresos medios-altos (70%) y los que registran ingresos altos (40%) (4).

La tasa de prevalencia de la enfermedad crónica del riñón (ERC) en el año 2019, a nivel mundial, estandarizada por edad, incluyendo ERC y ERCa, se ubicó en 8.596,2 pacientes por cada 100.000 habitantes [Intervalo de incertidumbre del 95% resultado del análisis con modelos de meta-regresión Bayesiana (UI95%): 8.015,7 a 9.125,3], con un aumento de la prevalencia del 2,8% [UI95%: 2,4-3,2%] comparado con el año 2010) (5).

El grupo de carga de enfermedad global de la editorial Lancet publicó recientemente que para el año 2021 se estimó una prevalencia global de enfermedad del riñón crónica de 674 millones de casos [UI95%: 629 a 722], que a su vez representa una tasa de prevalencia global estandarizada por edad de 8.006 casos por 100.000 habitantes [UI95%: 7.482,1 a 8.182,7] que comparado con los datos del 2019 sugieren una prevalencia estable de la enfermedad en el periodo de observación (6).

A 2019 la tasa de prevalencia promedio de pacientes con ERCa tratada (número de pacientes en diálisis o trasplantados) a nivel mundial fue de 759 pacientes por millón de habitantes, oscilando desde los 4 pacientes por millón de habitantes en Ruanda hasta los 3.395 pacientes por millón de habitantes en Taiwán; estos pacientes tratados aumentan conforme mejora el nivel de ingreso en las naciones; por tanto se evidenció una tasa de 966 pacientes tratados por millón de habitantes (pmh) en los países con altos ingresos comparados con 550,2 pmh en países con ingresos medios-altos, 321 pmh con ingresos medios bajos y 4,4 pmh en países con ingresos bajos; se encontró una tasa de prevalencia más baja del promedio en África, América latina, Rusia, las nuevas naciones independientes de la unión soviética y la zona surasiática (4).

1.1.2 Incidencia mundial

Para el año 2019 se estimó una incidencia de enfermedad del riñón a nivel mundial, estandarizada por edad (incluyendo ERC y ERCa), de 233,7 personas por 100.000 habitantes [UI95%: 216,6-252,3] con un aumento del 5,9% [5,2-6,5%] en la incidencia comparado con el año 2010. Para el año 2021 se estimó una incidencia global de enfermedad del riñón crónica de 19,9 millones de casos [UI95%: 18,7-21,2] que representa una tasa de incidencia global estandarizada por edad de 233,6 casos por 100.000 habitantes [UI95%: 220,0-247,2] sugiriendo un comportamiento estable de la incidencia global de la enfermedad (6,7).

En el atlas de salud renal de 2019, se rescató la tasa de incidencia de la enfermedad renal crónica avanzada tratada (definida como nuevos casos de pacientes en diálisis y nuevos receptores de trasplante de riñón) en solo el 36% de los países encuestados. La incidencia promedio se ubicó en 144 pacientes tratados por millón de habitantes (pmh) oscilando

entre 20,2 pmh en Paraguay hasta 493 pmh en Taiwán; también se apreció un aumento de la incidencia según el nivel de ingreso económico de las naciones: 149 pmh en países de altos ingresos, 126 pmh en países ingresos medios-altos y 129,9 pmh en países con ingresos medios-bajos; en esta encuesta no se obtuvo información de la incidencia de los países con bajos niveles de ingreso (4).

La incidencia de hemodiálisis promedio a nivel mundial en el año 2019 fue de 108 pacientes por millón de habitantes con un rango entre 65,3 pacientes por millón de habitantes (pmh) en Normandía y 336,7 pmh en Estados Unidos; la tasa de incidencia de hemodiálisis fue más alta en los países con ingresos medios-altos (122,5 pmh) que en los países con altos niveles de ingreso (101,5 pmh); en los países de bajos ingreso se ve una muy baja accesibilidad (5%) de los pacientes al momento del diagnóstico (4).

En los países que reportaron acceso a la diálisis peritoneal, a 2019, la incidencia de esta terapia se registró en un promedio de 20,8 personas por millón de habitantes (pmh), oscilando entre el 2,4 pmh en Rumania a 140,6 pmh en Tailandia; solo el 4% de los países encuestados reportaron el uso de esta terapia como primera línea de tratamiento (4).

En cuanto al trasplante de riñón se reporta un bajo acceso a esta terapia (estos porcentajes son calculados en el atlas de salud renal teniendo en cuenta las bases de datos de los países respondedores de la encuesta estratificado por regiones geográficas definidas por la Sociedad Internacional de Nefrología y por los Grupos de Ingresos del Banco Mundial), principalmente en los países con ingresos medios-bajos (13%) y países con ingresos bajos (0%) comparado con los países de ingreso medio-alto (30%) y los países con altos ingresos (64%); la incidencia de trasplante renal a nivel mundial fue de 13,6 pacientes por millón de habitantes (mph) oscilando entre 0,04 pmh en Myanmar hasta 70,5 pmh en España (4).

La práctica de manejo integral conservador se llevó a cabo en el 81% de los países encuestados para el atlas de salud renal 2019. La disponibilidad de este manejo no se asoció al nivel de ingreso de cada país, pero si se vio diferencia en la accesibilidad al cuidado dirigido por el médico: 87% en países de altos ingresos, 64% en países con ingresos medio-altos, 43% en países con ingresos medios-bajos y 33% en países con bajos ingresos; por otra parte el soporte psicológico, cultural y espiritual incrementó con el

nivel de ingresos del país pero permaneció relativamente bajo: 52% en países con altos ingresos, 30% en países con ingresos medio-alto, 31% en países con ingresos medio-bajos y 19% en países con bajos ingresos (4).

Según la Sociedad Internacional de Nefrología, las barreras reportadas para un adecuado cuidado de la falla del riñón son: factores económicos (64%), la actitud ante o el conocimiento de la patología por parte del paciente (63%), la disponibilidad de nefrólogos (60%), la actitud o disponibilidad o acceso o conocimiento del médico (58%), la distancia al centro de diálisis (55%) y la disponibilidad o el acceso o la capacidad del sistema de salud (55%) (4).

1.1.3 Carga de la enfermedad renal crónica avanzada en el mundo

Según el estudio Global de Carga de Enfermedad del 2019 (GBD 2019), desde 1990 la enfermedad crónica del riñón pasó de ser la causa número 29 de carga de enfermedad a la causa número 18 (definida como el porcentaje de número de años de vida ajustados a discapacidad [DALY's]) del 0,8% [rango intercuartílico (IQR) 0,8-0,9%] en 1990, a el 1,6% [IQR 1,5-1,8%] en 2019) evidenciando un aumento en el porcentaje de tasas estandarizadas por edad de DALY's de 6,3% [IQR 0,2–12,4%], integrando los diez impulsores del aumento de carga de enfermedad a nivel mundial; esto en datos absolutos se traduce en 41,5 [intervalo de incertidumbre del 95% (UI 95%) 38,3-45,0] millones de DALY's en el año 2019, que ajustado a tasa por edad evidencia un total de 514,9 [UI95% 474,9-558,9] DALY's por 100.000 habitantes en 2019 (5,7).

Para el año 2020 se estima que la enfermedad del riñón genera una carga de enfermedad de 43,5 millones de DALY's [IU 95%: 40,0 a 47,2] con evidencia de un aumento progresivo de esta cantidad hasta 44,5 millones [UI 95%: 40,9 a 48,4] en el año 2021 (6).

La enfermedad crónica del riñón, empieza a posicionarse como una causa importante de carga de enfermedad a partir de edades entre los 25 a 49 años siendo en 2019, la causa número 18 con un porcentaje de DALY's de 1,6% [IQR 1,4-1,8%], manteniendo un valor de porcentaje de tasa de DALY estandarizado por edad de 0,7% [IQR -7,3 – 8,4%] comparado con los datos de 1990; en el grupo etario de los 50 a los 74 años se posiciona

como la octava causa de carga de enfermedad en 2019, con un porcentaje de DALY's de 2,3% [IQR 2,1-2,5%] con un aumento en el porcentaje de tasa de DALY's estandarizado por edad de 12,3% [IQR 3,7-19,5%] comparado con el año 1990; y en el grupo de mayores de 75 años de edad se ubicó como la novena causa en 2019, de carga de enfermedad con un porcentaje de DALY's de 2,5% [IQR 2,3-2,7%] con un aumento en el porcentaje de tasa de DALY's estandarizada por edad de 21,6% [IQR 12,6-27,4%] comparado con datos de 1990 (5).

Recientemente se estimó que a 2050, la enfermedad del riñón generará una tasa de DALY's ajustada por edad 543,6 por 100.000 habitantes [UI95%: 392,9 a 750,1], esto sugiere un incremento porcentual de la tasa descrita en un 28,6% comparado con los datos anteriores y generará que esta patología se posicione como la décima causa de la carga de enfermedad a nivel global comparado con otras enfermedades de interés en salud pública (8).

El costo de la terapia de reemplazo del riñón (TRR) es tan alto que en países desarrollados representa entre el 2 al 3% del presupuesto para salud anual; estos altos costos generan que en otras naciones sea inalcanzable la realización de estos tratamientos en la población (se estima que anualmente el costo de la TRR en los países con ingresos bajos y medio-bajos es de USD (dólares estadounidenses) 1.500 por persona), evidenciándose que el 80% de los pacientes que reciben TRR viven en naciones desarrolladas; asociado a estos hallazgos cabe resaltar que no se cuenta con datos precisos de los países con menores ingresos para poder tener una estimación adecuada de la situación (4).

Por tipo de terapia de reemplazo del riñón el costo anual de un paciente en hemodiálisis es de USD 22.617 con un intervalo entre los USD 1.560 en Camerún y los USD 103.187 en Holanda; según el nivel de ingreso de los países cambia el costo de estos pacientes: altos ingresos USD 49.720, ingresos medios-altos USD 17.990, ingresos bajos USD 12.480 e ingresos medio-bajos USD 10.140; el precio anual de mantenimiento de un paciente en diálisis peritoneal se ubicó en los USD 20.524 oscilando entre los USD 5.520 en Túnez hasta los USD 99.280 en los Emiratos Árabes Unidos. También se evidenció un aumento de este costo conforme aumenta el nivel de ingreso en los países: Los países con alto nivel de ingresos presentaron el mayor costo de diálisis peritoneal por persona (USD 32.109), seguidos de los países con ingreso medio-alto (USD 16.919) y los países

con nivel de ingreso medio-bajo (USD 11.633); finalmente el costo del primer año del trasplante renal fue en promedio de USD 25.356 con su valor más bajo en Bangladesh (USD 3.285) y su valor más alto en Francia (USD 114.220), mostrando un mayor costo en países con altos ingresos (USD 43.901), seguido de países con ingresos medio-alto (USD 17.870) y de los países con ingreso medio-bajo (USD 9.238) (4).

1.1.4 La enfermedad renal crónica avanzada en Latinoamérica

En el año 2017, la tasa de prevalencia ajustada por edad de la enfermedad del riñón crónica (agrupando ERC y ERCa) en Latinoamérica se modificó según algunas regiones sociodemográficas: En Latinoamérica meridional se reporta una prevalencia de 7.402 [intervalo de incertidumbre del 95% de meta-regresión bayesiana en red (UI95%) 6.928-7.953] casos por 100.000 habitantes, en la región del caribe 8.591 [UI95% 8.000-9.263] casos por 100.000 habitantes, región andina 7.473 [UI95% 6.965-8.086] casos por 100.000 habitantes, Latinoamérica central 11.116 [UI95% 10.358-11.979] casos por 100.000 habitantes y Latinoamérica tropical 7.365 [UI95% 6.842-7.949] casos por 100.000 habitantes; se vio un aumento de la tasa de prevalencia en todas las regiones mencionadas (Latinoamérica meridional 3,9% [UI95% 0,5-8,0%], región caribe 3,5% [UI95% 0,1-7,6%], región andina 5,1% [UI95%1,4-9,7%] y Latinoamérica central 7,2% [UI95% 4,6-10,3%]) excepto en Latinoamérica tropical (0,1% [UI95% -2,5 – 3,1%]) en comparación con datos del año 1990 (9).

A 2013, se reportó una tasa de incidencia no ajustada de inicio de terapia de reemplazo del riñón en Latinoamérica de 181 casos por millón de habitantes, con una incidencia de hemodiálisis de 40 casos por millón de habitantes, de diálisis peritoneal de 10 casos por millón de habitantes y de trasplante 25 casos por millón de habitantes (10).

La carga de enfermedad en América Latina ocasionada por la enfermedad crónica del riñón osciló en una tasa de años de vida ajustados por discapacidad (DALY) estandarizada por edad entre los 253,2 hasta 2.162,7 DALY’s por 100.000 habitantes ajustado por edad en el año 2019 (7).

1.1.5 La enfermedad renal crónica avanzada en Colombia:

La tasa de prevalencia ajustada por edad de enfermedad crónica del riñón y ERCa en Colombia se estimó en 9.638 casos por 100.000 habitantes en 2017 [UI95% 8.935-10.505] que, comparada con datos de 1990, no presentó una variabilidad significativa a través del tiempo (1,1% [UI95% -4,7 – 6,4%]) (9). Según el informe de situación de enfermedad renal crónica del Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, en el año 2013 existían en Colombia un total de 23.995 (2,3%) pacientes con ERCa de 1.039.119 pacientes con diagnóstico de ERC; de estos pacientes con falla del riñón, el 57,1% pertenecían al régimen contributivo, 40,6% al régimen subsidiado y el 2,3% a los sistemas de salud de las fuerzas militares y policía nacional (11).

A 2021, se reporta en Colombia un total de 889.123 pacientes con enfermedad del riñón de los cuales el 4,56% padecen ERCa. La mayor cantidad de casos prevalentes de enfermedad del riñón se ubican en Bogotá (24,22%) y en la región caribe (20,66%) (12).

Según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo la tasa de incidencia ajustada por edad de ERCa en Colombia en el año 2013 fue de 6,48 pacientes por 100.000 afiliados al sistema de salud (11).

En un reporte de 2022 realizado por el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo se observó una disminución progresiva de las tasas crudas de incidencia de enfermedad crónica del riñón con 5,05 casos x 1.000 habitantes en 2017 hasta 3,05 casos x 1.000 habitantes en 2021; sin embargo, se reporta que la aparición de 154.688 casos nuevos sugiriendo un aumento de la incidencia del 1,53% en el año 2021 (12).

De los pacientes colombianos con ERCa en 2013, el 55,5% recibían tratamiento con hemodiálisis, el 23,9% recibieron manejo con diálisis peritoneal, el 18,1% tuvieron manejo con trasplante de riñón y solo el 2,2% reportó manejo integral conservador; sin embargo, en la misma base de datos, Acuña y colaboradores identificaron que el 1,14% de los pacientes no recibían ningún tipo de tratamiento específico(11,13). Esta enfermedad genera una carga de enfermedad en el país estimada a 2019 en una tasa de DALY’s ajustada por edad entre 468,1 hasta 559,9 DALY’s por 100.000 habitantes y que en 2021 disminuyó entre 361,0 hasta 473,3 DALY’s por 100.000 habitantes (7,14).

1.2 Mortalidad y hospitalización por falla del riñón

En el caso de la enfermedad crónica del riñón (agrupando ERC y ERCa), para el año 2019 en el mundo se estimó una mortalidad estandarizada por edad de 18,3 defunciones por 100.000 habitantes [intervalo de incertidumbre calculado por meta-regresión bayesiana en red (UI95%) 16,7-19,5] que para el año 2021 se mantuvo en 18,5 defunciones por 100.000 habitantes [UI95%: 16,7–19,9]; alrededor de dos millones de personas con ERCa a nivel mundial fallecen por el acceso limitado a la TRR y la mayoría de estos pacientes viven en países con niveles de ingreso medio-bajo y bajo. La mortalidad a cinco años de los pacientes en diálisis oscila entre el 40-50% con supervivencia similar entre los pacientes con hemodiálisis y con diálisis peritoneal (1,4–6).

Según el grupo de carga de enfermedad global de Lancet, se pronóstica que para el año 2050, la enfermedad del riñón tendrá un aumento porcentual de la tasa de mortalidad ajustada por edad 33,1% [UI95%: -0,751-79,0%] haciendo que pueda posicionarse como la quinta causa de mortalidad a nivel mundial (8).

Según el estudio global de carga de enfermedad de 2017, las tasas de mortalidad ajustada por edad de los pacientes con enfermedad crónica del riñón (ERC y ERCa) según zonas geográficas en Latinoamérica fueron: Latinoamérica meridional 18,8 defunciones por 100.000 habitantes [UI95% 17,5-20,2], región caribe 21,8 defunciones por 100.000 habitantes [UI95% 20,1-23,1], región andina 26,5 defunciones por 100.000 habitantes [UI95% 24,5-28,4], Latinoamérica central 42,1 defunciones por 100.000 habitantes [UI95% 40,8-43,3] y Latinoamérica tropical 16,4 defunciones por 100.000 habitantes [UI95% 16,1-16,8]; comparadas con las tasas de mortalidad ajustadas por edad de 1990, se evidenció un aumento de las mismas en Latinoamérica central (60,9% [UI95% 52,7-66,2%]) y la región del caribe (17,2% [UI95% 9,1-25,1%]). Junto con esta comparación, se apreció una estabilidad de estas tasas en la región andina (9,1% [UI95% -0,2 – 19,8%]), Latinoamérica tropical (-0,2% [UI95% -2,7 – 2,2%]) y Latinoamérica meridional (-7,5% [UI95% -14,5 – 0,5%]) (9).

Para el año 2020 se observó que la tasa de mortalidad ajustada por edad de la enfermedad del riñón en Latinoamérica y el caribe fue de 32,8 defunciones por 100.000 habitantes

[UI95%: 28,3 a 33,1]; en el 2021 se observó que esta tasa se mantiene en 30,7 defunciones por 100.000 habitantes [UI 95%: 27,8 a 33,5]. Esto posiciona a la enfermedad del riñón como la sexta causa de causa de mortalidad en Latinoamérica y en el caribe (15).

En Colombia, la tasa de mortalidad ajustada por edad de enfermedad crónica del riñón y falla del riñón del año 2017 fue de 15,7 defunciones por 100.000 habitantes [UI95% 14,2-17,3], adicionalmente se evidenció un cambio de la tasa de mortalidad de -34,1% [UI95% -40,5% - -26,9%] comparada con los datos de 1990 (9). Según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, la tasa de mortalidad ajustada por edad de la ERCa para el año 2013 fue de 8,1 defunciones por 100 casos de ERCa, también describen una tasa de mortalidad ajustada por edad para pacientes en hemodiálisis de 9,55 defunciones por 100 pacientes y de 9,88 defunciones por 100 pacientes en diálisis peritoneal (11).

Como consecuencia de la emergencia sanitaria nacional generada por la pandemia del Covid-19, se reporta un aumento progresivo de la tasa de mortalidad de la enfermedad del riñón ajustada por edad en Colombia desde 67,9 defunciones por 100.000 habitantes en el año 2017 hasta 74,44 defunciones por 100.000 habitantes en el año 2021 (12).

Según el Sistema de datos renales de los Estados Unidos, la tasa de hospitalización de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCa) se ubicó en 1,58 hospitalizaciones por persona-año en el 2018, con ligero cambio según el tipo de TRR: 1,6 hospitalizaciones por persona-año en los pacientes con hemodiálisis, 1,5 hospitalizaciones por persona-año en pacientes con diálisis peritoneal y sólo 0,8 hospitalizaciones por persona-año en pacientes con trasplante de riñón; por otra parte se vio una mayor tasa de hospitalización en mujeres (1,8 hospitalizaciones por persona-año en pacientes con hemodiálisis y 1,6 hospitalizaciones por persona-año en pacientes con diálisis peritoneal) comparado con los hombres (1,5 hospitalizaciones por persona-año en pacientes con hemodiálisis y 1,4 hospitalizaciones por persona-año en pacientes con diálisis peritoneal); se evidencia una tasa de hospitalización por infección de 0,36 hospitalizaciones por personas-año, por patología cardiovascular de 0,42 hospitalizaciones por personas-año y por otras causas 0,78 hospitalizaciones de personas-año en los pacientes por ERCa (16).

En cambio, en países como Taiwán se reportó una tasa de hospitalización de 1.037,9 hospitalizaciones por 1.000 pacientes-año en el año 2018, no se evidenció una diferencia

significativa entre la tasa de hospitalización de hombres (1.039,3 por 1.000 personas-año) y mujeres (1.036,3 por 1.000 personas-año); en cambio se ve un aumento progresivo de la tasa de hospitalización conforme aumenta la edad de los pacientes (menos de 40 años [775,8 hospitalizaciones por 1.000 personas-año], de 40 a 64 años [826,3 hospitalizaciones por 1.000 pacientes-año], de 65 a 74 años [1.081,0 hospitalizaciones por 1.000 pacientes-año] y mayores de 75 años [1.403,5 hospitalizaciones por 1.000 pacientes-año]); las complicaciones con mayor tasa de hospitalización en estos pacientes fueron: la cardiovascular (definida como el compuesto de eventos de infarto de miocárdico, eventos cerebrovasculares, fibrilación auricular, falla cardiaca y arritmia) con 11.682 hospitalizaciones por 1.000 pacientes-año y la infecciosa con 7.003 hospitalizaciones x 1.000 pacientes-año; finalmente, teniendo en cuenta el tipo de TRR se describió una mayor tasa de hospitalización en los paciente con hemodiálisis (1.072,4 hospitalizaciones por 1.000 pacientes-año) comparado con los pacientes en diálisis peritoneal (702,5 hospitalizaciones por 1.000 pacientes-año) (17)

En Colombia, en algunos estudios de cohorte, la tasa de hospitalización de los pacientes en hemodiálisis oscila entre 0,71 hasta 0,77 hospitalizaciones por paciente-año según el tipo de hemodiálisis utilizada, siendo la mayor causa de hospitalización la patología cardiovascular, seguida de las complicaciones asociadas a diálisis y la patología infecciosa; por otra parte, en los colombianos en diálisis peritoneal automatizada, se ha descrito una tasa de hospitalización entre 0,56 a 0,92 hospitalizaciones por personas-año, esta variación se da por el tipo de técnica y por la forma de seguimiento de la diálisis (17,18).

1.3 Factores de pronóstico de mortalidad y hospitalización para la enfermedad renal crónica avanzada.

Como se pudo evidenciar durante el desarrollo del título anterior, el sexo, la edad y el tipo de terapia de reemplazo del riñón se encuentran relacionados con diferencias en la tasa de mortalidad y hospitalización de los pacientes. En algunos registros de enfermedad crónica del riñón también se ha descrito la influencia de la etnia en el pronóstico de la enfermedad (16). En la parte ambiental, algunos factores han demostrado su relación con

el empeoramiento de esta patología, dado que se tienen registros de modificaciones en la carga de enfermedad y mortalidad explicadas por la exposición a plomo, la polución del aire y las temperaturas inadecuadas (5,7).

Otros factores pronósticos que pueden aumentar la carga de enfermedad y la mortalidad en estos pacientes son: el tabaquismo, el sedentarismo, e inclusive lo que denomina el estudio Global de Carga de Enfermedad, los riesgos dietarios, definidos como: baja ingesta de frutas, vegetales, leguminosas, granos, semillas, nueces, leche, fibra, calcio, ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos poli-insaturados, así como la alta ingesta de carne roja, carnes procesadas, postres con azucares simples, ácidos grasos trans y sodio (7,19).

Ya en el aspecto clínico, la presión arterial, los niveles de glicemia en ayunas, el índice de masa corporal, el índice de masa grasa, el índice de masa magra, la circunferencia braquial y el grosor de los pliegues cutáneos, se han relacionado con el empeoramiento de la carga de enfermedad y la mortalidad en los pacientes con enfermedad crónica del riñón y falla del riñón (19,20).

Lo anterior ha permitido la evaluación de algunas escalas de valoración nutricional, como herramientas complementarias a la evaluación global de los pacientes, detectando de forma prematura la malnutrición y con ello aportando información para poder establecer el riesgo de deterioro clínico de los pacientes con ERCa. Este es el caso de la Evaluación Global Subjetiva, la Evaluación Global Subjetiva Modificada, la Escala Objetiva de Nutrición en Diálisis, la escala de la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y del Metabolismo, la Escala de Malnutrición-Inflamación y el Índice de Riesgo Nutricional Geriátrico (20). Muchas de estas escalas han demostrado cierta capacidad de predicción respecto a la mortalidad de los pacientes; sin embargo, dada la gran cantidad de factores que afectan el pronóstico de la enfermedad crónica del riñón, se considera que no son suficientes para poder medir completamente el pronóstico de la enfermedad.

Dada la relevancia de un proceso inflamatorio crónico en la fisiopatología de la enfermedad crónica del riñón, se han adelantado estudios que intentan establecer la relación entre distintos niveles de marcadores serológicos con el aumento de la mortalidad y las hospitalizaciones; tal es el caso de marcadores como la albumina, la proteína C reactiva, la interleuquina 6, el calcio sérico, la gamma-glutaril transferasa, el perfil lipídico, el factor

de necrosis tumoral alfa, hemoglobina, fosforo, hormona paratiroidea, transaminasas, fosfatasa alcalina, ácido úrico entre otros (20).

Teniendo en cuenta la variedad de factores pronósticos asociados a la mortalidad y la tasa de hospitalización en los pacientes con falla del riñón con terapia de reemplazo, se consideró adecuado plantear un modelo pronóstico que incluya todas estas características con el fin de poder establecer umbrales terapéuticos para el inicio del manejo de la patología o para ajustar la terapia ya instaurada en estos pacientes con el fin de mejorar la sobrevida y disminuir la tasa de hospitalización de los mismos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Establecer un modelo pronostico o predictivo robusto, integral, pero lo más parsimonioso posible, que incluya factores nutricionales, clínicos, sociodemográficos y paraclínicos para determinar el riesgo hospitalización y de mortalidad en los pacientes adultos con enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis y diálisis peritoneal crónicas.

2.2 Objetivos específicos

- Establecer las características sociodemográficas, nutricionales, clínicas y paraclínicas de la una cohorte retrospectiva de pacientes colombianos que padecen enfermedad renal crónica y que se encuentran en hemodiálisis o diálisis peritoneal crónicas.
- Definir los factores pronósticos asociados a la mortalidad de los pacientes con terapia de reemplazo del riñón de mantenimiento durante un periodo de tres años de seguimiento.
- Definir los factores pronósticos asociados a la tasa de hospitalización de los pacientes con terapia de reemplazo del riñón de mantenimiento durante un periodo de un año de seguimiento.
- Mediante el uso de análisis multivariado, elaborar un modelo pronóstico de mortalidad y hospitalización teniendo en cuenta variables clínicas, paraclínicas, nutricionales y sociodemográficas de los pacientes adultos con hemodiálisis o diálisis peritoneal crónicas.
- Establecer la validez externa del modelo pronóstico realizando la comparación del rendimiento diagnóstico del mismo mediante su aplicación en una cohorte con periodo temporal distinto comparado con la cohorte de desarrollo del modelo.

3. Metodología

3.1 Priorización de las variables candidatas de modelamiento

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre el tema de enfermedad renal crónica avanzada, terapia de reemplazo del riñón, así como de características clínicas, paraclínicas, nutricionales y sociodemográficas relacionadas con el pronóstico de los estos pacientes definidos como tasa de mortalidad y tasa de hospitalización mediante revisión bibliográfica apoyado en bases de literatura a saber: MEDLINE, BIREME, REPOSITORIOS UNIVERSITARIOS.

Se realizó un consenso de expertos (conformado por médicos especialistas en nefrología, enfermeras con experiencia en cuidado de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y nutricionistas con experiencia en manejo con pacientes con ERCa, quienes fueron invitados formalmente vía correo electrónico para tener aval de su participación en el proyecto) utilizando metodología Delphi modificada con el objetivo de seleccionar las variables candidatas para la elaboración del modelo pronóstico. Se realizó una primera sesión con los expertos explicando el objetivo de la reunión del panel, se dio a conocer de forma individual una encuesta con respuestas en formato Likert con calificación de cuatro niveles entre estar “totalmente en desacuerdo” y estar “totalmente de acuerdo” con los factores expuestos para poder determinar cuáles eran los más útiles para el análisis estadístico; después se desarrolló una segunda parte con respuesta abierta (anexo 1) para poder detectar otros factores pronósticos no detectados en la revisión de literatura.

Posteriormente se llevó a cabo una segunda sesión que inició resumiendo lo hallazgos de la primera sesión y se solicitó al panel de expertos calificar los factores pronósticos seleccionados en críticos, importantes y no relevantes (anexo 2) teniendo en cuenta su relevancia para el objetivo del estudio.

Finalmente se ejecutó una sesión grupal para establecer un consenso de expertos (previa retroalimentación de la segunda sesión) que concluyó en la selección de las variables a incluir en el desarrollo de los modelos. (21–23)

3.2 Planteamiento pregunta P.I.C.O.

- Población: Pacientes adultos con enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis o diálisis peritoneal de mantenimiento.
- Intervención: Factores nutricionales, clínicos, paraclínicos y sociodemográficos.
- Comparación: ninguna
- *Outcome* o desenlace: Tasa de hospitalización y tasa de mortalidad.

3.3 Diseño

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva basado en datos históricos de pacientes adultos con enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis o diálisis peritoneal crónicas, atendidos en la red de RTS BAXTER. Se incluyeron la totalidad de pacientes de hemodiálisis y diálisis peritoneal de mantenimiento (definidos como pacientes que recibe diálisis durante al menos cuatro semanas) (24).

Se inició la fase de seguimiento de la cohorte el 01 de enero de 2014 manteniendo el tiempo de reclutamiento hasta el 31 de diciembre 2014; para el desenlace mortalidad se incluyó un seguimiento potencial de tres años; para el desenlace de hospitalización se incluyó un seguimiento potencial a un año.

Adicionalmente para la fase de validación externa, se incluyeron poblaciones con las mismas características en la misma red de unidades cuya fase de inscripción fue desde el 01 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2017 con fin de seguimiento potencial de tres años para mortalidad y de un año para el desenlace de hospitalización, dado que el desarrollo del modelo tiende a ser optimista (sobre-estima la variable de respuesta) se utilizó de una cohorte asincrónica para determinar adecuadamente el rendimiento diagnóstico (discriminación y calibración) de los modelos disminuyendo la posibilidad de generar conclusiones sesgadas respecto al rendimiento de estos (25,26).

3.4 Hipótesis

Se puede pronosticar el riesgo de mortalidad y tasa de hospitalización en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis y diálisis peritoneal crónicas teniendo en cuenta un grupo de variables clínicas, marcadores séricos, marcadores inflamatorios, variables nutricionales y variables sociodemográficas.

- Hipótesis nula de mortalidad:

$$H0: h_{(t)mortalidad} . e^{(\sum \beta nXn)} = h_{(t)mortalidad}$$

- Hipótesis nula de hospitalización:

$$H0: h_{(t)hospitalización} . e^{(\sum \beta nXn)} = h_{(t)hospitalización}$$

3.5 Manejo de información de bases de datos

Los datos de la población en estudio se ordenaron en una base de datos en formato Excel; se verificó la existencia de valores faltantes convirtiendo el formato de los datos al del programa estadístico Stata versión 15.1; esta base de datos presentó un proceso de control de calidad y depuración de la información con lectura de historias clínicas cuando se requiera para los valores que tomen determinadas variables, este es un proceso ya establecido en la red de clínicas renales de Baxter-RTS.

Posterior a este proceso se evidenciaron datos faltantes, estos se manejaron mediante un proceso de imputación múltiple teniendo en cuenta el porcentaje total de datos perdidos para poder definir el número de imputaciones necesarias (27).

La identificación de los sujetos en la base de datos fue generada mediante la creación de un código de identificación que impidió que esta fuese revelada a cualquier miembro del equipo de investigación, es decir los datos estaban anonimizados.

3.6 Criterios de elegibilidad

3.6.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años

- Pacientes en diálisis peritoneal o hemodiálisis de mantenimiento definido como: indicación de diálisis durante mínimo cuatro semanas con enfermedad renal crónica G5 (según criterios de clasificación KDIGO) (24).
- Pacientes con registro de la fecha de inicio de seguimiento (definida como fecha en la que el paciente cumple con la definición de diálisis de mantenimiento teniendo en cuenta la fecha de inicio de reclutamiento establecidas) y fecha de ultimo seguimiento con información acerca del motivo por el cual termina el seguimiento (mortalidad, trasplante, traslado, etc.); para el desenlace tasa de hospitalización, se instauró retomar el seguimiento del paciente desde el momento en que se declare su egreso de hospitalización realizando nuevamente el seguimiento del paciente hasta una nueva fecha de fin de seguimiento para poder medir los eventos recurrentes de hospitalización.

3.6.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes en estado de gestación,
- pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal con indicación no renal,
- pacientes con enfermedad oncológica metastásica.

3.7 Muestreo y cálculo del tamaño de muestra

Se estableció un muestreo aleatorio de pacientes con ERCa en hemodiálisis o diálisis peritoneal dentro de la base de datos de la red de clínicas renales de Colombia con registro de haber presentado o no los desenlaces de interés (muerte u hospitalización) así como las fechas en las que ocurrieron dichos eventos para la construcción de las cohortes.

Se utilizó la metodología de cálculo de tamaño de muestra mínimo para la cohorte de elaboración del modelo predictivo expuesta por Riley y colaboradores: según este abordaje se requiere la estimación de la proporción del desenlace, anticipar el factor de contracción del modelo (sugieren un factor de 0,9), el número de coeficientes esperados en el modelo (obtenidos teniendo en cuenta las variables determinadas por la revisión de la literatura detalladas en la tabla 1) y el cálculo anticipado del valor de presentación del modelo definido como el estadístico R cuadrado de Cox-Snell (R^2_{CS}). Con este método de cálculo

se estableció un número de sujetos a reclutar de 1.024 para el modelamiento de la mortalidad y de 1.127 sujetos para el riesgo de hospitalización (28–30).

Para el cálculo de la muestra para el desenlace de muerte, se usaron los datos del estudio del fondo colombiano de enfermedades de alto costo y para el desenlace de hospitalización se usaron los datos obtenidos en la cohorte del ensayo clínico aleatorizado HEMO (11,31,32).

Para la cohorte de validación externa del modelo se calculó el tamaño de muestra de la cohorte de validación para la mortalidad y riesgo de hospitalización usando la metodología también descrita por Riley y colaboradores para la validación externa de modelos predictivos: este requiere del cálculo anticipado de la pendiente de calibración basada en el estadístico C de Harrell deseado así como su error estándar para obtener nivel de confianza del 95%, esto posteriormente sometido a un proceso de re-muestreo e iteraciones que facilitan los autores a través de un código en el programa estadístico Stata. se calculó para el primer desenlace una muestra de 3.080 sujetos y para el riesgo de hospitalización un total de 3.055 sujetos (29); tanto en las muestras de elaboración como en las muestras de validación del modelo se considera utilizar el mayor tamaño de muestra para que obtener el mejor poder estadístico para el estudio de ambos desenlaces de interés.

3.8 Variables:

A continuación, se especifican las características de las variables resultado de la búsqueda de literatura, sus definiciones, su sistematización y su clasificación; éstas fueron sometidas a consideración por el grupo de expertos quienes definieron cuales fueron candidatas para ser integradas en el análisis estadístico de los modelos pronósticos:

Tabla 1. Variables candidatas a revisión por el panel de expertos para su inclusión en el análisis estadístico.

Variables Demográficas				
Nombre	**Definición**	**Tipo de Variable**	**Formato y operativización**	**Fuente**

Id_Sujeto	Numero asignado a cada paciente para proteger su identidad y asegurar la confidencialidad de la información	Cuantitativa	0001	N/A
Edad_Previa	Edad del paciente en años al inicio de la diálisis	Cuantitativa	Números reales de 18 a 100, en años	Versia®
Edad_Actual	Edad del paciente en años al momento del ingreso al seguimiento	Cuantitativa	Números reales de 18 a 100, en años	Versia®
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa	0: Hombres 1: Mujeres	Versia®
Etnia	Raza del paciente	Cualitativa	0: Indigena 1: Afroamericano 2: Mestizo 3: Otra	Versia®
Fecha_Inicio_TRR	Fecha de primera dialisis crónica	Cuantitativa	dd/mm/yyyy	Versia®
TRR	Tipo de terapia de reemplazo renal del paciente	Cualitativa	0: PD 1: HD	Versia®
Antiguedad_Dialisis	Tiempo del paciente en diálisis en años	Cuantitativa	Números reales de 0 a 8 en años	Versia®
Fecha_Incepcion_Cohorte	Fecha de inicio de seguimiento	Cuantitativa	dd/mm/yyyy	Versia®
Variables de antecedentes médicos				
Nombre	**Definición**	**Tipo de Variable**	**Formato**	**Fuente**
Hipertension	Antecedente de presión arterial	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
Diabetes	Antecedente de diabetes mellitus	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®

EnfCoronaria	Antecedente de enfermedad coronaria	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
FallaCardiaca	Antecedente de falla cardiaca	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
ACV	Antecedente de falla cardiaca	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
EnfRenal	Etiología de la enfermedad renal crónica	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
Cancer	Antecedente de cáncer al momento del iniciar el seguimiento	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
EAOC	Antecedente de enfermedad arterial periférica al momento de iniciar el seguimiento	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
Depresion	Antecedente de depresión por historia clínica	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
Estatinas	Antecedente uso de estatinas	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
VitD	Antecedente uso de suplementos de vitamina D	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
VolUrinRes	Volumen urinario residual inicial	Cuantitativa	0 a 500 en mL/día	Versia®
Charlson	Índice de comorbilidad de Charlson	Cuantitativa	De 0 a 37, sin unidades	Versia®
Variables antropomórficas				
Nombre	**Definición**	**Tipo de Variable**	**Formato y operativización**	**Fuente**

Peso	Peso del paciente en Kilogramos	Cuantitativa	Números reales de 25 a 130, en kilogramos	Versia®
Talla	Talla del paciente en metros	Cuantitativa	Números reales de 1,40 a 2,10 en metros	Versia®
IMC	Índice de masa corporal del paciente resultado del cálculo: Peso/Talla^2	Cuantitativa	Números reales de 15,0 a 40,0 en Kg/m^2	Versia®
CircunCintura	Valor de la circunferencia de la cadera medida con cinta métrica	Cuantitativa	Números reales de 0 a 200, en centimetros	Versia®
CircunAbdomen	Valor de circunferencia abdominal medida con cinta métrica	Cuantitativa	Números reales de 0 a 200, en centimetros	Versia®
CircunMedBrazo	Valor de la circunferencia media del brazo	Cuantitativa	Números reales de 0 a 60, en centimetros	Versia®
%grasacorporal	Porcentaje de grasa corporal medido por espectroscopía por bioimpedancia	Cuantitativa	Números reales de 0 a 50, en centimetros	Versia®
SGA	Valoración global subjetiva	Cualitativa	0-A=bien nutrido 1-B=Malnutrición moderada 2-C=Malnutrición severa	Versia®
Parámetros de laboratorio				
Nombre	**Definición**	**Tipo de Variable**	**Formato y operativización**	**Fuente**
Bilirrubina	Valor de bilirrubina total séricos	Cuantitativa	Números reales de 0 a 12, en mg/dl	Versia®

Calcio	Valor de calcio sérico	Cuantitativa	Números reales de 0 a 20, en mg/dl	Versia®
Fosforo	Valor de fósforo sérico	Cuantitativa	Números reales de 0 a 10, en mg/dl	Versia®
iPTH	Niveles de paratohormona sérico	Cuantitativa	Números reales de 0 a 200, en pg/ml	Versia®
FAL	Niveles séricos de fosfatasa alcalina	Cuantitativa	Números reales de 0 a 400, en UI/L	Versia®
Hemoglobina	Niveles de hemoglobina	Cuantitativa	Números reales de 0 a 20, en g/dL	Versia®
Albúmina	Niveles de albumina séricos	Cuantitativa	Números reales de 0 a 8, en g/dL	Versia®
AST	Niveles de aspartato aminotransferasa	Cuantitativa	Números reales de 0 a 1.000, en UI/L	Versia®
ALT	Niveles de alanino aminotransferasa	Cuantitativa	Números reales de 0 a 1.000, en UI/L	Versia®
PCR	Nivel sérico de Proteína C reactiva	Cuantitativa	Números reales de 0 a 30, en mg/dL	Versia®
Neutrófilos	Recuento de neutrófilos	Cuantitativa	Números reales de 0 a 40.000, en Cell/mm3	Versia®
Linfocitos	Recuento de linfocitos	Cuantitativa	Números reales de 0 a 5.000, en Cell/mm3	Versia®
Plaquetas	Recuento de plaquetas	Cuantitativa	Números reales de 0 a 600.000, en Cell/mm3	Versia®

NLR	División entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos	Cuantitativa	Números reales de 0 a 6, sin unidades	N/A
PLR	División entre el recuento de plaquetas y el recuento de linfocitos	Cuantitativa	Numeros reales de 0 a 500, sin unidades	N/A
ColTotal	Nivel de colesterol total	Cuantitativa	Números reales de 0 a 500, en mg/dl	Versia®
ColHDL	Nivel de colesterol HDL	Cuantitativa	Números reales de 0 a 60, mg/dl	Versia®
ColnoHDL	Nivel de colesterol no HDL-resultado de la resta de colesterol total-colesterol HDL	Cuantitativa	Números reales de 0 a 400, en mg/dl	Versia®
Triglicéridos	Nivel sérico de triglicéridos	Cuantitativa	Números reales de 0 a 600, en mg/dl	Versia®
noHDL/HDL	Razón colesterol no HDL / colesterol HDL	Cuantitativa	Números reales de 0 a 100, sin unidades	N/A
deltaUrico	Niveles séricos de ácido úrico tiempo dependiente	Cuantitativa	Número reales de 0 a 20, en Mg/dLxTn	Versia®
AcUrico	Niveles séricos de ácido úrico	Cuantitativa	Número reales de 0 a 20, en mg/dl	Versia®
Glicemia	Nivel de glicemia en ayunas	Cuantitativa	Números reales de 0 a 600, en mg/dl	Versia®
Kt/Vhemodialisis	Dosis de diálisis por sesión	Cuantitativa	Números reales de 0,0 a 3,0, sin unidades	Versia®

Kt/Vdialisisperitoneal	Dosis de diálisis por semana	Cuantitativa	Números reales de 0,0 a 3,0, sin unidades	Versia®
Variables de evento de interés				
Nombre	**Definición**	**Tipo de Variable**	**Formato y operativización**	**Fuente**
Muerte	Fallecimiento durante el seguimiento en el estudio	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
Fecha_Muerte	Fecha del Fallecimiento del paciente	Cuantitativa	dd/mmm/yyyy	Versia®
Causa_Muerte	Causas de muerte agrupadas	Cualitativa	1=Cáncer 2= Cardiovascular 3=Infecciosa 4=Metabólica 5=Respiratoria 6=Otra 7= Desconocida	Versia®
Hospitalización	¿El paciente registra hospitalización?	Cualitativa	1: Si 0: No	Versia®
Fecha_Ingreso	Fecha de ingreso al hospital	Cuantitativa	dd/mm/yyyy	Versia®
Fecha_egreso	fecha de egreso del hospital	Cuantitativa	dd/mm/yyyy	Versia®
Estancia	Dias de estancia en el hospital	Cuantitativa	Números reales de 1 a 365, en días	Versia®
Periodo_seguimiento	Variable exclusiva para el desenlace de hospitalización que indica el periodo de tiempo de seguimiento posterior a finalizar la hospitalización hasta el	Cuantitativa	De 1 a 10, sin unidades	Versia®

	nuevo desenlace producido en el paciente.			
Dx_Hospitalizacion	Código del Diagnóstico CIE10 principal de hospitalización.	Cualitativa	I81X – Trombosis vena porta	Versia®
Variables de fin de Seguimiento				
Nombre	**Definición**	**Tipo de Variable**	**Formato y operativización**	**Fuente**
Causa_Fin_Seguimiento	Razón para terminar el seguimiento de la cohorte	Cualitativa	1= Muerte 2= Pérdida de seguimiento 3= Cambio de proveedor de salud/asegurador 4= Recupera la función renal 5= Suspensión del tratamiento 6= Trasplante 7= Cambio de trr 11= Fin del estudio	Versia®
Fecha_Fin_Seguimiento	Fecha de finalización del seguimiento de la cohorte	Cuantitativa	dd/mmm/yyyy	Versia®

Para la recolección de las variables se definió una ventana de tiempo desde la fecha de inicio de seguimiento hasta seis meses después de dicha fecha, en los casos en los que fue imposible la obtención de este dato se manejó como un dato faltante.

3.9 Análisis estadístico:

Se analizaron los datos obtenidos de la siguiente manera:

- En una primera etapa, se describieron las variables de desenlace, sociodemográficas, nutricionales, clínicas y paraclínicas de los sujetos en estudio estableciendo medidas de tendencia central y de dispersión según la distribución de las variables cuantitativas, se describieron las variables categóricas con proporciones absolutas y relativas; posteriormente se realizó una descripción estratificada teniendo en cuenta los desenlaces establecidos (mortalidad y tasa de hospitalización).

- Se realizó un análisis bivariado de las variables independientes (elegidas por el panel de expertos) de la cohorte de desarrollo del modelo mediante el uso de test de ji cuadrado, test exacto de Fisher (para variables cualitativas), test de correlación de Pearson o Spearman (según cumplimiento de supuestos para variables cuantitativas) así como diferencia de medias o medianas (según distribución de las variables) para comparar variables cuantitativas y cualitativas, determinando diferencias estadísticamente significativas entre estas con la mortalidad y el riesgo de hospitalización. Se estableció un valor de significación estadística de $p \leq 0,05$ en los test estadísticos utilizados en esta fase; las variables que demostraron una diferencia estadísticamente significativa se incluyeron en la regresión multivariable utilizada para la generación de los modelos pronósticos crudos y posteriormente ser sometieron a un procedimiento de selección de variables en búsqueda del modelo más parsimonioso para cada desenlace.

- Para la construcción de los modelos pronósticos, se realizaron modelos extendidos de riesgo proporcional de cox evaluando el cumplimiento del supuesto de riesgo proporcional (medido de forma gráfica con curvas loglog y de forma estadística con test de Harrel y Lee utilizando residuos de Schoenfeld estableciendo un corte de significación de $p \leq 0,10$); las variables que no cumplieron con dicho supuesto fueron transformadas o utilizadas como variables tiempo dependientes a las ecuaciones de las regresiones, posteriormente se evaluó un proceso de selección de variables hacia adelante estableciendo un valor de significancia estadística de $p \leq 0,20$ para obtener el modelo más parsimonioso. Para controlar sobreajuste y el optimismo del modelo se realizó proceso de contracción uniforme en los coeficientes de regresión mediante el establecimiento de topes en los valores de las variables evitando la

presencia de valores anómalos en cada una de las variables (22); se verificó la bondad de ajuste de los modelos candidatos utilizando los criterios de información de Akaike (AIC), criterio de información Bayesiano (BIC) y el test de razones de verosimilitudes usando la máxima verosimilitud de cox eligiendo el modelo con mejor bondad de ajuste (33).

- Para el modelo pronóstico para riesgo de hospitalización, se realizó un modelo extendido de cox para eventos recurrentes; se evaluó el cumplimiento del supuesto de riesgo proporcional (medido de forma gráfica con curvas loglog y de forma estadística con test de Harrel y Lee utilizando residuos de Schoenfeld estableciendo un corte de significación de $p \leq 0,10$); las variables que no cumplieron con dicho supuesto se evaluaron como variables tiempo dependientes y se estableció si alguna transformación de dichas variables era útil para su uso en la regresión; se instauró un proceso de selección de variables estableciendo un valor de significancia estadística de $p \leq 0,20$ para obtener el modelo más parsimonioso; para contener el sobreajuste y el optimismo del modelo se realizó un proceso de contracción uniforme de los coeficientes de regresión mediante el uso de límites en los valores de las variables candidatas al modelo; se verificó la bondad de ajuste de los modelos candidatos utilizando los criterios de información de Akaike (AIC), criterio de información Bayesiano (BIC) y el test de razones de verosimilitudes usando la máxima verosimilitud de Cox eligiendo el modelo con mejor bondad de ajuste (27,33).

- Se evaluó la validez interna de los modelos, generando la estimación de su desempeño, estableciendo su capacidad de discriminación con índice-C de Harrel y de calibración con pendiente de calibración, gráficos de calibración y razones esperados : observados en una cohorte imaginaria generada a través de un re-muestreo de la cohorte de desarrollo mediante la técnica de *bootstrapping* repitiendo el proceso 200 veces para obtener el promedio de estas estimaciones, posteriormente se compararon estas estimaciones con el desempeño, la capacidad de discriminación y de calibración evidenciado en la cohorte de desarrollo (34).

- Se evaluó la validez externa de los modelos generados aplicándolos en una segunda cohorte de seguimiento asincrónica; previo a este proceso, se obtuvo la descripción de esta cohorte utilizando medidas de dispersión y tendencia central para variables cuantitativas, así como frecuencias relativas y absolutas de las variables cualitativas. Se estimó el desempeño, la capacidad de calibración y la capacidad de discriminación de los modelos en esta cohorte de validación y se compararon estas características con las evidenciadas tanto en la cohorte de desarrollo como en la validación interna (25,34,35).

- Finalmente se calculó y se comparó la utilidad clínica original de los modelos desarrollados con aquella calculada en las cohortes de validación interna y externa estableciendo un umbral de decisión del 10%, y graficando dicho beneficio a través de curvas de decisiones, también se medió el rendimiento diagnóstico mediante curvas ROC (36,37).

3.10 Consideraciones éticas

Según la Resolución 8430 de 1993: “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la Investigación en Salud”; en su artículo 11 alusivo a la clasificación de categorías de las investigaciones, se considera que esta investigación se clasifica como investigación sin riesgo: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” (38). Todos los investigadores condujeron la investigación acorde con los principios de la declaración de Helsinki 2013, normatividad CIOMS y buenas prácticas clínicas en investigación (39). El estudio se sometió a un comité de ética institucional para su aprobación y seguimiento. Teniendo en cuenta las características observacionales y retrospectivas de este estudio, no se consideró el uso del procedimiento de consentimiento informado, dicha consideración fue aceptada por los comités de ética en investigación que evaluaron este estudio.

Los investigadores garantizaron la confidencialidad de los pacientes y privacidad de la base de datos tomando medidas para proteger su identidad mediante el uso de un código de identificación, en la base de trabajo y análisis, diferente del número de historia clínica o números identificadores del paciente, de manera que impidan una trazabilidad hacia la identificación del sujeto de investigación. Los pacientes se incluyeron de manera consecutiva y se identificaron con un código que está compuesto en sus primeros tres dígitos, por un código privado de la unidad renal a la cual pertenecen seguidos de otros cuatro dígitos correspondientes al consecutivo de ingreso del paciente en cada unidad, por ejemplo, en una unidad renal X con código 003, el cuarto paciente incluido tiene el código de identificación 003-0004.

Así mismo, la base de datos que se utilizó en este proyecto no fue manipulada ni distribuida por entidades o sujetos diferentes a los investigadores. Además, todas las bases de datos del estudio están protegidas por una contraseña y mantenidas en un servidor de Baxter bajo la custodia del área de IT Baxter. Las bases de datos son conservadas por un periodo de 15 años.

3.11 Autoría y publicación:

Según el acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional de Colombia y la circular 001 de 2012 de la Rectoría de la misma institución, la Autoría de los Trabajos de Grado, Trabajos Finales o Tesis de Maestría o Doctorado, pertenecen exclusivamente al estudiante que desarrolla el documento respectivo.

Dada la evaluación, seguimiento y acompañamiento continuo al maestrante en su proceso, por parte de tutores y cotutores, pertenecientes a las Universidad Nacional de Colombia o a entidades externas con las cuales se realicen acuerdos de cooperación verbales o explícitos, esto podrá conferir la posibilidad de coautoría, de eventuales publicaciones o contribuciones científicas, siempre y cuando participen activamente en la elaboración de los documentos respectivos y puedan dar cuenta ante terceros de todo el proceso.

Por otro lado, dada la eventualidad del desarrollo de una herramienta de utilidad clínica, producto del modelamiento matemático propuesto en el presente trabajo, los derechos

morales potenciales derivados serán del estudiante, del tutor y los cotutores del proyecto. En cuanto a los potenciales derechos patrimoniales de los códigos fuente de un eventual aplicativo de software, en el escenario en el que se considere posible el desarrollo de éste por parte de los autores, la titularidad de los mismos, será entregada a la Universidad Nacional de Colombia, y por decisión de los autores se plantea conceder el acceso gratuito a esta herramienta a Baxter Renal Care Services Colombia mediante un acuerdo previo de licenciamiento a esta empresa en el que se defina expresamente, ante la Oficina respectiva en la Universidad Nacional de Colombia, las condiciones de producción de la obra, las contraprestaciones y la titularidad de los derechos patrimoniales, tal como lo especifica el artículo 24 del acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional de Colombia.

4. Resultados

4.1 Priorización de variables candidatas al modelamiento

Teniendo en cuenta la metodología Delphi modificada para orientar el panel de expertos planteado se realizó una fase individual que a su vez consta de dos fases y posteriormente una fase grupal a través de grupos focales; el objetivo de este panel de expertos fue la selección de variables candidatas para pertenecer a aquellas que se utilizaron para la creación de los modelos pronósticos de hospitalización a un año y de mortalidad a tres años:

4.1.1 Primera fase de la primera etapa

Se reúne un panel de expertos conformado por cinco médicos con especialidad de nefrología, cuatro enfermeras con experticia y / o especialidad en nefrología y una nutricionista con experiencia en nefrología.

Se les pidió que, de manera individual, votaran si estaban “totalmente de acuerdo”, “de acuerdo”, “en desacuerdo” o “totalmente en desacuerdo” con que se incluyeran los factores de riesgo mencionados en el anexo A como variables en los modelos pronósticos de hospitalización y de mortalidad; posteriormente se totalizó para cada una de las variables el número de expertos que estaban “totalmente de acuerdo” y “de acuerdo” con cada una de las variables, esto se expresó en porcentajes para poder mejorar la comprensión de los resultados para el panel de expertos. A continuación, se detallan dichos porcentajes de aceptación para cada una de las variables en cada uno de los porcentajes:

Tabla 2. Porcentaje de aprobación de las variables candidatas indicado por los expertos según cada desenlace.

Variable	**Desenlace de hospitalización**	**Desenlace de mortalidad**
Sexo del paciente	70%	70%
Raza del paciente	60%	80%
Fecha primera sesión de terapia de reemplazo renal	70%	70%
Tiempo del paciente en diálisis en años	40%	100%
Tipo de terapia de reemplazo renal del paciente	60%	70%
Edad del paciente en años al inicio de la diálisis	50%	100%
Edad del paciente en años al momento del ingreso al seguimiento	80%	70%
Antecedente de presión arterial	90%	100%
Antecedente de diabetes mellitus	100%	100%
Antecedente de enfermedad coronaria	100%	100%
Antecedente de falla cardiaca	100%	100%
Antecedente de cáncer	90%	30%
Antecedente de enfermedad arterial periférica	100%	100%
Antecedente de depresión	70%	60%
Antecedente uso de estatinas	30%	50%
Antecedente uso de suplementos de vitamina D	0%	50%
Volumen urinario residual inicial	90%	90%
Índice de comorbilidad de Charlson	100%	100%
Peso del paciente en Kilogramos	80%	80%
Talla del paciente en metros	10%	10%

Índice de masa corporal del paciente resultado del cálculo: Peso/Talla^2	80%	80%
Valor de la circunferencia media del puño	30%	30%
Escala global subjetiva	70%	60%
Valor de bilirrubina total séricos	40%	40%
Valor de calcio sérico	70%	70%
Valor de fósforo sérico	100%	100%
Niveles de paratohormona sérico	90%	90%
Niveles séricos de fosfatasa alcalina	60%	50%
Niveles de hemoglobina	100%	100%
Niveles de albumina séricos	50%	100%
Niveles de aspartato aminotransferasa (AST)	40%	30%
Niveles de alanino aminotransferasa (ALT)	40%	30%
Nivel sérico de Proteína C reactiva	80%	80%
Recuento de linfocitos	60%	50%
Recuento de plaquetas	80%	80%
Recuento de neutrófilos	60%	60%
División entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos	70%	70%
División entre el recuento de plaquetas y el recuento de linfocitos	60%	70%
Nivel de colesterol total	70%	70%
Nivel de colesterol HDL	50%	70%
Nivel de colesterol no HDL	50%	70%
Razón colesterol no HDL / colesterol HDL	50%	70%
Nivel sérico de triglicéridos	60%	70%
Niveles séricos de ácido úrico	40%	50%
Nivel de glicemia en ayunas	90%	80%
Kt/V	80%	80%

Se descartaron para la segunda fase de la primera etapa del panel de expertos a aquellas variables con un porcentaje de aceptación menor al 70%. Para el desenlace de mortalidad se descartó como candidatas a las variables: Antecedente de cáncer, antecedente de depresión, uso de estatinas, uso de suplementos de vitamina D, talla del paciente, circunferencia del puño, escala global subjetiva, valor de bilirrubina, valor de fosfatasa alcalina, valor de ALT, valor de AST, recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos y nivel de ácido úrico; mientras que para el desenlace de hospitalización se descartaron las variables: Raza, tiempo del paciente en diálisis, tipo de terapia de reemplazo renal (TRR), edad del paciente al inicio de la diálisis, uso de estatinas, uso de suplementos de vitamina D, talla del paciente, circunferencia del puño, nivel de bilirrubina, nivel de fosfatasa alcalina, nivel de albumina, nivel de ALT, nivel de AST, recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, razón plaquetas/linfocitos, nivel de colesterol HDL, nivel de colesterol no-HDL, razón no-HDL/HDL, nivel de triglicéridos y nivel de ácido úrico.

4.1.2 Segunda fase de la primera etapa

En esta fase se les pidió a los expertos, de manera individual, que calificaran la relevancia de las variables aprobadas en la fase anterior teniendo en cuenta una escala de puntuación de 1 a 9 (anexo B) siendo los valores de 0 a 3 interpretados como “no relevante”, de 4 a 6 como “importante pero no crítico” y de 7 a 9 como “crítico”, esta puntuación debía ser aplicada para cada una de las variables en cada uno de los desenlaces propuestos; posteriormente se consideró describir los puntajes acumulados para cada variable en medianas y rangos intercuartílicos teniendo en cuenta al distribución de dichos puntajes. En esta fase se seleccionaron, por desenlace, aquellas variables que presentaba un puntaje acumulado “importante pero no crítico” o “crítico”, los detalles de esta puntuación se demuestran en la siguiente tabla:

Tabla 3. Puntaje de relevancia de las variables candidatas según el desenlace de interés.

Variable	Puntaje acumulado para el	Interpretación del puntaje acumulado para el	Puntaje acumulado para el	Interpretación del puntaje acumulado para el

	desenlace mortalidad Mediana (rango intercuartílico)	desenlace mortalidad	desenlace hospitalización Mediana (rango intercuartílico)	desenlace Hospitalización
Sexo del paciente	7 (1)	Crítico	7 (1)	Crítico
Raza del paciente	7 (0)	Crítico	No aprobado para este desenlace	No aplica
Fecha primera sesión de terapia de reemplazo renal	8 (3)	Crítico	7 (2)	Crítico
Tiempo del paciente en diálisis en años	8,5 (2)	Crítico	No aprobado para este desenlace	No aplica
Tipo de terapia de reemplazo renal del paciente	7 (4)	Crítico	No aprobado para este desenlace	No aplica
Edad del paciente en años al inicio de la diálisis	8 (3)	Crítico	No aprobado para este desenlace	No aplica
Edad del paciente en años al momento del ingreso al seguimiento	7,5 (2)	Crítico	7 (3)	Crítico

Antecedente de presión arterial	8 (2)	Crítico	7,5 (2)	Crítico
Antecedente de diabetes mellitus	9 (1)	Crítico	9 (1)	Crítico
Antecedente de enfermedad coronaria	9 (1)	Crítico	9 (0)	Crítico
Antecedente de falla cardiaca	9 (1)	Crítico	8,5 (1)	Crítico
Antecedente de cáncer	No aprobado para este desenlace	No aplica	8 (1)	Crítico
Antecedente de enfermedad arterial periférica	8 (3)	Crítico	8 (1)	Crítico
Antecedente de depresión	No aprobado para este desenlace	No aplica	6 (2)	Importante
Volumen urinario residual inicial	8 (3)	Crítico	7 (3)	Crítico
Índice de comorbilidad de Charlson	7,5 (2)	Crítico	8,5 (2)	Crítico
Peso del paciente en Kilogramos	7 (2)	Crítico	6,5 (3)	Importante

Índice de masa corporal del paciente resultado del cálculo: Peso/(Talla)^2	7 (3)	Crítico	7 (2)	Crítico
Escala Global Subjetiva	No aprobado para este desenlace	No aplica	7 (1)	Crítico
Valor de calcio sérico	6 (3)	Importante	6 (0)	Importante
Valor de fósforo sérico	6 (2)	Importante	7 (2)	Crítico
Niveles de paratohormona sérico	7 (2)	Crítico	6,5 (2)	Importante
Niveles de hemoglobina	7 (1)	Crítico	7 (1)	Crítico
Niveles de albumina séricos	8 (2)	Crítico	No aprobado para este desenlace	No aplica
Nivel sérico de Proteína C reactiva	6,5 (4)	Importante	6,5 (4)	Importante
Recuento de plaquetas	5,5 (2)	Importante	6,5 (2)	Importante
División entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos	6,5 (2)	Importante	6 (1)	Importante

División entre el recuento de plaquetas y el recuento de linfocitos	6 (1)	Importante	No aprobado para este desenlace	No aplica
Nivel de colesterol total	5 (2)	Importante	5,5 (3)	Importante
Nivel de colesterol HDL	5,5 (4)	Importante	No aprobado para este desenlace	No aplica
Nivel de colesterol no HDL	5,5 (2)	Importante	No aprobado para este desenlace	No aplica
Razón colesterol no HDL / colesterol HDL	6 (2)	Importante	No aprobado para este desenlace	No aplica
Nivel sérico de triglicéridos	5 (4)	Importante	No aprobado para este desenlace	No aplica
Nivel de glicemia en ayunas	8 (3)	Crítico	6,5 (3)	Importante
Kt/V	6,5 (4)	Importante	8 (3)	Crítico

Se observa para ambos desenlaces que las puntuaciones situaron a las variables escogidas entre los expertos en una categoría de relevancia “crítica” o “importante pero no crítica”, motivo por el cual no se excluyó ninguna de estas como candidatas en ninguno de los desenlaces durante esta fase del panel de expertos; se consideró establecer las variables con relevancia crítica como candidatas seleccionadas definitivamente; se propone discutir la selección de las variables importantes pero no críticas, en el grupo focal de expertos, para definir su inclusión en el desarrollo de los modelos.

4.1.3 Grupo focal o segunda etapa

Para la fase final del panel de expertos se solicitó, a través de correo electrónico y vía aplicaciones de mensajería instantánea la reunión de los expertos con el objetivo de discutir las variables que quedaron con algún grado de incertidumbre dudoso en su selección posterior a la fase individual del panel de expertos, dicha reunión se celebró el día martes 14 de noviembre de 2023. Se logró la asistencia a la reunión, por medio de aplicación virtual meet® de Google©, de seis de los profesionales, representando el 60% del total de los expertos del panel; se estableció el siguiente orden del día para el desarrollo de este grupo focal:

- Invitación a la reunión virtual
- Apertura de la llamada virtual
- Bienvenida
- Exposición de resultados de la fase individual por cada desenlace de interés
- Explicación de metodología de votación de variables con incertidumbre de ingreso para el modelamiento de cada desenlace.
- Votación de los expertos por cada variable y para cada desenlace
- Conteo de votos obtenidos por cada variable para cada desenlace
- Discusión de resultados
- Conclusiones

Se le explicó a los expertos que para considerar elegible una variable en aras de ser ingresada al modelamiento pronóstico, se estableció un umbral de obtención de los votos de los expertos mayor o igual al 50%.

A continuación, se detalla el conteo de votos obtenido por las variables definidas como “importantes, pero no críticas” en la segunda fase de la primera etapa para el desenlace de mortalidad, con el objetivo de definir su ingreso al proceso de modelamiento pronóstico de este desenlace:

Tabla 4. Conteo de votos para las variables con relevancia importante pero no crítica, desenlace de mortalidad.

Variable	Votos totales
Índice Kt/V	4

Razón Neutrófilos/Linfocitos	2
Proteína C reactiva (PCR)	2
Razón colesterol No HDL/ colesterol HDL	0
Razón Plaquetas/Linfocitos	0
Fósforo sérico	4
Calcio sérico	4
Colesterol no HDL	0
Colesterol HDL	1
Plaquetas	4
Triglicéridos séricos	0
Colesterol total	0

Teniendo en cuenta la votación se consideró incluir al modelamiento para mortalidad: Kt/V, niveles de fósforo sérico, niveles de calcio sérico y recuento de plaquetas.

A continuación, Se detalla el resultado de la votación realizada por los expertos para definir la inclusión de las variables definidas como “importantes” en el proceso de modelamiento pronóstico para el desenlace hospitalización:

Tabla 5. Conteo de votos para las variables con relevancia importante pero no crítica, desenlace de hospitalización

Variable	Votos totales
Glucemia	5
Plaquetas	2
Proteína C reactiva (PCR)	2
Parathormona	1
Peso	3
Razón Neutrófilos/linfocitos	1
Calcio sérico	0
Depresión	3
Colesterol total	0

Se establece entonces la inclusión de las siguientes variables al análisis estadístico para el pronóstico de hospitalización: Glucemia, peso y antecedente de depresión.

Durante la discusión, los expertos resaltaron la importancia de incluir el tipo de terapia de reemplazo renal como factor pronóstico para ambos desenlaces; se evidenció que durante el proceso de aprobación de las variables para el estudio, realizado por ellos en la fase individual; había sido incluida y calificada como crítica para desenlace de mortalidad; no así para el desenlace de hospitalización, sin embargo, los expertos sugirieron incluir la variable “tipo de terapia de reemplazo renal” también para el análisis estadístico pronóstico del desenlace hospitalización.

También fue relevante para los expertos discutir sobre la inclusión de la variable “albúmina sérica” para el pronóstico de los dos desenlaces de interés; revisando el proceso de aprobación y calificación de relevancia de la fase individual del panel de expertos, se evidencio la inclusión de esta variable en el análisis del desenlace mortalidad, no así para el desenlace hospitalización; por decisión de los expertos se incluyó esta variable en ambos análisis estadísticos.

Algunos expertos solicitaron tener en cuenta el tipo de acceso vascular de hemodiálisis, así como el tipo de hemodiálisis realizada en los pacientes con este tipo de terapia de reemplazo renal. Se consideró por parte del grupo investigador, evaluar la factibilidad de la extracción de dichos datos teniendo la salvedad, y explicando a los expertos, que el análisis estadístico se realizará con datos retrospectivos lo que podría limitar la obtención de estas variables.

Finalmente se llegó a las siguientes conclusiones de la reunión del grupo focal:

- Se incluyen, para el desenlace de mortalidad, las variables: Kt/V, niveles de fósforo sérico, niveles de calcio sérico, recuento de plaquetas, niveles de albumina sérica y tipo de terapia de reemplazo renal; para el modelamiento estadístico del desenlace mortalidad.
- Se incluyen para el análisis estadístico para el pronóstico del desenlace de hospitalización las siguientes variables: niveles de glucemia, peso, antecedente de depresión, niveles albúmina sérica y tipo de terapia de reemplazo renal.

- Se evaluó la factibilidad de obtener datos sobre el tipo de hemodiálisis y el tipo de acceso para hemodiálisis para el desarrollo de los modelos pronósticos tanto de mortalidad como de hospitalización, no se cuenta con datos retrospectivos del tipo de hemodiálisis ni del tipo de accesos vasculares para hemodiálisis en las bases de datos que se utilizaron para el desarrollo de los modelos.

4.2 Modelo predictivo de mortalidad

4.2.1 Descripción de la cohorte de desarrollo

Se cuenta con 2.343 pacientes ingresados a la cohorte desde enero de 2014 hasta diciembre de 2014, en total los pacientes aportaron un tiempo en riesgo de 4.133,07 años, cada paciente aporto una mediana de tiempo de 1,85 años al seguimiento, se estableció una tasa de mortalidad de 129,7 muertes por cada 1.000 pacientes en terapia de reemplazo renal al año (IC95% 119,2 – 141,1 por 1.000 pacientes-año).

La cohorte se encuentra conformada por 983 (41,95%) mujeres, los pacientes tienen una mediana de edad de 61,6 años (rango intercuartílico – IQR= 21,6); en cuanto a la etnia de los pacientes se evidencian 2.010 (85,86%) mestizos, 309 (13,20%) afroamericanos y 22 (0,94%) indígenas; todos los pacientes presentaron más de 30 días de terapia de reemplazo renal (TRR) al momento de ingresar a la cohorte. De estos sujetos, 1.007 (42,98%) utilizan diálisis peritoneal mientras que 1.336 (57,02%) se encontraban en hemodiálisis, con una mediana de edad de inicio de la TRR de 61,7 años (IQR= 21,6).

Se encontró que el 82,03% (1.922) de los pacientes tienen hipertensión arterial, el 46,31% (1.085) tienen diabetes mellitus, 6,53% (153) tiene antecedente de enfermedad coronaria, 10,8% (253) presentan insuficiencia cardiaca congestiva, 2,82% (66) tienen antecedente de cáncer, 3,37% (79) presentan enfermedad arterial periférica y solo 12 pacientes (0,51%) tiene antecedente de depresión; se evidenció en estos pacientes una mediana del índice de comorbilidad de Charlson de 3 puntos (IQR= 3 puntos); en cuanto a su función renal residual se evidenció una mediana de 380 mililitros al día (IQR= 1.080 mL). Se evidenció que 1.161 (49,55%) paciente registraron uso de estatinas mientras que solo 11 (0,47%)

pacientes tuvieron suplencia de vitamina D. Se encontró una mediana de eficacia medida a través de Kt/V de 1,63 (IQR= 0,89).

En el aspecto nutricional, los pacientes presentaron una mediana de peso de 62,5 Kg (IQR= 17,5 Kg), una mediana de talla de 163 cm (IQR= 12,7 cm) y un índice de masa corporal de 23,74 Kg/m^2 (IQR= 5,43 Kg/m^2); se registró una mediana de circunferencia del puño de 16 cm (IQR= 2 cm); el estado nutricional de los pacientes fue clasificado mediante la escala global subjetiva (SGA) de la siguiente manera: Normal 50,9% (1.160 pacientes), sobrepeso 21,46% (489 pacientes), riesgo de desnutrición 9,52% (217 pacientes), obesidad 9,3% (212 pacientes) y desnutrido 8,82% (201 pacientes).

En los hemogramas de los pacientes se registraron las siguientes características: mediana de recuento de neutrófilos de 4,2 x 10^3 células por milímetro cúbico (cell/mm^3)(IQR = 2,49 x10^3 cell/mm^3), la mediana de recuento de linfocitos fue de 1,7 x 10^3 cell/mm^3 (IQR = 0,95 x 10^3 cell/mm^3) y la mediana del recuento plaquetario fue de 244 x 10^3 cell/mm^3 (IQR = 110 x 10^3 cell/mm^3); lo anterior evidencia una mediana de la razón de neutrófilos / linfocitos de 2,45 (IQR = 1,90) y una mediana de la razón de plaquetas / linfocitos de 145,56 (IQR = 90,96), la mediana de hemoglobina fue de 10,11 gramos por decilitro (g/dL) (IQR= 2,5 g/dL).

Los perfiles metabólicos de los pacientes mostraron los siguientes valores: mediana de calcio sérico de 8,5 miligramos por decilitro (mg/dL) (IQR= 0,99 mg/dL), la mediana de fósforo sérico fue de 4,38 mg/dL (IQR= 1,64 mg/dL), del nivel de parathormona fue de 198,4 picogramos por mililitro (pg/mL) (IQR= 235,4 pg/mL); el valor mediano de colesterol total fue de 166 mg/dL (IQR= 67 mg/dL), de colesterol de alta densidad (HDL) fue de 39,4 mg/dL (IQR= 16,9 mg/dL), de colesterol no-HDL fue de 124,8 mg/dL (IQR= 65,2 mg/dL), expresando una razón colesterol HDL / colesterol no-HDL de 3,17 (IQR= 2,23), se observó una mediana del nivel de triglicéridos de 148 mg/dL (IQR= 104 mg/dL); por otra parte, se evidenció un nivel mediano de glucemia de 109 mg/dL (IQR= 58 mg/dL), un valor mediano de ácido úrico sérico de 7,32 mg/dL (IQR= 2,55 mg/dL) y un valor de albúmina sérica de 3,8 g/dL (IQR= 0,71 g/dL). Finalmente, a nivel hepático se evidenció una mediana del nivel de Aspartato aminotransferasa (AST) de 17,4 unidades por litro (U/L) (IQR = 10,3 U/L), del nivel de Alanina aminotransferasa (ALT) de 15,3 U/L (IQR = 11,6 U/L), bilirrubinas totales

de 0,13 mg/dL (IQR= 0,1 mg/dL) y una mediana del nivel de proteína C reactiva (PCR) de 8,4 mg/dL (IQR= 12,15 mg/dL).

Se observó un total de 536 (22,9%) pacientes fallecidos durante el periodo de seguimiento, se registraron 271 (51,9%) muertes de origen cardiovascular, 121 (22,6%) muertes de causa infecciosa, 39 (7,3%) muertes por cáncer, 20 (3,7%) muertes por causas respiratorias, 11 (2,1%) muertes por causas metabólicas y en 67 (12,5%) pacientes se registraron otras causas de muerte.

4.2.2 Desarrollo del modelo

Se procede a realizar un análisis bivariado de las variables seleccionadas por el panel de expertos como candidatas para el modelo de mortalidad:

Tabla 6. Análisis bivariado de las variables candidatas para modelar el desenlace de mortalidad.

Variable	**Mortalidad Si** **N=536**	**Mortalidad No** **N=1 807**	**Valor de p**
Sexo n (%): Hombre	315 (58,8)	1 045 (57,8)	0,699[A]
Grupo étnico n (%) Indígena Afroamericano Mestizo	5 (0,93) 73 (13,6) 458 (85,5)	17 (0,94) 236 (13,1) 1 552 (86,0)	0,948[A]
Tiempo en diálisis Mediana (IQR):	30 (0)	30 (0)	1,000[B]
Tipo de TRR n (%): Hemodiálisis Diálisis peritoneal	305 (56,9) 231 (43,1)	1 031 (57,1) 776 (42,9)	0,950[A]
Edad al inicio de la diálisis Mediana (IQR)	68,4 (17)	60 (22,5)	<0,001[B]

Edad del paciente al ingreso Mediana (IQR)	68,5 (17)	60 (22,5)	<0,001[B]
Antecedente de hipertensión arterial n (%):	434 (81,0)	1 488 (82,4)	0,466[A]
Antecedente de diabetes mellitus n (%):	295 (55)	790 (43,7)	<0,001[A]
Antecedente de enfermedad coronaria n (%):	45 (8,4)	108 (5,98)	0,047[A]
Antecedente de falla cardiaca n (%):	82 (15,3)	171 (9,5)	<0,001[A]
Antecedente de enfermedad arterial periférica n (%):	21 (3,9)	58 (3,2)	0,425[A]
Volumen urinario residual inicial Mediana (IQR)	200 (950)	410 (1100)	<0,001[B]
Índice de Charlson Mediana (IQR)	3 (1)	3 (3)	<0,001[B]
Peso Mediana (IQR)	61,6 (18)	63 (17)	0,028[B]
Índice de masa corporal Mediana (IQR)	23,5 (5,5)	23,8 (5,4)	0,042[B]
Calcio sérico Mediana (IQR)	8,4 (0,96)	8,6 (1,0)	0,001[B]
Fósforo sérico Mediana (IQR)	4,3 (1,7)	4,4 (1,6)	0,013[B]
Parathormona sérica Mediana (IQR)	182 (231,9)	200,9 (239)	0,086[B]
Hemoglobina Mediana (IQR)	10,0 (2,6)	10,2 (2,4)	<0,001[B]
Albúmina sérica Mediana (IQR)	3,5 (0,93)	3,9 (0,67)	<0,001[B]
Recuento de plaquetas ($x10^3$ cell/mm^3) Mediana (IQR)	250,5 (133)	243 (104)	0,261[B]
Glucemia en ayunas	115,6 (71,1)	107,5 (53,7)	0,002[B]

Mediana (IQR)			
Kt/V Mediana (IQR)	1,69 (0,85)	1,62 (0,9)	0,535[B]
TRR=Terapia de reemplazo renal, IQR=rango intercuartílico A= Test de Ji cuadrado B= Test de sumatoria de rankeo de wilcoxon			

Se observaron diferencias significativas en las siguientes variables entre los pacientes según la mortalidad: Edad de inicio de diálisis, edad de ingreso al estudio, antecedente de diabetes mellitus, antecedente de enfermedad coronaria, antecedente de falla cardiaca, volumen urinario residual inicial, índice de Charlson, peso, índice de masa corporal, calcio sérico, fósforo sérico, hemoglobina, albúmina sérica y glucemia en ayunas. Estas variables serán candidatas para el modelamiento pronóstico de la mortalidad.

Se evaluó la colinealidad de las variables a través de una matriz de correlación de Spearman entre todas las variables independientes candidatas al modelamiento:

	Edad_a~l	Edad_p~a	Diabetes	Enf_co~a	ICC	VolUri~s	Charls~x	Peso	IMC	Calcio	Fosforo
Edad_actual	1.0000										
Edad_previa	1.0000	1.0000									
Diabetes	0.1958	0.1957	1.0000								
Enf_corona~a	0.1428	0.1429	0.0437	1.0000							
ICC	0.1162	0.1162	0.0019	0.0187	1.0000						
VolUrinRes	-0.0769	-0.0769	-0.0155	0.0153	-0.0866	1.0000					
Charlson_I~x	0.2988	0.2988	0.7745	0.1942	0.1939	-0.0449	1.0000				
Peso	-0.0356	-0.0357	0.1378	0.0519	-0.0163	0.1192	0.1004	1.0000			
IMC	0.0347	0.0346	0.2069	0.0669	-0.0109	0.1089	0.1642	0.8268	1.0000		
Calcio	0.0016	0.0016	-0.1450	0.0278	-0.0529	0.0585	-0.1368	0.0228	0.0410	1.0000	
Fosforo	-0.2043	-0.2044	0.0338	-0.0105	-0.0461	0.0735	-0.0348	0.0915	0.0845	-0.0142	1.0000
Hemoglobina	0.0513	0.0513	0.0571	0.0347	0.0017	0.2380	0.0597	0.0394	0.0744	0.2419	0.0885
Albúmina	-0.1988	-0.1987	-0.1640	-0.0521	-0.0913	-0.0306	-0.2229	0.0726	0.0182	0.1653	0.0372
Glicemia	0.1594	0.1593	0.4967	0.0583	0.0552	-0.0860	0.4317	0.0777	0.1417	-0.0495	-0.0431

	Hemogl~a	Albúmina	Glicemia
Hemoglobina	1.0000		
Albúmina	0.0337	1.0000	
Glicemia	0.0285	-0.0501	1.0000

Ilustración 2. Matriz de correlación de las variables candidatas para la generación del modelo pronóstico de mortalidad.

Se evidencia una correlación positiva fuerte entre la edad de inicio de diálisis y la edad de ingreso a la cohorte de seguimiento (índice de correlación de Spearman = 1,0), el antecedente de diabetes y el índice de Charlson (índice de correlación de Spearman = 0,7745), y las variables peso e IMC (índice de correlación de Spearman = 0,8263). Por otra

parte, se evidenció una correlación positiva moderada entre el valor de glucemia y el antecedente de diabetes mellitus (índice de correlación de Spearman = 0,4967) y los valores de glucemia y el índice de Charlson (índice de correlación de spearman= 0,4317). Se procede entonces a estimar el factor de inflación de varianza (VIF) y el estadístico de tolerancia para establecer la colinealidad entre variables independientes:

Tabla 7. Análisis de colinealidad con factor de inflación de la varianza y estadístico de tolerancia para las variables candidatas al modelo pronóstico de mortalidad.

Variable	VIF	Tolerancia
Edad_actual	173429,79	<0,0001
Edad_previa	173436,56	<0,0001
Diabetes	2,08	0,4801
Enf_coronaria	1,08	0,9250
ICC	1,10	0,9108
VolUrinRes	1,07	0,9339
Charlson_index	2,06	0,4858
Peso	3,41	0,2937
IMC	3,44	0,2910
Calcio	1,11	0,8980
Fósforo	1,07	0,9368
Hemoglobina	1,13	0,8883
Albúmina	1,10	0,9056
Glicemia	1,23	0,8098
VIF promedio	24777,37	

Se evidencia un valor de VIF mayor a 10 en las variables “edad de inicio de diálisis (edad_previa)” y “edad al inicio de seguimiento (edad_actual)” asociado a un valor menor a 0,1 en el estadístico de tolerancia en estas mismas variables; lo anterior sumado a la alta correlación existente entre estas dos variables sugieren que existe una alta colinealidad entre estas. La alta colinealidad entre las dos variables de edad se explica porque todos los pacientes del estudio fueron reclutados a los 30 días de estar en terapia de reemplazo renal.

Se percibe un valor moderado de VIF en las variables “Diabetes” y “Charlson_index”, las cuales demostraron una correlación moderada previamente, esta se explica porque una de las características que se tiene en cuenta para el cálculo del índice es el antecedente de diabetes mellitus

También se evidenció VIF moderado entre las variables peso e índice de masa corporal, estos se correlacionan dado que el IMC se calcula con el peso.

Se concluye prescindir de la variable “edad de inicio de seguimiento” como variable candidata al modelo su alta correlación y colinealidad con la variable “edad de inicio de diálisis”; posterior a esta decisión nuevamente se realiza el análisis de colinealidad:

Tabla 8. Análisis de colinealidad ajustado para las variables candidatas al modelo pronóstico de mortalidad.

Variable	VIF	Tolerancia
Edad_previa	1,20	0,8310
Diabetes	2,08	0,4802
Enf_coronaria	1,08	0,9254
ICC	1,10	0,9118
VolUrinRes	1,07	0,9341
Charlson_index	2,06	0,4861
Peso	3,40	0,2939
IMC	3,44	0,2911
Calcio	1,11	0,8981
Fósforo	1,07	0,9375
Hemoglobina	1,13	0,8883
Albúmina	1,10	0,9056
Glicemia	1,23	0,8098
VIF promedio	1,62	

Se evidencia una drástica mejoría en el factor de inflación de varianza promedio, en el factor de inflación de la varianza de la variable “edad_previa”; en cuanto a las variables “diabetes” y “Charlson index” se evidencia un valor moderado del factor de inflación de la

varianza, pero con un buen valor del estadístico de tolerancia, igualmente para las variables IMC y peso; motivo por el cual se considera una moderada colinealidad entre éstas que no afectará el desempeño del modelo estadístico.

Se procede a generar el modelo proporcional de Cox con las variables seleccionadas:

Tabla 9. Modelo pronóstico completo de mortalidad de los pacientes con terapia de reemplazo renal

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa	1,0233	6,06	<0,001	1,0158 – 1,0311
Diabetes	0,8592	-1,19	0,235	0,6689 – 1,1036
Enf_coronaria	0,9025	-0,59	0,556	0,6417 – 1,2694
ICC	0,9207	-0,60	0,546	0,7043 – 1,2037
VolUrinRes	0,9998	-2,21	0,027	0,9997 – 0,9999
Charlson_index	1,0981	3,35	0,001	1,0396 – 1,1599
Peso	1,0050	0,73	0,464	0,9916 – 1,0186
IMC	0,9703	-1,48	0,139	0,9321 – 1,0099
Calcio	0,9984	-0,03	0,979	0,8882 – 1,1223
Fósforo	1,0074	0,19	0,850	0,9336 – 1,0871
Hemoglobina	0,8963	-3,89	<0,001	0,8482 – 0,9471
Albúmina	0,3620	-14,36	<0,001	0,3151 – 0,4159
Glicemia	1,0008	1,33	0,185	0,9996 – 1,0020

Las variables: Edad de inicio de diálisis e índice de Charlson tiene una relación directa con el aumento de la mortalidad en estos pacientes; por otra parte, las variables: Volumen urinario residual, hemoglobina y albúmina mostraron una relación inversa con la mortalidad las demás variables no mostraron relaciones estadísticamente significativas con la mortalidad.

Se considera buscar valores extremos y valores influyentes en la regresión mediante el cálculo de las medidas de influencia dfbeta, se resumen los hallazgos en la siguiente gráfica:

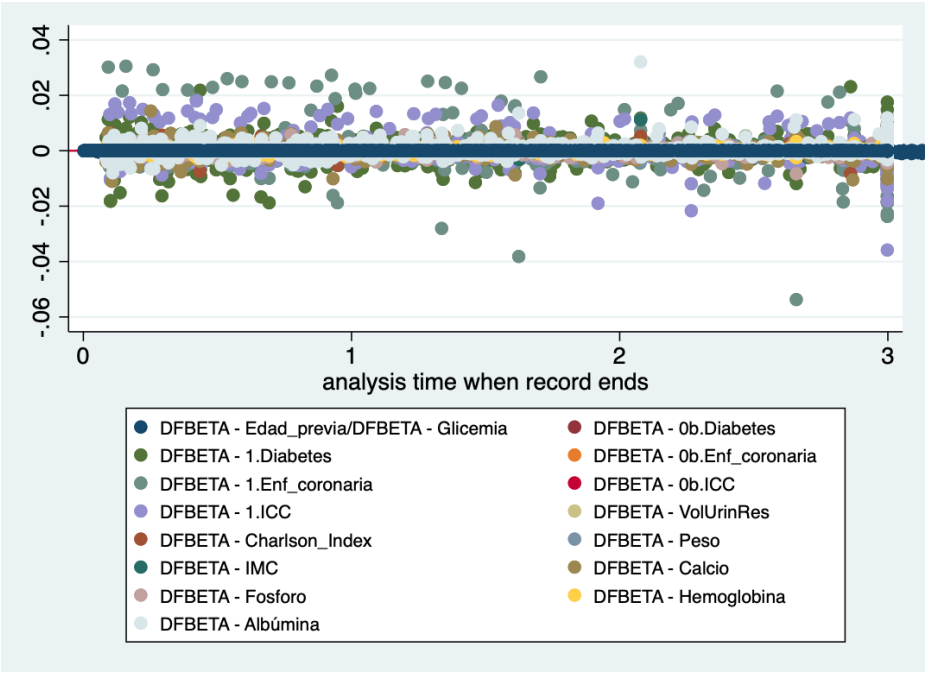


Ilustración 3. Gráfico de medidas de influencia DFBETA para detección de valores influyentes en el modelo pronóstico de mortalidad.

Se encuentran siguientes observaciones con valores extremos: 4.800, 5.589, 5.877, 5.924, 5.624, 5.612, 6.012, 6.014, 1.055, 3.502.

Se procede a realizar las regresiones del modelo de mortalidad omitiendo estos valores para evaluar su influencia en los coeficientes de regresión, se tabula el valor z del test de Wald y el valor p de cada uno de los coeficientes de las variables (Anexo C). Se evidencia un ligero cambio en el valor del test de Wald en la variable “calcio” pero sin alteración de la significación estadística de coeficiente; también se detecta una mejoría de la significación estadística en la variable “IMC” cuando se suprime la observación 1055 sugiriendo que puede ser un valor influyente, se evalúa el valor de la variable IMC en esta observación encontrando un IMC de 17,78 Kg/m^2; se descartan errores de digitación dado que el valor de la variable en esta observación es congruente con los valores esperables para el índice de masa corporal; se decide entonces transformar la variable para manejar el impacto de este valor influyente en la regresión, se evalúa la mejor transformación de la variable:

Transformation	formula	chi2(2)	P(chi2)
cubic	IMC^3	.	.
square	IMC^2	.	0.000
identity	IMC	.	0.000
square root	sqrt(IMC)	.	0.000
log	log(IMC)	26.48	0.000
1/(square root)	1/sqrt(IMC)	0.01	0.994
inverse	1/IMC	22.53	0.000
1/square	1/(IMC^2)	.	0.000
1/cubic	1/(IMC^3)	.	0.000

Ilustración 4. Evaluación de transformación para la variable IMC

Se evidencia que la transformación 1/raíz cuadrada sugiere ser la mejor candidata para transformar la variable y que presente una distribución normal, se considera generar la variable transformada y producir el modelo con la variable transformada:

Tabla 10. Modelo pronóstico de mortalidad con variable IMC transformada.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa	1,0235	6,09	<0,001	1,0159 – 1,0312
Diabetes	0,8739	-1,05	0,292	0,6800 – 1,1231
Enf_coronaria	0,9114	-0,53	0,594	0,6480 – 1,2819
ICC	0,9259	-0,56	0,573	0,7083 – 1,2103
VolUrinRes	0,9998	-2,22	0,027	0,9997 – 0,9999
Charlson_index	1,0965	3,30	0,001	1,0381 – 1,1581
Peso	1,0082	1,22	0,221	0,9951 – 1,0214
$1/\sqrt[2]{IMC}$	25427,8	2,14	0,032	$2{,}2382 – 2{,}76e^{8}$
Calcio	1,0016	0,03	0,978	0,8909 – 1,1261
Fósforo	1,0099	0,25	0,800	0,9358 – 1,0899
Hemoglobina	0,8977	-3,83	<0,001	0,8494 – 0,9487
Albúmina	0,3629	-14,34	<0,001	0,3159 – 0,4168
Glicemia	1,0008	1,35	0,178	0,9996 – 1,0020

Se evidencia una relación directamente proporcional entre la mortalidad y la edad del paciente, el índice de Charlson y el IMC transformado; además se observa una relación inversamente proporcional de las siguientes variables con la mortalidad: volumen urinario residual, hemoglobina y albúmina.

Se evalúa nuevamente el efecto de la observación influyente en la regresión, ahora con la variable IMC transforma presentar cambios significativos en los coeficientes ni en la significación estadística de los mismos al suprimir el valor influyente de la regresión.

Se procede a evaluar el cumplimiento de supuesto de proporcionalidad de las variables independientes del modelo:

Tabla 11. Revisión de supuesto de proporcionalidad para le modelo pronóstico de mortalidad de Cox.

Variable	Chi2	Valor p
Edad_previa	0,45	0,5044
Diabetes	0,67	0,4130
Enf_coronaria	0,00	0,9667
ICC	3,75	0,0529
VolUrinRes	1,36	0,2436
Charlson_index	0,03	0,8556
Peso	5,74	0,0165
$1/\sqrt[2]{IMC}$	0,29	0,5911
Calcio	1,14	0,2747
Fósforo	0,30	0,5819
Hemoglobina	1,16	0,2810
Albúmina	0,01	0,9078
Glicemia	0,31	0,5766

Se decide utilizar métodos gráficos para corroborar los hallazgos en el supuesto de proporcionalidad mediante gráficos de residuales de Schoenfeld para las variables numéricas y mediante gráficos log-log para variables categóricas (Anexo C), confirmando que las variables “Peso” no cumple este supuesto por lo que se considera utilizar esta variable como tiempo – dependiente generando entonces un modelo extendido de Cox:

Tabla 12. Modelo pronóstico de mortalidad con variable peso tiempo - dependiente.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa	1,0238	6,17	<0,001	1,0161 – 1,0315
Diabetes	0,8738	-1,05	0,292	0,6799 – 1,1229
Enf_coronaria	0,9166	-0,50	0,617	0,6417 – 1,2892
ICC	0,9425	-0,43	0,665	0,7210 – 1,2321

VolUrinRes	0,9998	-2,30	0,022	0,9997 – 0,9999
Charlson_index	1,0956	3,28	0,001	1,0373 – 1,1571
Peso*t	1,0082	1,22	0,221	0,9951 – 1,0214
$1/\sqrt[2]{IMC}$	965.511,8	3,68	<0,001	624,41 – 1,49e^{9}
Calcio	1,0041	0,07	0,945	0,8930 – 1,1291
Fósforo	1,0138	0,35	0,725	0,9392 – 1,0943
Hemoglobina	0,8999	-3,74	<0,001	0,8515 – 0,9510
Albúmina	0,3633	-14,33	<0,001	0,3163 – 0,4173
Glicemia	1,0009	1,41	0,160	0,9996 – 1,0020

Se decide comparar la bondad de ajuste de los modelos: original, el modelo con variable IMC transformada y el modelo variable peso tiempo-dependiente

Tabla 13. Comparación de bondad de ajuste entre los modelos propuestos para pronóstico de mortalidad.

Modelo	LL(modelo)	AIC	BIC
Original	-2.919,667	5.865,333	5.937,444
IMC transformada	-2.918,497	5.862,995	5.935,106
Peso tiempo - dependente	-2.913,411	5.852,822	5.924,933

Se evidencia una mejor bondad de ajuste del modelo con variable “IMC” transformada y “peso” tiempo dependiente; procurando el cumplimiento del principio de parsimonia del modelo estadístico para tener el mejor rendimiento diagnóstico con el menor número de variables predictoras, se procede a realizar un proceso de selección de variables con el modelo con mejor bondad de ajuste, se detecta el siguiente modelo:

Tabla 14. Modelo pronóstico de mortalidad resultado del procedimiento de selección de variables.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa	1,0232	6,30	<0,001	1,0159 – 1,0306
VolUrinRes	0,9998	-2,11	0,035	0,9997 – 0,9999
Charlson_index	1,0870	3,62	0,001	1,0390 – 1,1574
Peso*t	1,0104	3,13	0,002	1,0039 – 1,0169

$1/\sqrt[2]{IMC}$	403.635,3	3,57	<0,001	334,22 – 4,87e^{8}
Hemoglobina	0,9044	-3,73	<0,001	0,8579 – 0,9534
Albúmina	0,3628	-14,77	<0,001	0,3171 – 0,4150

Se evalúa la bondad de ajuste del nuevo modelo presentado comparado con el modelo con variable tiempo - dependiente:

Tabla 15. Evaluación de bondad de ajuste del modelo pronóstico de mortalidad producto de la selección de variables comparado con el modelo con variable tiempo dependiente.

Modelo	LL(modelo)	AIC	BIC
Peso tiempo - dependente	-2.854,615	5.735,229	5.807,34
Modelo resultado de selección	-2.982,025	5.978,051	6.017,254

Se visualiza una mejor bondad de ajuste del modelo tiempo - dependiente respecto al resultado de la selección de variables, motivo por el cual se establece el modelo tiempo – dependiente (modelo extendido de Cox) como mejor modelo para evaluar la mortalidad de estos pacientes.

4.2.3 Discriminación, calibración y utilidad clínica del modelo de mortalidad:

Se evaluó la capacidad del modelo para distinguir entre los desenlaces de los pacientes con diferentes riesgos (discriminación) a través del estadístico C de Harrell evidenciando un nivel de discriminación del 0,9404. Se considera una buena capacidad de discriminación del modelo pronóstico de mortalidad.

Se continuó con la evaluación de la precisión del modelo en la predicción de las probabilidades de mortalidad a tres años (calibración) utilizando la prueba conjunta de intercepto y pendiente de calibración y a través de las gráfica de calibración y de la razón de eventos observados : esperados.

Tabla 16. Prueba de pendiente e intercepto de calibración para el modelo de mortalidad.

Test	Chi2	Grados libertad	Valor p
Intercepto	0,00	1	0,960
Pendiente	0,86	1	0,352
Conjunto	0,87	2	0,649

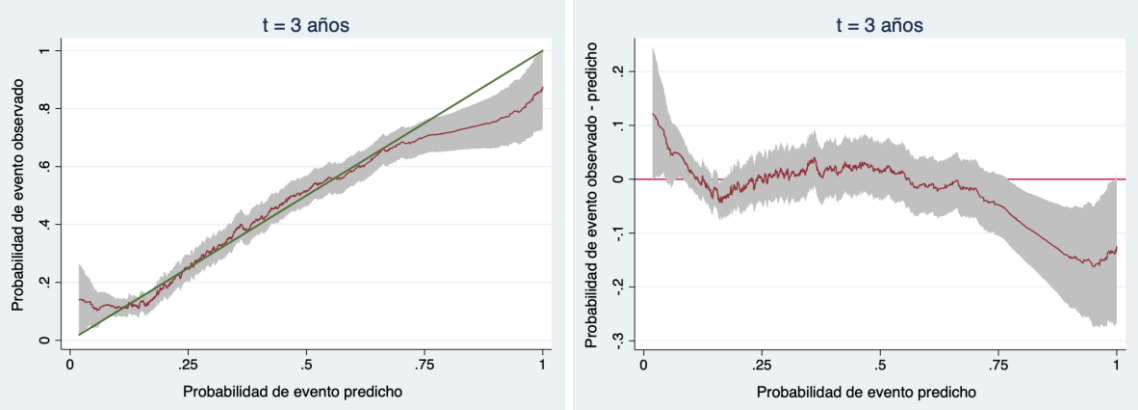


Ilustración 5. Gráficas de calibración (izquierda) y de la razón observados : esperados del modelo pronóstico de mortalidad a 3 años.

Se observa una calibración aceptable del modelo con una disminución en la precisión de la calibración en los pacientes con una probabilidad de 0,75 o superior de presentar el desenlace.

Se revisó la utilidad clínica y el rendimiento diagnóstico del modelo a través de un análisis de curva de decisiones y de la curva ROC respectivamente:

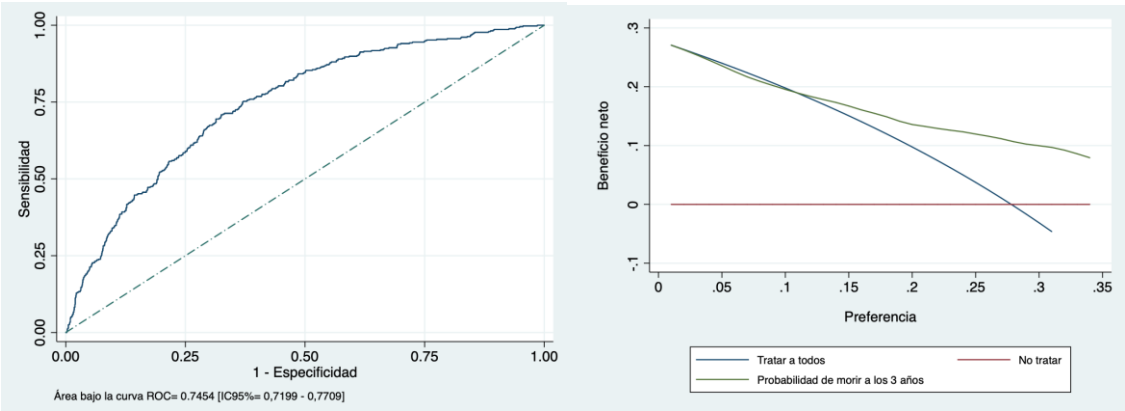


Ilustración 6. Curvas ROC y de análisis de decisiones del modelo pronóstico de mortalidad a tres años.

Se evidencia un valor del área bajo la curva ROC de 0,7454 [IC95% 0,7199 – 0,7709], lo que sugiere un rendimiento diagnóstico moderado del modelo; adicionalmente a través de la curva de decisiones de observó un beneficio neto del modelo con respecto a la mortalidad observada que tiende a ser superior cuando el porcentaje de probabilidad del desenlace aumenta a mayor a igual del 12%.

4.2.4 Análisis de sensibilidad

Se consideró realizar el manejo de valores faltantes con el fin de reducir el optimismo del modelo a través de un procedimiento de imputación múltiple. Se inició el proceso evaluando el porcentaje de valores faltantes para la variable de desenlace y para las variables pronósticas como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 17. Evaluación de valores faltantes de las variables independientes del modelo pronóstico de mortalidad.

Variable	Datos observados	Datos faltantes	Porcentaje de datos faltantes (%)
Edad_previa	2.343	0	0
Diabetes	2.343	0	0
Enf_coronaria	2.343	0	0
ICC	2.343	0	0
VolUrinRes	2.296	47	2,01
Charlson_Index	2.099	244	10,41
Transf_imc	2.304	39	1,66
Peso	2.304	39	1,66

Calcio	2.260	83	3,54
Fosforo	2.338	5	0,21
Hemoglobina	2.340	3	0,13
Albúmina	2.284	59	2,52
Glicemia	2.158	185	7,90
peso_t	2.304	39	0,17

Se detectaron valores faltantes en las siguientes variables: VolUrinRes Charlson_Index transf_imc Calcio Fosforo Peso Hemoglobina Albúmina Glicemia.

Para integrar el modelo de regresión para la imputación múltiple, se realiza una matriz de correlación de Spearman con las variables candidatas al modelo y las variables sin valores faltantes presentes en la base de datos para definir cuáles podrían integrar el modelo de imputación como variables auxiliares; se identificó así a las variables: Edad_actual y TRR dado que presentan correlación entre moderada a fuerte, con algunas de las variables del modelo predictivo candidato.

Para complementar el grupo de variables auxiliares se creó una variable con la función acumulativa de peligro de Nelson y Aalen con el objetivo de optimizar la estimación en el proceso de imputación dado que el modelo pronóstico generado maneja un desenlace de tipo tiempo al evento.

Se realiza el procedimiento de imputación múltiple utilizando el método de ecuaciones concatenadas a través de un modelo de coincidencias de medias predictivas (PMM) conformado por las variables auxiliares mencionadas previamente, el desenlace de interés y las variables pronósticas que presenta la información completa, se escogió este tipo de regresión teniendo en cuenta la no normalidad de la distribución de las variables a imputar; se instauraron un total de 11 iteraciones de imputación, teniendo en cuenta que la variable con más datos faltantes presenta una proporción de información perdida del 10,41%. Para permitir la reproducibilidad del procedimiento se establece el número al azar “semilla”: 1234.

Se calculó el modelo pronóstico escogido ahora con los datos imputados para evaluar si el total de iteraciones del procedimiento de imputación fueron suficientes para obtener un adecuado manejo de los datos faltantes en las variables problema.

Se encontró un incremento relativo de la varianza (RVI) de 0,036 lo que sugiere que los datos faltantes producen un bajo efecto en la varianza de la estimación del modelo. Se aprecia una fracción de información faltante (FMI) de 0,154; teniendo en cuenta la norma general para definir el número adecuado de iteraciones para un proceso de imputación múltiple de 100 x FMI, se observa a necesidad de aumentar a 15 el total de imputaciones para asegurar la reproducibilidad del análisis de imputación múltiple.

Se procede a evaluar el ajuste de la imputación múltiple realizada a las variables con valores faltantes mediante gráficas que permiten comparar la distribución de la variable observada con las variables completadas tomando como muestra las primeras 6 iteraciones de imputación (Anexo C).

Se observa en todas las variables una distribución muy similar entre los valores observados y los valores completados posterior al proceso de imputación, demostrando un adecuado ajuste de la imputación a los datos bajo el supuesto de valor faltante por azar. Se procede a calcular el modelo pronóstico de mortalidad con los datos imputados y establecer su nivel de calibración, su nivel de discriminación y su utilidad clínica:

Tabla 18. Modelo pronóstico de mortalidad calculado con información completada mediante imputación múltiple.

Variable	coeficiente	t	Valor p	IC95%
Edad_previa	0,0243	7,38	<0,001	0,0178 – 0,0307
Diabetes	-0,1467	-1,26	0,209	-0,3755 – 0,0821
Enf_coronaria	-0,0828	-0,49	0,622	-0,4117 – 0,2461
ICC	-0,0202	-0,16	0,874	-0,2694 – 0,2289
VolUrinRes	-0,0001	-2,23	0,025	-0,0003 – -0,0001
Charlson_index	0,0743	2,73	0,007	0,0207 – 0,1278
Peso*t	0,0076	2,63	0,008	0,0019 – 0,0133
$1/\sqrt[2]{IMC}$	10,3649	3,07	0,002	3,7471 – 10,9817
Calcio	0,0183	0,33	0,738	-0,0887 – 0,1253
Fósforo	0,0181	0,51	0,612	-0,0519 – 0,0881
Hemoglobina	-0,1206	-4,77	<0,001	-0,1702 – -0,0710

Albúmina	1,0539	-16,17	<0,001	-1,1817 – -0,9262
Glicemia	0,0010	1,62	0,105	-0,0002 – 0,0022

Se mantiene un aumento relativo de la varianza estable respecto al primer proceso de imputación y se evidencia que la fracción de valores faltantes es similar al número de imputaciones.

Se procede a calcular el estadístico C de Harrell evidenciando un nivel de discriminación del 0,9416, manteniendo una capacidad de discriminación similar durante el proceso de imputación múltiple.

Posteriormente se decide evaluar la calibración del modelo pronóstico de mortalidad utilizando test de pendiente de calibración, gráficas de calibración y de razón de eventos observados : esperados, con los datos imputados.

Tabla 19. Prueba de calibración del modelo pronóstico de mortalidad con datos imputados.

Test	Chi2	Grados libertad	Valor p
Intercepto	0,07	1	0,796
Pendiente	0,17	1	0,680
Conjunto	0,23	2	0,893

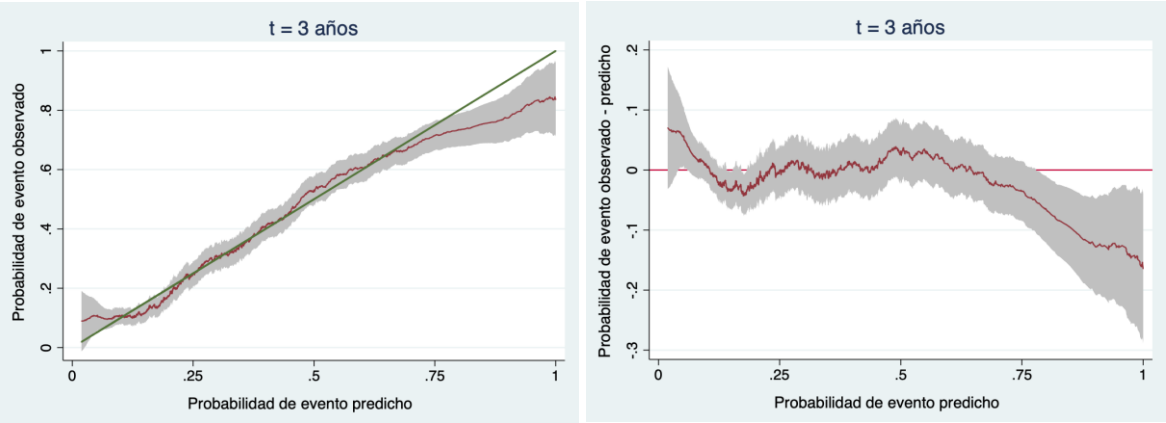


Ilustración 7. Gráficas de calibración (derecha) y de razón observados : estimados en el modelo pronóstico de mortalidad con los datos imputados.

Se evidencia un comportamiento similar calibración del modelo pronóstico de mortalidad tanto en los datos de desarrollo del modelo como en los datos completados mediante imputación múltiple. Para evaluar la utilidad clínica se calculó las curvas ROC y de análisis de decisiones con las variables imputadas

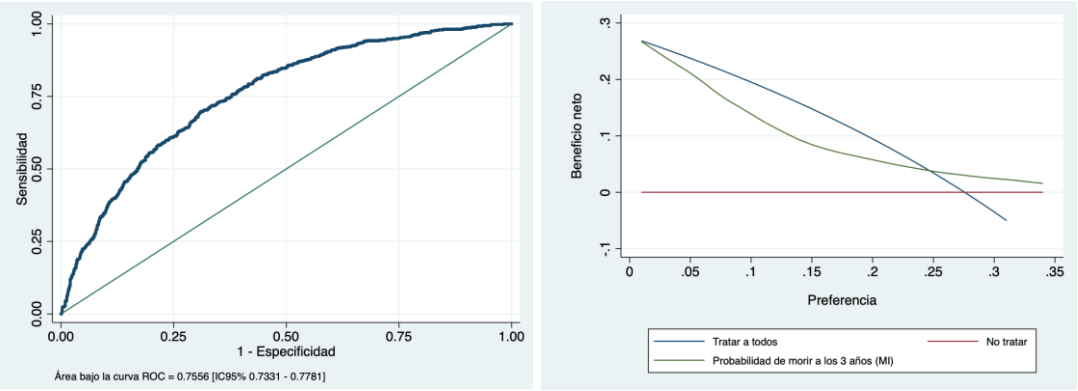


Ilustración 8. Curvas ROC (izquierda) y de análisis de toma de decisiones (derecha) del modelo predictivo de mortalidad a tres años con datos completados mediante imputación múltiple

Se observa un valor de área bajo la curva ROC de 0,7556 con intervalo de confianza del 95% entre 0,7331 y 0,7781 que se traduce en un rendimiento diagnóstico similar con respecto al hallazgo encontrado en los datos de desarrollo del modelo. Por otra parte, se observó un menor beneficio neto del modelo comparado con los eventos observados de mortalidad que tiende a ser mayor después de una probabilidad de muerte mayor o igual al 25%.

4.2.5 Validación interna

Se realizó un re-muestreo a través del método de bootstrapping a partir de los datos de la cohorte de desarrollo del modelo mediante el comando “bsample” del software Stata versión 15,0 qué como resultado, generó una nueva muestra con el mismo número de observaciones, esta fue archivada para permitir la reproducibilidad de esta etapa de análisis; posteriormente se reprodujo el modelo pronóstico propuesto para evaluar sus características en esta nueva muestra:

Tabla 20. Modelo pronóstico de mortalidad a tres años generado en la cohorte de validación interna.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa	1,0254	6,67	<0,001	1,0179 – 1,0330
Diabetes	0,8958	-0,83	0,407	0,6906 – 1,1619
Enf_coronaria	1,0669	0,39	0,693	0,7734 – 1,4717
ICC	0,8810	-0,86	0,389	0,6603 – 1,1756
VolUrinRes	0,9999	-1,49	0,136	0,9997 – 1,0000
Charlson_index	1,0685	2,26	0,024	1,0087 – 1,1319
Peso*t	1,0077	2,21	0,027	1,0009 – 1,0145
$1/\sqrt[2]{IMC}$	5.215,4	2,20	0,028	2,5393 – 1,07e^{7}
Calcio	0,9640	-0,56	0,545	0,8479 – 1,0959
Fósforo	0,9780	-0,53	0,599	0,9001 – 1,0626
Hemoglobina	0,8800	-4,29	<0,001	0,8300 – 0,9329
Albúmina	0,3646	-14,89	<0,001	0,3162 – 0,4204
Glicemia	1,0006	0,98	0,328	0,9994 – 1,0018

Se calcula el estadístico C de Harrell evidenciando un nivel de discriminación del modelo pronóstico de mortalidad en la cohorte de validación interna de 0,9447, mostrando un valor similar al obtenido con los datos originales.

Se evaluó la calibración del modelo pronóstico de mortalidad aplicado en la cohorte de validación interna obteniendo los siguientes hallazgos:

Tabla 21. Prueba de pendiente de calibración para el modelo pronóstico de mortalidad a tres años en la cohorte de validación interna.

Test	Chi2	Grados libertad	Valor p
Intercepto	0,49	1	0,456
Pendiente	0,86	1	0,354
Conjunto	1,23	2	0,542

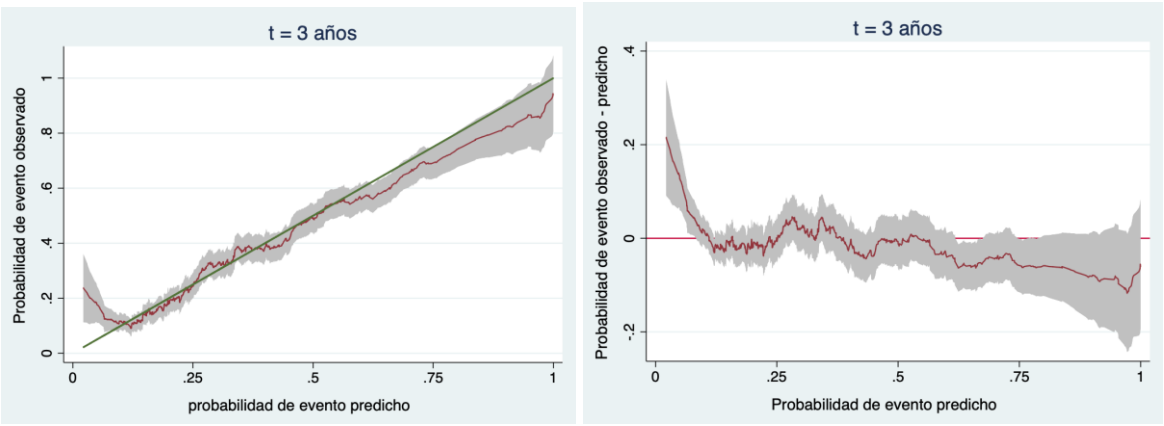


Ilustración 9. Gráficas de calibración (izquierda) y razón Observados : Esperados (derecha) del modelo pronóstico de mortalidad aplicado a la cohorte de validación interna.

Se observa una mayor calibración del modelo pronóstico a los datos de validación interna comparados con los resultados obtenidos con la cohorte de desarrollo del modelo. También se evalúa el rendimiento del modelo calculando el área bajo la curva ROC con resultado de 0,7382 [IC95% 0,7117 - 0,7647], similar al evidenciado en la cohorte de desarrollo del modelo. Finalmente se evaluó la utilidad clínica del modelo pronóstico en esta cohorte de validación a través de las curvas de análisis de decisión:

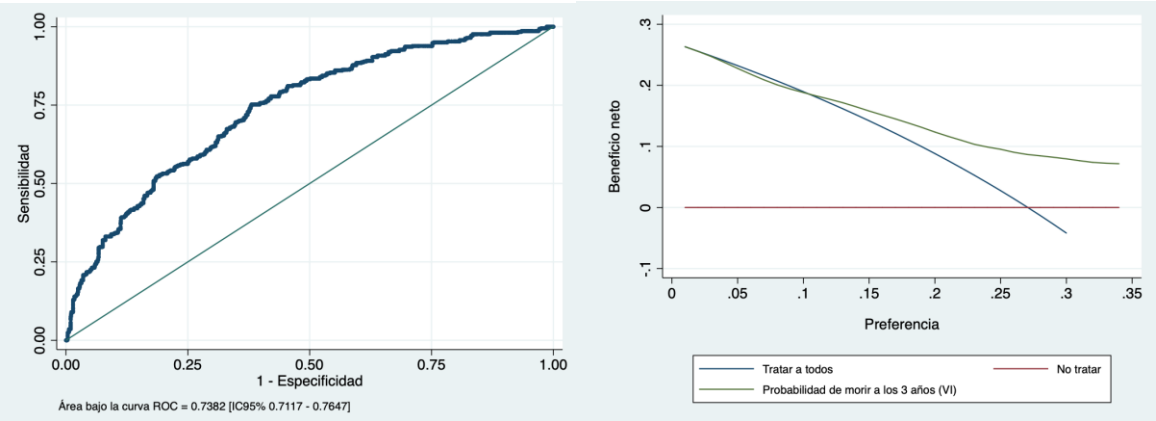


Ilustración 10. Curvas de área bajo la curva ROC y de utilidad clínica del modelo pronóstico de mortalidad aplicado en la cohorte de validación interna.

Como se pudo observar en la fase de desarrollo del modelo pronóstico, se tiene un beneficio neto del modelo con respecto a la mortalidad observada, a partir de una probabilidad de muerte igual o mayor al 11%.

4.2.6 Validación externa

Se procede a realizar la validación externa del modelo propuesto en una cohorte con diferencia temporal en el año de inicio y fin de seguimiento conformada por 3.688 registros de pacientes colombianos con falla de riñón en diálisis como terapia de reemplazo renal evaluados durante años 2015 a 2017.

La cohorte se encuentra conformada por 1.560 (42,30%) mujeres, los pacientes tienen una mediana de edad de 61,5 años (IQR= 20,9); en cuanto a la raza de los pacientes se evidencian 2.875 (78,02%) mestizos, 783 (21,25%) afroamericanos, 24 (0,65%) indígenas y un 0,08% (3 pacientes) clasificados como otras razas; todos los pacientes presentaron más de 30 días de terapia de reemplazo renal (TRR) al momento de ingresar a la cohorte. De estos sujetos, 1.718 (46,58%) utilizan diálisis peritoneal mientras que 1.970 (53,42%) se encontraban en hemodiálisis, con una mediana de edad de inicio de la TRR de 61,4 años (IQR= 20,9).

Se encontró que el 82,65% (3.048) de los pacientes tienen hipertensión arterial, el 46,15% (1 702) tienen diabetes mellitus, 6,07% (224) tiene antecedente de enfermedad coronaria, 8,84% (326) presentan insuficiencia cardiaca congestiva, 2,74% (101) tienen antecedente de cáncer, 2,09% (77) presentan enfermedad arterial periférica y solo 14 pacientes (0,38%) tiene antecedente de depresión; se evidenció en estos pacientes una mediana del índice de comorbilidad de Charlson de 3 puntos (IQR= 3 puntos); en cuanto a su función renal residual se evidenció una mediana de 500 mililitros al día (IQR= 1.100 mL). Se evidenció que 1.768 (47,94%) paciente registraron uso de estatinas mientras que solo 48 (1,30%) pacientes tuvieron suplencia de vitamina D. Se encontró una mediana de eficacia medida a través de Kt/V de 1,69 (IQR= 0,88).

En el aspecto nutricional, los pacientes presentaron una mediana de peso de 62,8 Kg (IQR= 16,5 Kg), una mediana de talla de 163 cm (IQR= 13 cm) y un índice de masa corporal de 23,67 Kg/m^2 (IQR= 5,34 Kg/m^2); se registró una mediana de circunferencia del puño de

16 cm (IQR= 2 cm); el estado nutricional de los pacientes fue clasificado mediante la escala global subjetiva (SGA) de la siguiente manera: Normal 49,6% (1.702 pacientes), sobrepeso 21,26% (730 pacientes), desnutrido 10,11% (347 pacientes), riesgo de desnutrición 9,96% (342 pacientes), obesidad 9,9% (312 pacientes).

En los hemogramas de los pacientes se registraron las siguientes características: mediana de recuento de neutrófilos de 4,2 x 10^3 cell/mm^3 (IQR = 2,55 x10^3 cell/mm^3), la mediana de recuento de linfocitos fue de 1,71 x 10^3 cell/mm^3 (IQR = 0,93 x 10^3 cell/mm^3) y la mediana del recuento plaquetario fue de 247 x 10^3 cell/mm^3 (IQR = 115 x 10^3 cell/mm^3); lo anterior evidencia una mediana de la razón de neutrófilos / linfocitos de 2,41 (IQR = 1,85) y una mediana de la razón de plaquetas / linfocitos de 141,92 (IQR = 91,95), la mediana de hemoglobina fue de 10,0 g/dL (IQR= 2,5 g/dL).

Los perfiles metabólicos de los pacientes mostraron los siguientes valores: mediana de calcio sérico de 8,54 miligramos por decilitro (mg/dL) (IQR= 0,98 mg/dL), la mediana de fósforo sérico fue de 4,46 mg/dL (IQR= 1,70 mg/dL), del nivel de parathormona fue de 188,1 picogramos por mililitro (pg/mL) (IQR= 229,3 pg/mL); el valor mediano de colesterol total fue de 164 mg/dL (IQR= 64 mg/dL), de colesterol HDL fue de 39,0 mg/dL (IQR= 16,9 mg/dL), de colesterol no-HDL fue de 122 mg/dL (IQR= 61 mg/dL), expresando una razón colesterol HDL / colesterol no-HDL de 3,14 (IQR= 2,15), se observó una mediana del nivel de triglicéridos de 146,2 mg/dL (IQR= 101,6 mg/dL); por otra parte, se evidenció un nivel mediano de glucemia de 109 mg/dL (IQR= 61,4 mg/dL), un valor mediano de ácido úrico sérico de 7,0 mg/dL (IQR= 2,56 mg/dL) y un valor de albúmina sérica de 3,74 g/dL (IQR= 0,72 g/dL). Finalmente, a nivel hepático se evidenció una mediana del nivel AST de 17,5 U/L (IQR = 10,3 U/L), del nivel de ALT de 14,9 U/L (IQR = 11,7 U/L), bilirrubinas totales de 0,14 mg/dL (IQR= 0,12 mg/dL) y una mediana del nivel de PCR de 6,4 mg/dL (IQR= 19,28 mg/dL).

Se observó un total de 948 (25,7%) pacientes fallecidos durante el periodo de seguimiento, se registraron 463 (48,84%) muertes de origen cardiovascular, 248 (26,16%) muertes de causa infecciosa, 55 (5,8%) muertes por cáncer, 38 (3,8%) muertes por causas respiratorias, 15 (1,58%) muertes por causas metabólicas y en 131 (13,82%) pacientes se registraron otras causas de muerte.

La cohorte cuenta con una mediana de seguimiento de 1,85 años, un tiempo de seguimiento acumulado de 6.574,19 años evidenciando una tasa de incidencia de mortalidad de 144,2 casos por 1.000 personas - año [IC95%: 135,3 – 153,7 casos por 1.000 personas – año].

Se realiza el cálculo de modelo pronóstico de mortalidad en la cohorte de validación externa evidenciando los siguientes coeficientes:

Tabla 22. Modelo pronóstico de mortalidad a tres años aplicado en la cohorte de validación externa.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa	1,0294	9,21	<0,001	1,0230 – 1,0358
Diabetes	1,1656	1,47	0,142	0,9497 – 1,4305
Enf_coronaria	1,3325	2,23	0,026	1,0352 – 1,7151
ICC	1,2925	2,34	0,019	1,0427 – 1,6021
VolUrinRes	0,9997	-4,22	<0,001	0,9996 – 0,9999
Charlson_index	1,0379	1,58	0,114	0,9911 – 1,0870
Peso*t	1,0040	1,54	0,124	0,9989 – 1,0091
$1/\sqrt[2]{IMC}$	10,189	0,79	0,428	0,0328 – 3162,63
Calcio	1,0589	1,29	0,195	0,9710 – 1,1547
Fósforo	1,0139	0,46	0,645	0,9560 – 1,0753
Hemoglobina	0,8967	-5,00	<0,001	0,8592 – 0,9359
Albúmina	0,3594	-17,54	<0,001	0,3206 – 0,4029
Glicemia	1,0003	0,69	0,490	0,9994 – 1,0012

Se evalúa la discriminación del modelo pronóstico propuesto en esta cohorte a través del estadístico C de Harrell evidenciando un valor del 0,9463; este resultado fue similar al obtenido con los datos originales y con la cohorte de validación interna.

Se procede a evaluar la calibración del modelo pronóstico de mortalidad a tres años en la cohorte de validación externa:

Tabla 23. Prueba conjunta de calibración para el modelo pronóstico de mortalidad aplicado a la cohorte de validación externa.

Test	Chi2	Grados libertad	Valor p
Intercepto	0,36	1	0,549
Pendiente	3,03	1	0,082
Conjunto	3,39	2	0,184

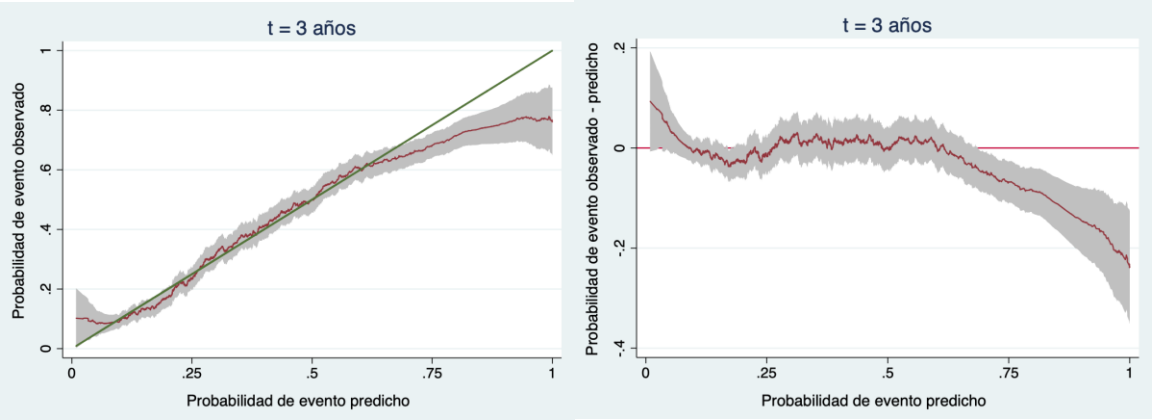


Ilustración 11. Gráficas de calibración (izquierda) y de razón observados : estimados (derecha) del modelo pronóstico de mortalidad en la cohorte de validación externa.

Se evidencia un adecuado comportamiento en el estadístico conjunto de calibración pero con una disminución de su capacidad de calibración con una probabilidad de desenlace del 70% aproximadamente, ligeramente menor a la obtenida con los datos con los que se desarrolló el modelo pronóstico propuesto.

Finalmente se considera evaluar el rendimiento diagnóstico del modelo aplicado en la cohorte de validación externa a través del área bajo la curva ROC y su utilidad clínica mediante la curva de análisis de decisiones:

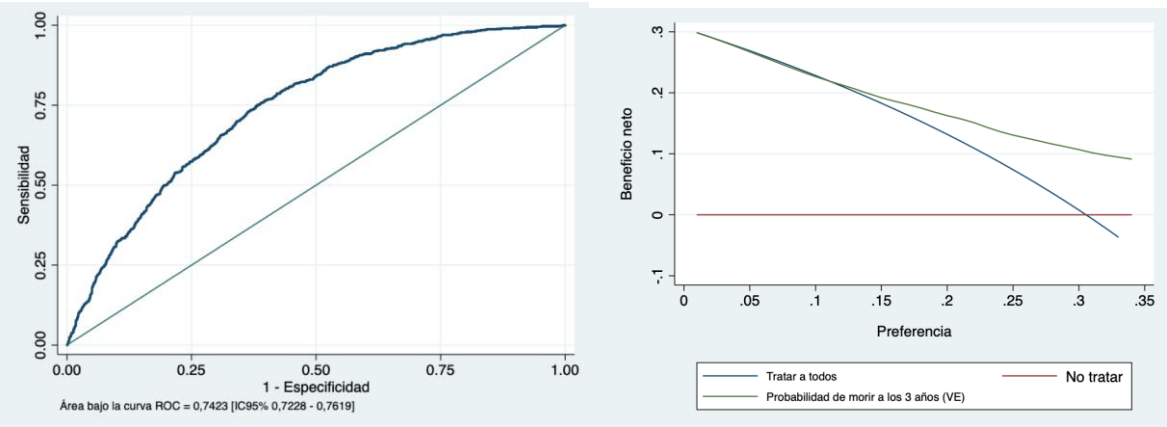


Ilustración 12. Curvas del área bajo la curva ROC (izquierda) y de análisis de toma de desiciones (derecha) del modelo de mortalidad a tres años aplicado en la cohorte de validación externa.

Se obtiene un área bajo la curva de 0,7423 [IC95%: 0,7228 – 0,7619], que demuestra un rendimiento moderado, similar al evidenciado en la validación interna en los datos originales y en el análisis de sensibilidad con imputación múltiple; en cuanto a la utilidad clínica se evidenció un beneficio neto del modelo pronóstico con tendencia a ser mayor a partir de una probabilidad mayor o igual al 13,5% de desarrollar el desenlace comparado con la mortalidad observada en esta cohorte.

4.3 Modelo predictivo de hospitalización.

4.3.1 Descripción de la cohorte de desarrollo

Se recibe una base de datos con un total de 2.819 registros de sujetos con hospitalizaciones manejadas como eventos recurrentes durante el periodo de seguimiento, estos sujetos fueron reclutados en la cohorte de seguimiento durante el año 2014. Fueron seguidos durante 12 meses.

Los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 10,52 meses; aportando un tiempo total de seguimiento de 18.725,121 meses representando una tasa de incidencia de hospitalización de 38,88 casos por cada 1000 pacientes-año [IC 95% 36,15 – 41,81 casos por 1000 pacientes-año].

La cohorte de creación de modelo está conformada por pacientes con una mediana de edad de 62,1 años (IQR: 21,6 años) de los cuales 42,36% mujeres, la distribución de razas fue: 86,33% mestizos, 12,71% afroamericanos y 0,96% indígenas. El 57,96% estaban en manejo de terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. El 81,94% de los pacientes tenían antecedente de hipertensión arterial, el 47,18% tuvieron antecedente de diabetes, 7,34% presentaron enfermedad coronaria, 11,35% insuficiencia cardiaca congestiva, 3,16% tienen antecedente de cáncer, 3,87% enfermedad arterial periférica, el 0,43% tuvieron antecedente de depresión. Se observó una mediana del índice de Charlson de 3 puntos (IQR: 3 puntos).

Se observó en la cohorte el uso de estatinas en el 50,12% de los pacientes y el uso de vitamina D 0,46%.

Según la escala global subjetiva, se evidenció que el 51% de los pacientes presentaron un estado nutricional normal, el 20,87% presentó sobrepeso, 9,85% tuvieron riesgo de desnutrición, el 9,27% tuvo obesidad y el 9,01% fueron catalogados como desnutridos. Se observó una mediana de peso de 62,3 Kg (IQR: 17,7 Kg), talla 162 cm (IQR: 13 cm), índice de masa corporal de 23,7 Kg/m2 (IQR: 5,45 Kg/m2) y circunferencia del puño de 16 cm (IQR: 2 cm).

A nivel de paraclínicos se observó en el hemograma una mediana de hemoglobina de 10,1 g/dL (IQR: 2,5 g/dL), valor mediano de: neutrófilos 4.250 células/mm3 (IQR: 2.540 células/mm3), linfocitos 1.660 células/mm3 (IQR: 995 células/mm3) y plaquetas 243.000 células/mm3 (IQR: 111.000 células/mm3). Se evidencia una mediana de la razón neutrófilos / linfocitos de 2,50 (IQR: 1,94) y una relación plaquetas / linfocitos de 147,03 (IQR: 90,8).

A nivel de perfil hepático se observaron las siguientes medianas de valores: bilirrubina 0,14 mg/dL (IQR: 0,11 mg/dL), fosfatasa alcalina 109,15 U/L (IQR: 70 U/L), AST 17,3 U/L (IQR: 10,5 U/L), ALT 15,3 U/L (IQR: 11,5 U/L) y albúmina 3,77 g/dL (IQR: 0,76 g/dL).

A nivel metabólico se observan los siguientes valores medianos: calcio 8,5 mg/dL (IQR: 1,02 mg/dL), fósforo 4,39 mg/dL (IQR: 1,63 mg/dL), iPTH 198,2 pg/mL (IQR: 232,4 pg/mL),

Glicemia 109,6 mg/dL (IQR: 60 mg/dL), ácido úrico 7,4 mg/dL (IQR: 2,64 mg/dL), proteína C reactiva 11,2 mg/dL (IQR: 18,1 mg/dL), colesterol total 166 mg/dL (IQR: 66 mg/dL), colesterol HDL 40,0 mg/dL (IQR: 16,9 mg/dL), colesterol no HDL 124,8 mg/dL (IQR: 64,8 mg/dL), razón colesterol no HDL / HDL 3,14 (IQR: 2,24) y triglicéridos 149 mg/dL (IQR: 106 mg/dL).

En los pacientes en hemodiálisis se observó una mediana del valor de KtV de 1,37 (IQR: 0,39) y en los pacientes con diálisis peritoneal un valor de KtV de 2,27 (IQR: 1,01). Se evidencio una mediana de volumen urinario residual al ingreso del seguimiento de 350 cc / 24 horas (IQR: 1.050 cc / 24 horas).

Se registraron un total de 963 eventos de hospitalización durante el seguimiento con una mediana de estancia hospitalaria de 7 días (IQR: 8 días).

4.3.2 Desarrollo del modelo

A continuación, se evalúa el comportamiento de las variables seleccionadas por el panel de expertos entre los registros que indican la existencia de hospitalización y aquellos que no presentan este evento para detectar diferencias estadísticamente significativas entre estos subgrupos:

Tabla 24. Análisis bivariado de las variables candidatas al modelo de hospitalización.

Variable	Hospitalización: Si n=963	Hospitalización: No n=1.856	Valor p
Edad, Mediana (IQR)	63,7 (21,3)	61,3 (21,9)	<0,001[a]
Sexo (mujeres), N (%)	412 (42,8)	782 (42,1)	0,741[b]
Peso, Mediana (IQR)	62,0 (17,9)	62,5 (17,1)	0,453[a]
índice de masa corporal, Mediana (IQR)	23,6 (5,55)	23,7 (5,41)	0,968[a]
Escala Global Subjetiva, N (%): Desnutrido Normal Obesidad Riesgo de desnutrición Sobrepeso	 96 (10,1) 480 (50,5) 94 (9,88) 105 (11,0) 176 (18,5)	 152 (8,44) 923 (51,3) 161 (8,94) 166 (9,22) 398 (22,1)	0,074[b]
Tipo de terapia de reemplazo renal, N (%): Hemodiálisis Diálisis peritoneal	 584 (60,6) 379 (39,4)	 1 050 (56,6) 806 (43,3)	0,038[b]

índice de Charlson, Mediana (IQR)	3 (3)	3 (3)	<0,001[a]
Diabetes mellitus, N (%)	509 (52,9)	821 (44,2)	<0,001[b]
Enfermedad coronaria, N (%)	97 (10,1)	110 (5,93)	<0,001[b]
Insuficiencia Cardiaca Congestiva, N (%)	123 (12,8)	197 (10,6)	0,087[b]
Enfermedad Arterial Periférica, N (%)	51 (5,30)	58 (3,12)	0,005[b]
Cáncer, N (%)	38 (3,95)	51 (2,75)	0,084[b]
Hipertensión arterial, N (%)	792 (82,2)	1 518 (81,8)	0,766[b]
Depresión, N (%)	6 (0,62)	6 (0,32)	0,246[b]
Volumen urinario residual, Mediana (IQR)	280 (1.000)	400 (1.100)	0,005[a]
Kt/V, Mediana (IQR)	1,57 (0,82)	1,64 (0,88)	0,007[a]
Hemoglobina, Mediana (IQR)	9,9 (2,7)	10,2 (2,4)	<0,001[a]
Albúmina, Mediana (IQR)	3,66 (0,86)	3,82 (0,69)	<0,001[a]
Glucemia, Mediana (IQR)	114 (64)	107,5 (58)	0,005[a]
Fósforo, Mediana (IQR)	4,38 (1,63)	4,39 (1,64)	0,909[a]
RIC: rango intercuartílico, a: test de Mann-Whitney, b: test chi2			

Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en las variables: edad, tipo de terapia de reemplazo renal, índice de Charlson, antecedente de diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, volumen urinario residual, Kt/V, hemoglobina, albúmina y glucemia. Estas variables serán utilizadas para la creación del modelo pronóstico.

Se realizó un análisis de colinealidad con las variables elegidas para el modelo pronóstico, se genera una matriz de correlación de Spearman (Anexo D). Se observa una alta correlación en la variable Kt/V total y TRR, el índice de charlson y diabetes, también se evidencia una correlación moderada entre las variables: volumen urinario residual y TRR, índice de charlson y glucemia, diabetes y glucemia.

Se evaluó el factor de inflación de la varianza (VIF) y la prueba de tolerancia para detectar la posible colinealidad en las variables con la correlación descrita:

Tabla 25. Evaluación de colinealidad de las variables candidatas para el modelo pronóstico de hospitalización

Variable	VIF	Tolerancia
Edad_previa	1,22	0,8187
TRR	1,89	0,5287

Charlson_index	1,92	0,5220
Diabetes	1.93	0,5179
Enf_coronaria	1,10	0,9127
Enf_arterialperif	1,04	0,9644
VolUrinRes	1,18	0,8441
KTV_total	1,79	0,5571
Hemoglobina	1,17	0,8548
Albúmina	1,16	0,8647
Glicemia	1,28	0,7804
VIF promedio	1,43	

Se observa un factor de inflación de la varianza promedio menor a 10 tanto en la evaluación general como en la evaluación por cada variable; lo que también se refleja en un valor alto de tolerancia, motivo por el cual se concluye que no existe colinealidad entre las variables aún con las correlaciones encontradas, motivo por el cual se decide utilizar todas las variables candidatas para el modelamiento predictivo. Se genera el modelo de regresión de Cox para el desenlace de hospitalización con las variables candidatas:

Tabla 26. Modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa	0,9950	-1,66	0,096	0,9892 – 1,0009
TRR (hemodiálisis)	1,3879	2,77	0,006	1,1010 – 1,7495
Charlson_index	1,0514	1,93	0,054	0,9992 – 1,1063
Diabetes	0,9296	-0,65	0,515	0,7462 – 1,1579
Enf_coronaria	1,3264	1,92	0,055	0,9938 – 1,7703
Enf_arterialperif	1,0707	0,33	0,744	0,7108 – 1,6127
VolUrinRes	0,9999	-0,54	0,589	0,9998 – 1,0001
KTV_total	0,9876	-0,18	0,860	0,8599 – 1,1344
Hemoglobina	0,9351	-2,64	0,008	0,8896 – 0,9828
Albúmina	0,6151	-6,96	<0,001	0,5364 – 0,7054
Glicemia	1,0003	0,52	0,605	0,9992 – 1,0014

Se evaluó la presencia de valores extremos influyentes que puedan sesgar la estimación del modelo mediante la evaluación de medidas dfbeta de las variables:

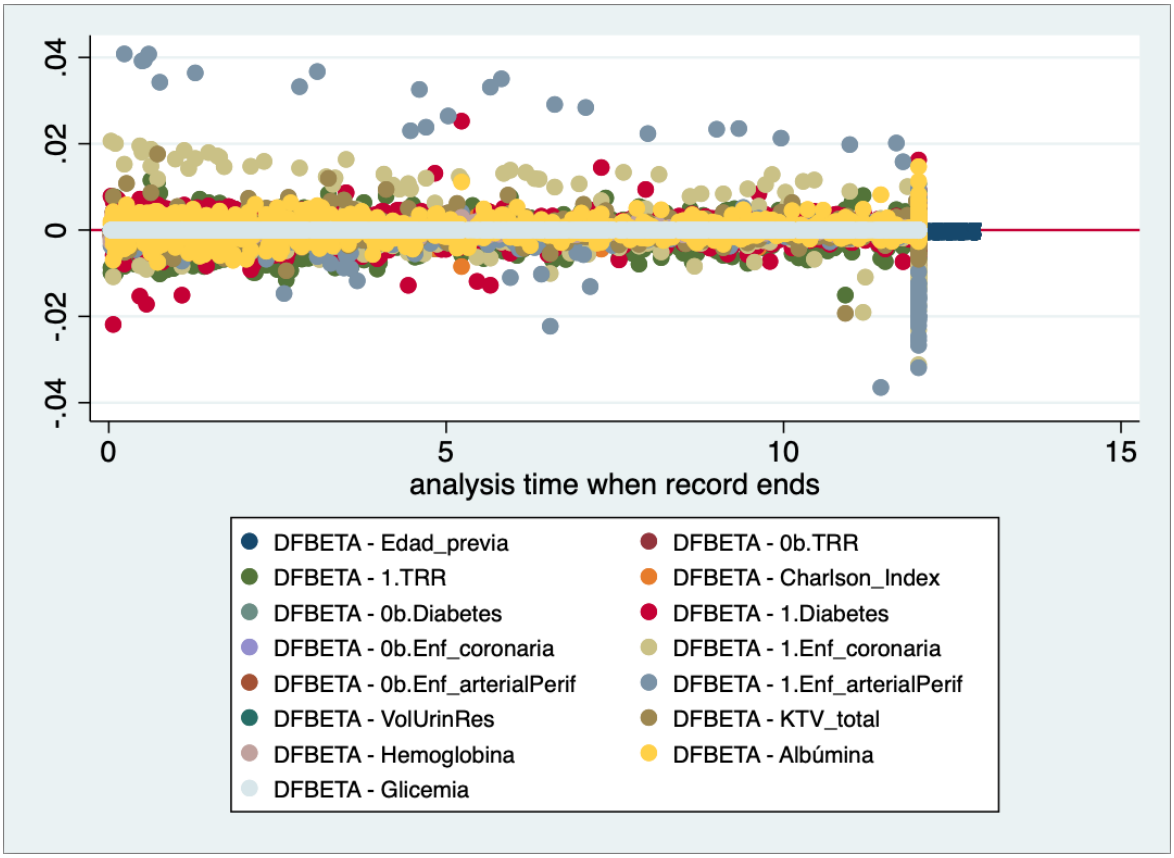


Ilustración 13. Evaluación de valores extremos en las variables predictoras del pronóstico de hospitalización

Se observan valores extremos de los residuales de las variables “Diabetes” y “Enfermedad_arterialPerif”, se reconocen entonces que las observaciones con estos valores extremos son: 868, 13, 221, 2.394, 591, 4.222, 997, 2.036, 655, 796, 3.342, 434, 2.156, 5.145, 1.410, 3.987, 3.354, 4.103, 4.513, 1.024, 4.746, 1.558, 1.233, 658, 4.814, 4.359, 3.198, 2.901 y 2.962.

Se generó el modelo de regresión omitiendo las observaciones con valores extremos para evaluar su influencia en los coeficientes de regresión y su significación estadística (Anexo D)

Se observa la influencia de las observaciones 434, 1.558, 2.394 y 2.962 en la variable “Charlson_index” y se ve influencia de los valores 1.024 y 2.901 en la variable “Enf_coronaria”. Se evaluó estas observaciones para verificar que no haya errores de digitación; no se observaron valores anómalos o mal digitados en las variables de estas observaciones, se realizó la evaluación de la mejor transformación de las variables mencionadas para estabilizar sus coeficientes

```
. ladder Charlson_Index

Transformation         formula               chi2(2)       P(chi2)
-----------------------------------------------------------------
cubic                  Charls~x^3                 .            .
square                 Charls~x^2                 .            .
identity               Charls~x                   .        0.000
square root            sqrt(Charls~x)             .        0.000
log                    log(Charls~x)              .            .
1/(square root)        1/sqrt(Charls~x)           .            .
inverse                1/Charls~x                 .            .
1/square               1/(Charls~x^2)             .            .
1/cubic                1/(Charls~x^3)             .            .
```

```
. ladder Enf_coronaria

Transformation         formula               chi2(2)       P(chi2)
-----------------------------------------------------------------
cubic                  Enf_co~a^3                 .            .
square                 Enf_co~a^2                 .            .
identity               Enf_co~a                   .            .
square root            sqrt(Enf_co~a)             .            .
log                    log(Enf_co~a)              .            .
1/(square root)        1/sqrt(Enf_co~a)           .            .
inverse                1/Enf_co~a                 .            .
1/square               1/(Enf_co~a^2)             .            .
1/cubic                1/(Enf_co~a^3)             .            .
```

Ilustración 14. Evaluación de transformación de las variables influenciadas por valores extremos en el modelo pronóstico de hospitalización.

No se observa una transformación que sea adecuada para estabilizar ninguna de las variables, motivo por el cual se considera prescindir de ambas variables en la regresión

para evitar sesgos en el desempeño del modelo, se genera el modelo ajustado para su evaluación:

Tabla 27. Modelo pronóstico de hospitalización ajustado.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa	0,9964	-1,32	0,188	0,9913 – 1,0017
TRR (hemodiálisis)	1,4122	3,05	0,002	1,1309 – 1,7636
Diabetes	0,9973	-0,03	0,976	0,8331 – 1,1937
Enf_arterialperif	1,0694	0,33	0,743	0,7162 – 1,5968
VolUrinRes	0,9999	-0,66	0,508	0,9998 – 1,0001
KTV_total	0,9718	-0,42	0,673	0,8508 – 1,1099
Hemoglobina	0,9374	-2,67	0,008	0,8939 – 0,9830
Albúmina	0,5855	-8,14	<0,001	0,5147 – 0,6661
Glicemia	1,0003	0,69	0,489	0,9993 – 1,0015

Se procede a evaluar el principio de proporcionalidad en las variables elegidas para este modelo:

Tabla 28. Evaluación del supuesto de proporcionalidad de las variables pronósticos de hospitalización.

Variable	Chi2	Valor p
Edad_previa	3,60	0,058
TRR (hemodiálisis)	1,51	0,219
Diabetes	6,79	0,009
Enf_arterialperif	1,04	0,309
VolUrinRes	0,17	0,678
KTV_total	2,44	0,118
Hemoglobina	1,39	0,238
Albúmina	2,16	0,142
Glicemia	0,15	0,701

Se observa que las variables “Edad_previa” y “Diabetes” incumplen el supuesto de proporcionalidad, sin embargo, se revisó el hallazgo por métodos gráficos (Anexo D) posterior al cual se confirmó la falta de cumplimiento del supuesto de proporcionalidad de las dos variables, por lo anterior se consideró el uso de estas variables en un modelo de Cox extendido como variables tiempo dependientes:

Tabla 29. Modelo pronóstico de mortalidad con variables tiempo dependientes

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa*t	0,9991	-1,98	0,048	0,9982 – 0,9999
TRR (hemodiálisis)	1,4171	0,23	0,821	0,7021 – 1,5617
Diabetes*t	1,0298	1,99	0,046	1,0005 – 1,0601
Enf_arterialperif	1,0472	0,23	0,821	0,7021 – 1,5617
VolUrinRes	0,9999	-0,74	0,459	0,9998 – 1,0001
KTV_total	0,9762	-0,35	0,723	0,8547 – 1,1150
Hemoglobina	0,9343	-2,81	0,005	0,8911 – 0,9797
Albúmina	0,5940	-8,04	<0,001	0,5232 – 0,6744
Glicemia	1,0001	0,12	0,907	0,9990 – 1,0011

Se considera evaluar la bondad de ajuste del modelo con variables tiempo dependiente comparad con el modelo ajustado sin las variables influidas por valores extremos a través de la prueba de probabilidad logarítmica (LL) así como mediante la comparación de los criterios de información de Akaike (AIC) y Bayesiano (BIC):

Tabla 30. Evaluación de bondad de ajuste comparando el modelo ajustado y el modelo con variables tiempo dependiente para el pronóstico de hospitalización.

Modelo	LL(modelo)	AIC	BIC
Edad previa y diabetes tiempo - dependentes	-4.438,482	8.894,963	8.945,134
Modelo modificado sin variables con valores influyentes	-4.440,824	8.899,648	8.949,819

Se observó una mejor bondad de ajuste en el modelo con variables tiempo dependientes lo cual justificó su selección como modelo pronóstico a utilizar. Teniendo en cuenta la importancia de establecer modelos estadísticos parsimoniosos de ejecutó un

procedimiento de selección de variables hacia atrás y hacia adelante para evaluar un modelo con menor cantidad de variables que pudiera ser candidato a ser el modelo pronóstico de hospitalización. El procedimiento sugirió la evaluación del siguiente modelo pronóstico:

Tabla 31. Modelo pronóstico de hospitalización parsimonioso.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad previa*t	0,9991	-2,00	0,046	0,9982 – 0,9999
TRR (hemodiálisis)	1,4856	4,45	<0,001	1,2477 – 1,7688
Diabetes*t	1,0304	2,13	0,033	1,0024 – 1,0592
Hemoglobina	0,9314	-2,99	0,003	0,8889 – 0,9759
Albúmina	0,5914	-8,15	<0,001	0,5212 – 0,6711

Se evaluó la bondad de ajuste del modelo parsimonioso comparado con el modelo con variables tiempo dependientes seleccionado previamente:

Tabla 32. Evaluación de bondad de ajuste del modelo parsimonioso comparado con el modelo con variables tiempo dependientes para el pronóstico de hospitalización.

Modelo	LL(modelo)	AIC	BIC
Edad previa y diabetes tiempo - dependentes	-4.438,482	8.894,963	8.945,134
Modelo parsimonioso	-5.175,44	10.360,88	10.389,54

Se encontró una mejor bondad de ajuste en el modelo con variables tiempo-dependientes comparado con el modelo parsimonioso, motivo por el cual se continua con la evaluación del modelo con variables tiempo-dependientes dado que es el que mejor se ajusta a los datos.

4.3.3 Discriminación, calibración y utilidad clínica del modelo de Hospitalización

Se evaluó la capacidad de discriminación del modelo pronóstico de hospitalización escogido a través del estadístico C de Harrell que arrojó un valor de 0,8962 lo que sugiere una buena capacidad de discriminación del modelo.

Posteriormente se evaluó la calibración del modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses mediante la prueba conjunta de calibración y a través de las gráficas de calibración y de razón de observados : esperados:

Tabla 33. Prueba de calibración del modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses.

Test	Chi2	Grados libertad	Valor p
Intercepto	0,10	1	0,755
Pendiente	0,01	1	0,922
Conjunto	0,11	2	0,948

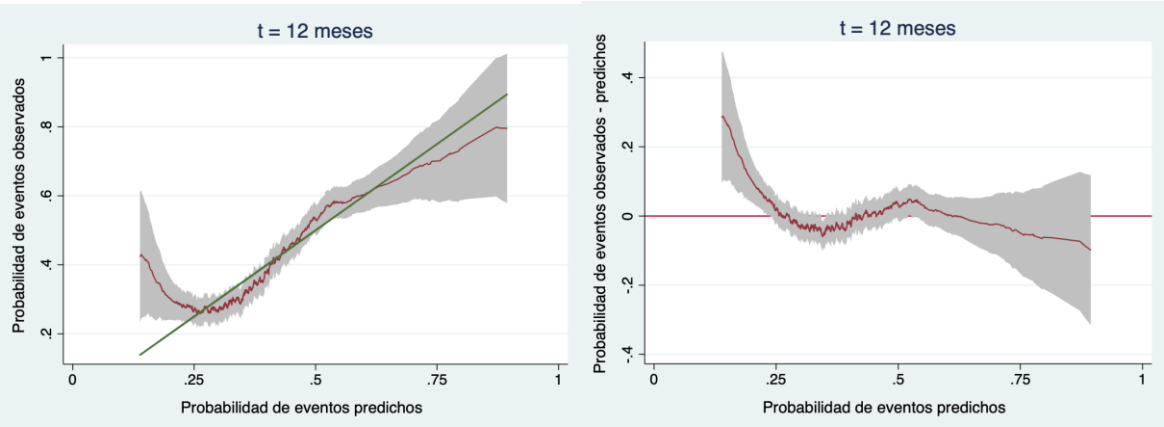


Ilustración 15. Gráficas de calibración (izquierda) y de razón observados : esperados del modelo pronóstico de hospitalización.

La prueba de calibración sugiere una adecuada calibración del modelo pronóstico, sin embargo, llama la atención en las gráficas que a partir de una probabilidad del 0,25 del desenlace se observa una buena calibración del modelo aun cuando la prueba de intercepto es adecuada.

Se realizó la evaluación del rendimiento diagnóstico a través de la valoración del área bajo la curva ROC y de la utilidad clínica del modelo mediante la curva de análisis de decisiones:

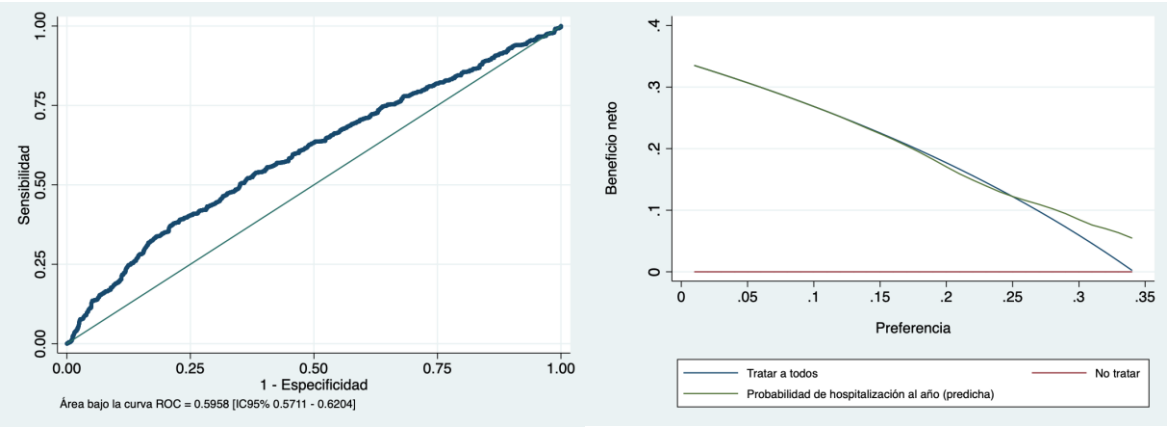


Ilustración 16. Curvas ROC (izquierda) y de análisis de decisiones (derecha) del modelo pronóstico de hospitalización.

Se calculó un área bajo la curva ROC de 0,5958 [IC95% 0,5711 – 0,6204] lo que sugiere un bajo rendimiento diagnóstico del modelo para el pronóstico de hospitalización a 12 meses. Por otra parte, se evidenció que el modelo genera un beneficio neto similar a la probabilidad de hospitalización observada que tiene a ser mayor que los eventos observados a partir del 25% de probabilidad de ocurrencia del evento.

4.3.4 Análisis de sensibilidad:

Para poder evaluar el impacto de los valores faltantes en las variables escogidas Se procede a realizar un proceso e imputación múltiple para manejar los datos faltantes en las variables de interés para la generación del modelo.

Se decide evaluar el porcentaje de valores faltantes en cada una de las variables incluyendo las variables creadas tiempo-dependientes:

Tabla 34. Valores faltantes de las variables pronósticas del modelo de hospitalización.

Variable	Datos observados	Datos faltantes	Porcentaje de datos faltantes
TRR	2.819	0	0,00%
Enf_arterialPerif	2.819	0	0,00%
VolUrinRes	2.765	54	1,92%
KTV_total	2.639	180	6,39%
Hemoglobina	2.816	3	0,12%

Albúmina	2.745	74	2,63%
Glicemia	2.600	219	7,77%
Edad_previa_t	2.339	480	17,03%
Diabetes_t	2.339	480	17,03%

Se evidencia que las variables compuestas “Edad_previa_t” y “Diabetes_t” el mayor porcentaje de valores faltantes, sin embargo, también se evidencia valores faltantes en cinco variables utilizadas para la creación del modelo predictivo de hospitalización. Se evalúan las variables elegidas por el panel de expertos para determinar variables auxiliares para utilizarlas en el proceso de imputación (Anexo D).

Se observa que la variable índice de Charlson puede ser utilizada como variable auxiliar y adicional a las variables mismas del modelo de regresión de Cox planteado, para realizar la imputación. Se procede a realizar el proceso de imputación múltiple teniendo en cuenta la necesidad de 17 iteraciones teniendo en cuenta el mayor porcentaje de datos faltantes, por la distribución de las variables, se utilizó un modelo de ecuaciones concatenadas basadas en un modelo de coincidencia de medias predictivas con un valor semilla (1234) para poder hacer reproducible esta imputación, después del proceso de imputación se genera el modelo escogido en la cohorte ahora con datos imputados mediante imputación múltiple:

Tabla 35. Modelo pronóstico de hospitalización en la cohorte con datos imputados.

Variable	Coeficientes	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa*t	-0,0005	-1,24	0,213	-0,0013 – 0,0003
TRR (hemodiálisis)	0,2652	2,51	0,012	0,0577 – 0,4728
Diabetes*t	0,0291	2,10	0,035	0,0020 – 0,0561
Enf_arterialperif	0,0727	0,39	0,697	-0,2933 – 0,4388
VolUrinRes	-0,0001	-0,90	0,369	-0,0002 – 0,0001
KTV_total	-0,0393	-0,59	0,557	-0,1703 – 0,0918
Hemoglobina	-0,0857	-3,83	<0,001	-0,1296 – -0,0419
Albúmina	-0,5143	-8,54	<0,001	-0,6322 – -0,3963
Glicemia	0,0002	0,49	0,622	-0,0008 – 0,0013

Se evidencia un incremento relativo de la varianza (RVI) de 0,010 lo que sugiere que los datos faltantes producen un bajo efecto en la varianza de la estimación del modelo; adicionalmente se evidencia una fracción de información faltante (FMI) de 0,043 lo que sugiere que las iteraciones utilizadas previamente son suficientes para asegurar la reproducibilidad del proceso de imputación múltiple realizado.

Se compararon las distribuciones de las variables completadas con las variables originales para evaluar el ajuste de la distribución de la imputación a estas (Anexo D). Se encontró una distribución similar entre los valores observados en la base de datos y los valores completados a través de imputación múltiple, lo que sugiere un adecuado procedimiento
Se procede a evaluar las características de discriminación, calibración, rendimiento diagnóstico y utilidad clínica del modelo pronóstico propuesto:

Se inicia evaluando la discriminación a través del estadístico de Harrell, el cual produce un valor de 0,8940, evidenciando un valor similar al análisis de la base de datos de creación con valores faltantes.

Se evalúa la calibración del modelo pronóstico de hospitalización a un año propuesto mediante la prueba de calibración conjunta y las curvas de calibración y de la razón observados : estimados:

Tabla 36. Prueba de calibración para el modelo pronóstico de hospitalización aplicado a la cohorte de creación con datos imputados.

Test	Chi2	Grados libertad	Valor p
Intercepto	0,06	1	0,802
Pendiente	0,07	1	0,792
Conjunto	0,13	2	0,936

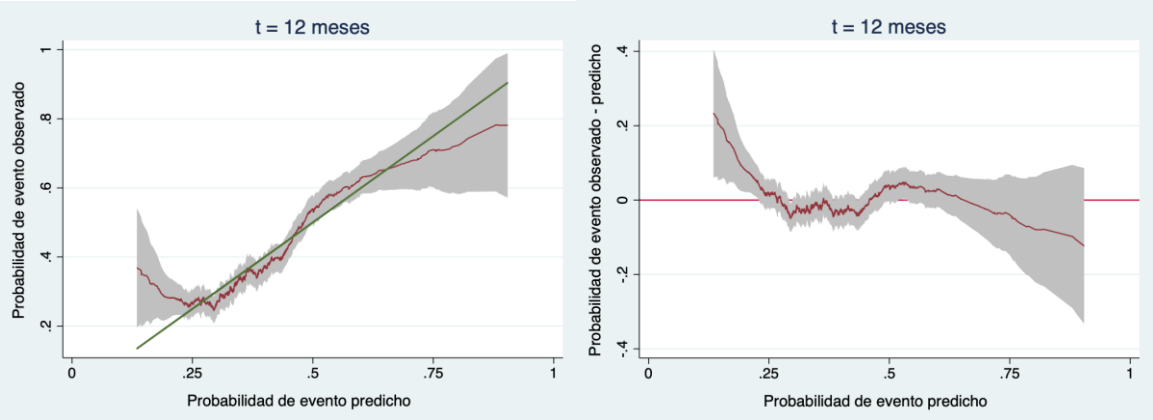


Ilustración 17. Curvas de calibración (izquierda) y de la razón observados : estimados (izquierda) del modelo pronóstico de hospitalización en la cohorte de creación con datos imputados.

Teniendo estas pruebas, se observa una adecuada calibración del modelo de hospitalización a 12 meses; llama la atención en las gráficas el inicio de una adecuada calibración a partir de una probabilidad de 0,25 de ocurrencia del evento hospitalización. Se continua con la evaluación de modelo ahora determinando su rendimiento diagnóstico a través de la curva del área bajo la curva ROC y su utilidad clínica mediante la curva de análisis de decisiones:

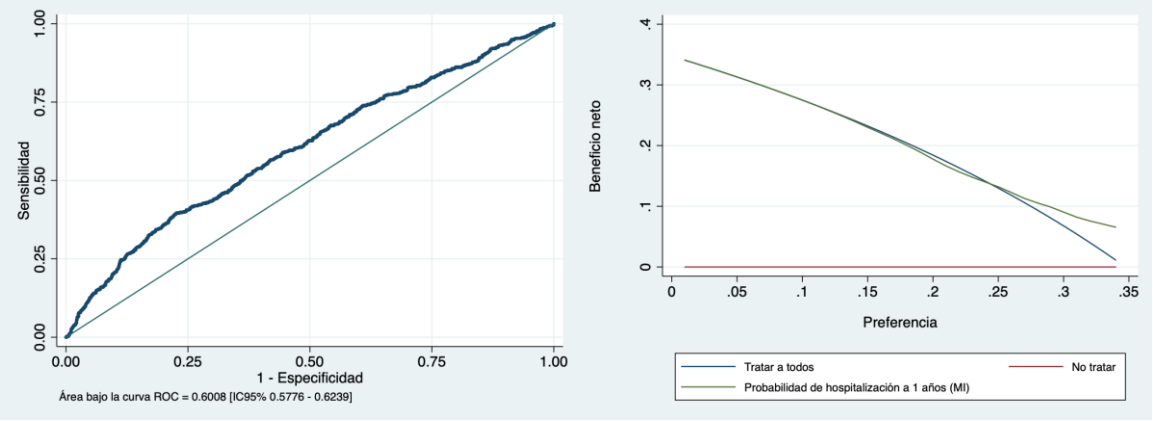


Ilustración 18. Curvas del área bajo la curva ROC (izquierda) y análisis de decisiones (derecha) del modelo pronóstico de hospitalización en la cohorte de creación con datos imputados.

Se observa un leve rendimiento diagnóstico dado un cálculo de área bajo la curva ROC de 0,6008 [IC95% 0,5776 – 0,6239] que es similar al evidenciado en los datos originales. En

cuanto a su utilidad clínica, se evidencia un beneficio neto del modelo pronóstico que tiende a ser mayor respecto a las hospitalizaciones observadas cuando la probabilidad de hospitalización es igual o mayor al 24% aproximadamente.

4.3.5 Validación interna

Se realizó el proceso de validación interna para corroborar los hallazgos evidenciados en la cohorte de creación del modelo pronóstico; se generó un re-muestreo mediante bootstrapping utilizando la función “bsample” del programa Stata versión 15,0. Para permitir la reproducibilidad de este proceso se resguardó la nueva base de datos generada, se procede a generar el modelo pronóstico propuesto en la nueva cohorte generada:

Tabla 37. Modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses aplicado en la cohorte de validación interna.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa*t	0,9992	-1,88	0,060	0,9983 – 1,0000
TRR (hemodiálisis)	1,6220	4,26	<0,001	1,2981 – 2,0267
Diabetes*t	1,0334	2,22	0,026	1,0039 – 1,0639
Enf_arterialperif	0,5168	-2,62	0,009	0,3155 – 0,8466
VolUrinRes	1,0000	0,63	0,529	0,9999 – 1,0001
KTV_total	0,9372	-0,98	0,329	0,8227 – 1,0676
Hemoglobina	0,9118	-3,71	<0,001	0,8684 – 0,9574
Albúmina	0,5900	-8,18	<0,001	0,5200 – 0,6695
Glicemia	1,0005	0,86	0,391	0,9994 – 1,0016

Se evalúa la capacidad del discriminación del modelo pronóstico de hospitalización en la cohorte de validación interna mediante el estadístico C de Harrell con resultado de 0,8959 la cual es similar a la observada en la cohorte de creación del modelo .

Se continua con la evaluación de la calibración del modelo en la cohorte generada por re-muestreo a través de la prueba de calibración y las gráficas de calibración y de la razón de observados : estimados:

Tabla 38. Prueba de calibración para el modelo pronóstico de hospitalización aplicado en la cohorte de validación interna.

Test	Chi2	Grados libertad	Valor p
Intercepto	0,03	1	0,868
Pendiente	0,48	1	0,490
Conjunto	0,51	2	0,776

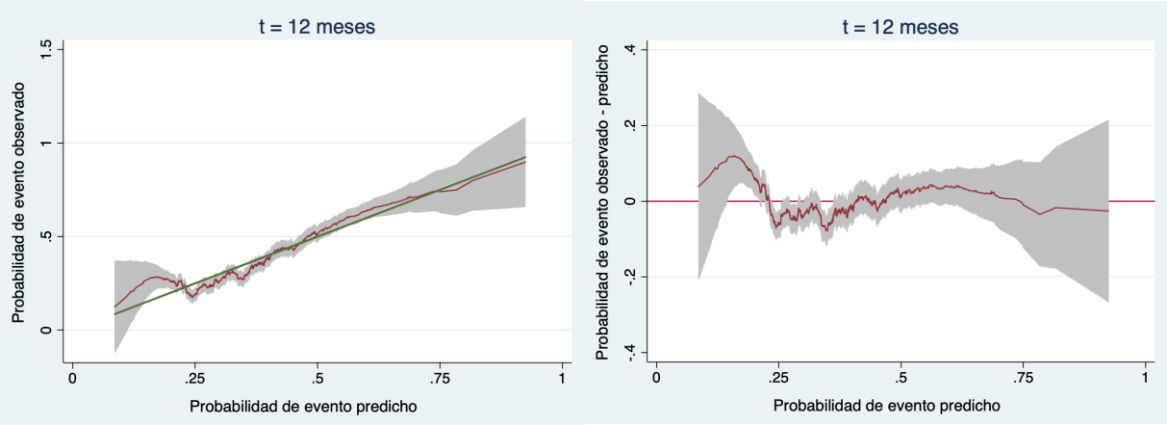


Ilustración 19. Graficas de calibración (izquierda) y de razón observados : estimados (derecha) del modelo pronóstico de hospitalización aplicado en la cohorte de validación interna.

Se observó una mejor calibración del modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses al ser aplicado en la cohorte de validación interna comparado con la calibración demostrada en la cohorte de creación.

Finalmente se evalúa el rendimiento diagnóstico del modelo aplicado en la cohorte de validación interna mediante la medición del área bajo la curva ROC, adicionalmente se evalúa la utilidad clínica de este a través de la curva de toma de decisiones:

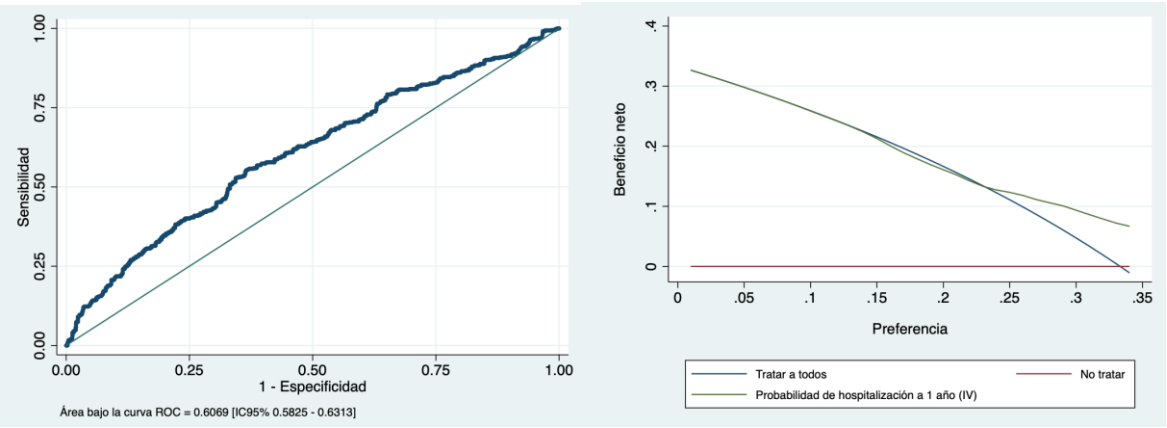


Ilustración 20. Curvas de área bajo la curva ROC (izquierda) y de análisis de curva de decisiones (derecha) del modelo pronóstico de hospitalización aplicado en la cohorte de validación interna.

Se evidencia un rendimiento diagnóstico similar en el área bajo la curva ROC (0,6060 [IC95% 0,5825 – 0,6313]) con respecto a lo evidenciado en la cohorte de creación del modelo. Se observa un beneficio neto del modelo aplicado a la cohorte de validación externa comparado con el riesgo de hospitalización observada, que tiende a ser cuando el riesgo de hospitalización es mayor o igual al 24%, hallazgo muy similar al evidenciado en la cohorte de creación del modelo.

4.3.6 Validación externa

Se utiliza para la validación externa una cohorte de 4.054 registros de pacientes quienes iniciaron seguimiento desde el 2015 al 2017. Se realizó el análisis descriptivo de este grupo de pacientes observados:

Los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 9,06 meses; aportando un tiempo total de seguimiento de 30.704,672 meses representando una tasa de incidencia de hospitalización de 41 casos por cada 1000 pacientes-año [IC 95% 38,8 – 43,3 casos por 1.000 pacientes-año].

La cohorte de creación de modelo está conformada por pacientes con una mediana de edad de 61,0 años (IQR: 20,6 años) de los cuales 43,62 % mujeres, la distribución de razas fue: 78,40 % mestizos, 20,83 % afroamericanos, 0,70% indígenas y 0,07 % de los

pacientes clasificados en otras razas. El 55,08 % estaban en manejo de terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. El 82,73 % de los pacientes tenían antecedente de hipertensión arterial, el 48,02% tuvieron antecedente de diabetes, 6,89 % presentaron enfermedad coronaria, 9,46 % insuficiencia cardiaca congestiva, 3,02 % tienen antecedente de cáncer, 2,28 % enfermedad arterial periférica, el 0,51% tuvieron antecedente de depresión. Se observó una mediana del índice de Charlson de 3 puntos (IQR: 3 puntos).

Se observó en la cohorte el uso de estatinas en el 49,0 % de los pacientes y el uso de vitamina D 1,3 %.

Según la escala global subjetiva, se evidenció que el 48,95 % de los pacientes presentaron un estado nutricional normal, el 21,49 % presentó sobrepeso, 10,36% tuvieron desnutrición, 10,22 % tuvieron riesgo de desnutrición y el 8,98% tuvo obesidad. Se observó una mediana de peso de 62,8 Kg (IQR: 16,6 Kg), talla 162 cm (IQR: 12 cm), índice de masa corporal de 23,8 Kg/m2 (IQR: 5,38 Kg/m2) y circunferencia del puño de 16 cm (IQR: 2 cm).

A nivel de paraclínicos se observó en el hemograma una mediana de hemoglobina de 9,9 g/dL (IQR: 2,5 g/dL), valor mediano de: neutrófilos 4.210 células/mm3 (IQR: 2.630 células/mm3), linfocitos 1.690 células/mm3 (IQR: 950 células/mm3) y plaquetas 249.000 células/mm3 (IQR: 119.000 células/mm3). Se evidencia una mediana de la razón neutrófilos / linfocitos de 2,47 (IQR: 1,91) y una relación plaquetas / linfocitos de 144,53 (IQR: 94,35).

A nivel de perfil hepático se observaron las siguientes medianas de valores: bilirrubina 0,14 mg/dL (IQR: 0,11 mg/dL), fosfatasa alcalina 106 U/L (IQR: 63 U/L), AST 17,6 U/L (IQR: 10,4 U/L), ALT 15 U/L (IQR: 11,7 U/L) y albúmina 3,7 g/dL (IQR: 0,77 g/dL).

A nivel metabólico se observan los siguientes valores medianos: calcio 8,5 mg/dL (IQR: 1,0 mg/dL), fósforo 4,44 mg/dL (IQR: 1,71 mg/dL), iPTH 185,4 pg/mL (IQR: 225,7 pg/mL), Glicemia 110 mg/dL (IQR: 65,5 mg/dL), ácido úrico 7,0 mg/dL (IQR: 2,34 mg/dL), proteína C reactiva 12 mg/dL (IQR: 18 mg/dL), colesterol total 164 mg/dL (IQR: 65,8 mg/dL), colesterol HDL 39,0 mg/dL (IQR: 16,6 mg/dL), colesterol no HDL 123 mg/dL (IQR: 62,4

mg/dL), razón colesterol no HDL / HDL 3,16 (IQR: 2,2) y triglicéridos 148 mg/dL (IQR: 102 mg/dL).

En los pacientes en hemodiálisis se observó una mediana del valor de KtV de 1,4 (IQR: 0,41) y en los pacientes con diálisis peritoneal un valor de KtV de 2,24 (IQR: 1,05). Se evidencio una mediana de volumen urinario residual al ingreso del seguimiento de 470 cc / 24 horas (IQR: 1.050 cc / 24 horas).

Se registraron un total de 2.028 eventos de hospitalización durante el seguimiento con una mediana de estancia hospitalaria de 7 días (IQR: 10 días). Se procede a generar el modelo seleccionado en esta cohorte de pacientes:

Tabla 39. Modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses aplicado en la cohorte de validación externa.

Variable	HR	Z	Valor p	IC95%
Edad_previa*t	0,9998	-0,44	0,663	0,9990 – 1,0006
TRR (hemodiálisis)	1,2660	2,75	0,006	1,0702 – 1,4976
Diabetes*t	1,0260	1,99	0,046	1,0004 – 1,0522
Enf_arterialperif	1,1948	0,94	0,350	0,8228 – 1,7349
VolUrinRes	0,9999	-2,21	0,027	0,9998 – 0,9999
KTV_total	0,9406	-1,18	0,238	0,8496 – 1,0413
Hemoglobina	0,8949	-5,87	<0,001	0,8624 – 0,9287
Albúmina	0,5629	-10,99	<0,001	0,5081 – 0,6236
Glicemia	1,0003	0,84	0,403	0,9995 – 1,0012

Se inicia la evaluación del modelo determinando su capacidad de discriminación al aplicarse en la cohorte de validación externa, se utiliza el test C de Harrell obteniendo un resultado de 0,9089, ligeramente mayor al valor obtenido en la cohorte de creación del modelo.

Se evaluó la calibración del modelo mediante las pruebas conjuntas de calibración y las gráficas de calibración y de razón observados : esperados:

Tabla 40. Prueba de calibración del modelo pronóstico de hospitalización aplicado a la cohorte de validación externa.

Test	Chi2	Grados libertad	Valor p
Intercepto	1,29	1	0,256
Pendiente	2,71	1	0,100
Conjunto	4,00	2	0,135

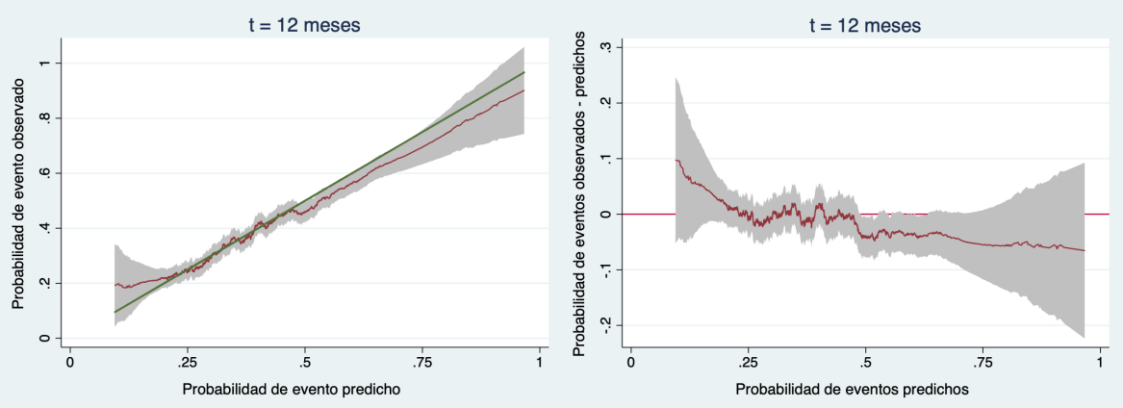


Ilustración 21. Curvas de calibración (izquierda) y de razón observados : esperados (derecha) de modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses aplicado en la cohorte de validación externa.

Se observa una adecuada calibración del modelo inclusive con mejoría en la concordancia de las gráficas de calibración y de razón observados : esperados con respecto a los hallazgos encontrados en la cohorte de creación del modelo. Se realizó la evaluación del rendimiento diagnóstico mediante la revisión del área bajo la curva ROC y de su utilidad clínica mediante la curva de toma de decisiones:

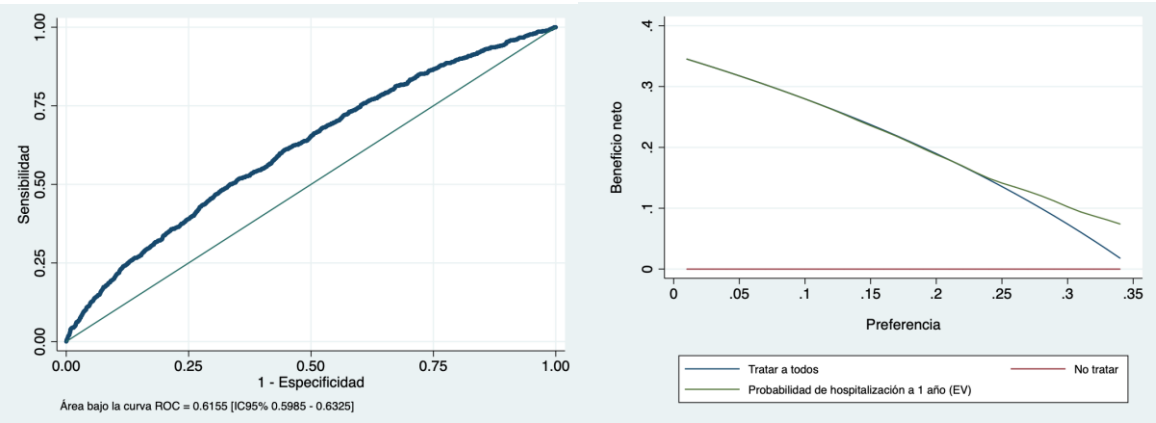


Ilustración 22. Curvas ROC (izquierda) y de análisis de decisiones (derecha) para el modelo pronóstico de hospitalización a 12 meses aplicado en la cohorte de validación externa.

El modelo pronóstico mantiene un rendimiento diagnóstico leve durante el proceso de validación externa con un valor del área bajo la curva de 0,6155 [IC95%: 0,5985 – 0,6325] que fue similar a la evidenciada en el proceso de validación interna y en la cohorte de creación del modelo. Se observa un beneficio neto similar al obtenido en el proceso de generación del modelo, con un mayor beneficio con respecto a las hospitalizaciones observadas cuando se tiene una probabilidad del evento mayor o igual al 25%.

5. Discusión y conclusiones

5.1 Discusión

La enfermedad crónica del riñón y la enfermedad renal crónica avanzada representan a nivel global y local una causa importante de mortalidad y morbilidad en los pacientes afectados por esta patología generando grandes costos a los sistemas de salud y afectando la calidad de vida de los pacientes (12,15).

Teniendo en cuenta esto y apoyado en la gran cantidad de factores de riesgo descritos en los pacientes con enfermedad renal crónica que se han asociado a la presentación de muerte u hospitalización, se considera de alta relevancia desarrollar herramientas con datos locales que permitan pronosticar el riesgo de estos desenlaces desfavorables con miras a ayudar al equipo de salud a orientar el tipo de tratamiento, la intensidad de este, la intensidad del seguimiento y los grupos interdisciplinarios necesarios para el manejo, de manera individualizada y con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad en los pacientes.

Los modelos propuestos se ensamblaron con datos de pacientes colombianos obtenidos en el ámbito de consulta externa dado que se busca con ellos pronosticar la ocurrencia de hospitalización o muerte, lo que permitirá ajustar el manejo que debe recibir el paciente o en su defecto facilitará enfocar el manejo ambulatorio de éste hacia mejorar su calidad de vida.

Se consideró escoger aquellas variables que se utilizan en un escenario cotidiano y, por ende, que son relevantes para la atención habitual de los pacientes permitiendo la implementación de estos modelos pronósticos por parte del equipo multidisciplinario de las unidades de nefrología en su quehacer diario. Por eso la selección de las variables se soportó con la opinión de expertos en el área, quienes con su conocimiento y experiencia

escogieron factores pronóstico que presentan una asociación comprobada con los desenlaces y que se utilizan en la práctica clínica en el contexto colombiano (22,40,41).

En la literatura se observan distintos intentos de generar herramientas que cumplan esta función pronóstica a través modelos estadísticos que son aplicables en distintos momentos de la historia natural de la enfermedad del riñón (por ejemplo: en la etapa 4 o 5 prediálisis de la enfermedad crónica del riñón), en distintos grupos etarios (como en los adultos mayores), distintos escenarios de atención de estos pacientes (como la atención en Unidad de Cuidados Intensivos u hospitalización general), con distintas comorbilidades (como el infarto agudo de miocardio o la inmunosupresión farmacológica) o con una terapia de reemplazo renal específica (hemodiálisis o diálisis peritoneal) (42–48).

Sin embargo, esa caracterización especifica de las poblaciones objetivo puede dificultar la implementación de los modelos en otros contextos geográficos o grupos de pacientes que puedan beneficiarse de estas herramientas. Por esta razón en este trabajo se utilizaron criterios de elegibilidad más amplios y tal vez no tan restrictivos, que permitieran a las muestras seleccionadas tener el mayor parecido posible a los pacientes de la vida real.

Llama la atención que en los artículos consultados se evidencian tamaños de muestra pequeños; Yuan y colaboradores reportan una cohorte retrospectiva de 133 pacientes, Wang y colaboradores reportaron una cohorte, también retrospectiva, de 204 pacientes y Sharifi y colaboradores ensamblaron una cohorte de 308 pacientes para desarrollar su modelo pronóstico. Estos tamaños de muestra podrían afectar la capacidad de discriminación de los modelos y generar un sobre – optimismo en las estimaciones de calibración y discriminación de los mismos (27,42,45,48,49).

Es por esta razón que se realizó un cálculo de tamaño de muestra tanto para la cohorte de desarrollo como la cohorte de validación externa para modelos pronósticos teniendo en cuenta el método propuesto por Riley y colaboradores que tiene en cuenta características a priori como el factor de constricción de los coeficientes a utilizar, el número de variables predictoras a evaluar y el valor deseado de las pruebas de discriminación (28,29,50).

Siguiendo este cálculo, en este trabajo se obtuvo una muestra de 2.343 pacientes para el desarrollo del modelo pronóstico de mortalidad a tres años, de 3.688 pacientes para la

cohorte de validación externa de este modelo, una muestra de 2.819 registros para el modelo pronóstico de hospitalización a un año y 4.054 registros para la cohorte de validación externa de este último desenlace. Tran y colaboradores calcularon un tamaño de muestra para validación externa de un modelo pronóstico generado con aprendizaje automatizado condicionado (regresiones en red bayesianas) para mortalidad a dos años utilizando la metodología previamente descrita, obteniendo un total de 1.153 pacientes para esa cohorte de validación externa (51).

Para el desarrollo de los modelos pronósticos de hospitalización y de mortalidad se tuvo en cuenta un método riguroso de verificación de colinealidad, de valores influyentes y del supuesto de proporcionalidad dado que se utilizaron regresiones de riesgo proporcional de Cox extendido para su creación; se abogó por la selección de los modelos con mejor bondad de ajuste y se abordó el manejo de datos faltantes a través de imputación múltiple con el uso de regresiones de medias predictivas emparejadas a través de ecuaciones concatenadas para generar un análisis de sensibilidad que permitiera corroborar que estos valores faltantes no influyeran en las características de los modelos creados (27).

Se observaron diferentes maneras de abordar los datos faltantes en los modelos pronósticos para mortalidad en pacientes con enfermedad crónica del riñón o enfermedad renal crónica avanzada encontrados en la literatura: En trabajos como el de Santos y colaboradores consideraron realizar el análisis mediante la metodología de casos completos (con la cual se utiliza la información disponible sin manejar los datos faltantes) dado que sólo la variable de índice de masa corporal fue reportada con información faltante; algo similar reportó Yang y colaboradores quienes establecieron que si la presencia de datos faltantes en una observación era menor al 5% no se generaba ningún proceso de imputación, sin embargo, indicaron la eliminación de aquellas observaciones que presentarán una proporción de datos faltantes mayor al 10%, esto puede sesgar los coeficientes de regresión y por ende las características estadísticas del modelo desarrollado (27,43,48).

En otros trabajos se reportó el manejo de datos faltantes con procedimientos de imputación múltiple a través de una regresión de medias predictivas emparejadas, similar a como se realizó el análisis de sensibilidad de este trabajo; también se reporta el manejo de datos

faltantes a través de programas de imputación en los modelos generados a través de aprendizaje condicionado de inteligencia artificial (44,46).

Teniendo en cuenta la literatura actual, se realizó un procedimiento de validación interna de los modelos a través de la creación de una cohorte sintética mediante re-muestreo por *bootstrapping,* lo que evitó pérdida de poder estadístico de la muestra y evitó que se sesgará la validación de los modelos pronósticos (27,34).

En la literatura se evidencia el uso de distintas estrategias de validación interna: algunos trabajos realizados por Okubo y colaboradores, Sharifi y colaboradores y Dung y colaboradores utilizaron la validación cruzada para realizar la validación interna de sus modelos predictivos; aunque es una metodología aceptada, no es despreciable que ésta puede generar problemas de estimación de las pruebas de calibración, discriminación y rendimiento de los modelos al ser efectuada en pequeños tamaños de muestra como lo demostró Fan y colaboradores al comparar la validación cruzada con el método de re-muestreo por *bootstrapping* (34,42,44,47,52).

Por otro lado, Santos y colaboradores, Chen y colaboradores y Fu y colaboradores reportaron el uso de *bootstrapping* para el re-muestreo de sus cohortes de desarrollo del modelo para la evaluación de la validación interna de sus modelos pronósticos de mortalidad; teniendo en cuenta los tamaños de muestra pequeños evidenciados se considera que esta es la mejor forma de establecer la cohorte de validación interna dada la consistencia y la menor probabilidad de resultados sesgados que genera este método en diferentes tamaños de muestra en comparación con la validación cruzada (45,46,52).

El uso de datos retrospectivos para la creación de las cohortes de elaboración de los modelos y de validación externa permitió asegurar un tamaño de muestra óptimo para ambos procesos y asegurar la diferencia temporal requerida para que pudiese ejecutarse adecuadamente la validación externa de los modelos.

Sin embargo, utilizar datos retrospectivos generó la limitación de no poder evaluar la influencia de algunos factores pronósticos que fueron sugeridos por los expertos debido a que no se contaba con esa información en los datos que se utilizaron para la creación de las cohortes; otra consecuencia detectada fue la imposibilidad de evaluar los cambios que

pudieron ocurrir en las variables predictoras durante los periodos de seguimiento que se generaron por la recurrencia del evento de hospitalización, esto pudo afectar el rendimiento diagnóstico y la utilidad clínica del modelo pronóstico de hospitalización desarrollado.

Aún con las limitaciones mencionadas, se generó un modelo pronóstico de mortalidad a tres años con una regresión de riesgo proporcional de Cox extendida utilizando las siguientes variables: Edad previa al inicio de diálisis, antecedente de diabetes mellitus, antecedente de enfermedad coronaria, antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva, volumen urinario residual, índice de Charlson, (peso x tiempo), $1/\sqrt{\text{índice de masa corporal}}$, calcio sérico, fósforo sérico, hemoglobina, albúmina sérica y glicemia.

Este modelo pronóstico de mortalidad a tres años presenta un rendimiento diagnóstico moderado (Área bajo la curva ROC [AUC-ROC]: 0,7454 [IC95% 0,7199 – 0,7709]), un beneficio neto superior a la mortalidad observada a partir de un umbral de probabilidad del 12%, una buena discriminación (índice-C: 0,9404) y una buena calibración (Chi2=0,87, df=2, p=0,649).

Estos hallazgos fueron concordantes en los procesos de validación interna: índice-C: 0,9447; Calibración: Chi2=1,23, df=2, p=0,542; AUC-ROC: 0,7382 [IC95% 0,7117-0,7647]; beneficio neto desde un umbral de probabilidad: 11%; y se obtuvo estimaciones similares con la cohorte de validación externa: índice-C: 0,9463; Calibración: Chi2=3,39, df=2, p=0,184; AUC-ROC: 0,7423 [IC95%: 0,7228–0,7619]; beneficio neto desde un umbral de probabilidad: 13,5%.

Santos y colaboradores desarrollaron un modelo pronóstico de mortalidad a seis meses a partir de una regresión logística en 421 pacientes adultos mayores que iniciaban terapia de reemplazo renal (diálisis o hemodiálisis) con cinco variables predictoras a saber: edad mayor de 57 años, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular con hemiplejia, tiempo de seguimiento por nefrología antes del inicio de diálisis estratificado en menos o tres meses o mayor o igual a tres meses y albúmina sérica también estratificada según rangos de relevancia para los autores, estimando una AUC-ROC de 0,793 [IC95% 0,73-0,86], concordante en el proceso de validación interna (AUC-ROC de 0,791 [IC95% 0,73-0,85]) (43).

Tran y colaboradores utilizaron el aprendizaje automatizado por inteligencia artificial en 527 pacientes con enfermedad crónica del riñón para crear y evaluar varios modelos pronóstico de mortalidad a dos años, destacando un modelo generado por redes bayesianas con siete variables: edad, uso de agentes estimulantes de eritropoyesis, historia cardiovascular, estado tabáquico, niveles de 25-hidroxi-vitamina D, niveles de parathormona y niveles de ferritina; que demostró un AUC-ROC de 0,76 [± 0,06] con un mayor valor de esta estimación en la cohorte de validación interna realizada a través de validación cruzada llegando a un valor de AUC-ROC de 0,81 [±0,03] (44,51)

Llama la atención que en los trabajos revisados no se reporta información acerca de la calibración de los modelos lo que genera incertidumbre de la capacidad de estimación (riesgo de sobre-estimación o de sub-estimación) de estos modelos pronósticos dado que esta puede estar afectada por la prevalencia del evento en la cohorte y por una pobre calibración entre los eventos estimados por el instrumento y los eventos observados en la cohorte de desarrollo del modelo (53).

En este trabajo se generó un modelo pronóstico de hospitalización a un año con una regresión de riesgo proporcional de Cox extendida para eventos recurrentes con las siguientes variables: Tipo de terapia de reemplazo renal, Enfermedad arterial periférica, volumen urinario residual, Kt/V total, hemoglobina, albúmina sérica, glicemia, (antecedente de diabetes x tiempo) y (edad previa al inicio de diálisis x tiempo).

Este modelo pronóstico de hospitalización a un año presenta un rendimiento diagnóstico bajo (AUC-ROC: 0,6008 [IC95% 0,5776 – 0,6239]), un beneficio neto superior a la hospitalización observada a partir de un umbral de probabilidad del 25%, una buena discriminación (índice-C: 0,8962) y una adecuada calibración (Chi2=0,11, df=2, p=0,948).

Este hallazgo fue concordante en los procesos de validación interna: índice-C: 0,8959; Calibración: Chi2=0,51, df=2, p=0,776; AUC-ROC: 0,6060 [IC95% 0,5825–0,6313] y beneficio neto desde un umbral de probabilidad: 24%. Se observaron estimaciones similares en la cohorte de validación externa: índice-C: 0,9089; Calibración: Chi2=4,00, df=2, p=0,135; AUC-ROC: 0,6155 [IC95%: 0,5985–0,6325] y beneficio neto desde un umbral de probabilidad: 25%.

En la literatura en estado del arte a cinco años consultada no se encontraron reportes sobre el desarrollo de modelos enfocados a pronosticar el riesgo de hospitalización en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada; esto brinda la oportunidad de generar investigación hacia este desenlace que genera una gran comorbilidad en los pacientes y a su vez, desencadena un mayor riesgo de mortalidad en ellos, tal como se ha demostrado en pacientes con ERCa e infarto agudo de miocardio, pacientes con ERCa hospitalizados por falla cardiaca en unidad de cuidados intensivos y en pacientes con enfermedad del riñón e inmunosupresión hospitalizados por infecciones (45,46,48).

5.2 Conclusiones

Se crea un modelo pronóstico de mortalidad a tres años en pacientes colombianos con enfermedad renal crónica avanzada en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal) con una regresión de riesgo proporcional de Cox extendida que muestra un rendimiento diagnóstico moderado, buena calibración, buena discriminación y una utilidad clínica cuando se tiene un umbral de probabilidad del 12%, con hallazgos congruentes en los procesos de validación interna y externa y resultados similares a los evidenciados en la literatura científica.

También se desarrolló un modelo pronóstico de hospitalización a un año en pacientes de la misma población descrita con una regresión de riesgo proporcional de Cox extendida para eventos recurrentes que presenta un rendimiento diagnóstico leve, una buena calibración, una buena discriminación y una utilidad clínica después de un umbral de probabilidad del 25% cuyas estimaciones son congruentes durante las validaciones interna y externa del modelo pronóstico.

Dado que las cohortes ensambladas para el estudio se originaron en datos retrospectivos, no se pudo evaluar algunas de las variables propuestas durante el panel de expertos ni tampoco evaluar algunos cambios de las variables durante los periodos de seguimiento ocurridos entre los eventos de hospitalización de los pacientes, ambos aspectos pudieron ser relevantes para el mejor rendimiento diagnóstico de los modelos pronósticos generados. Esto sugiere la necesidad de diseñar y generar cohortes prospectivas

específicas para el estudio de estos desenlaces en la población con enfermedad crónica del riñón y enfermedad renal crónica avanzada.

Se resalta la oportunidad de continuar profundizando en la investigación de factores de riesgo que se asocien a la hospitalización de estos pacientes para poder mejorar el modelo pronóstico generado o proponer nuevas herramientas que permitan pronosticar dicho desenlace en estos sujetos.

Se propone utilizar otros métodos de regresión multivariable que tenga en cuenta otras causas que afecten el seguimiento de los sujetos en las cohortes y que pueda influir en la medición de los desenlaces de interés, como es el caso del modelo de regresión estadísticos descrito por Fine y Gray que se basa en la función de incidencia acumulada lo que permite adicionar la observación de los riesgos competitivos al desenlace de interés o también sugerir métodos de aprendizaje automatizado con inteligencia artificial como los evidenciados en la literatura científica para el desarrollo de estas herramientas pronósticas.

A. Anexo: Formato de primera sesión individual para el panel de expertos:

A continuación, encontrará una serie de factores pronósticos relevantes en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal; por favor, según su experiencia, califique marcando con una X si está de acuerdo o en desacuerdo en cuanto a la utilidad de los mismos para predecir el riesgo de hospitalización y/o el riesgo de mortalidad en este tipo de pacientes:

Variable	Desenlace	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
Edad al inicio de la terapia de reemplazo renal	Mortalidad				
	Hospitalización				
Sexo	Mortalidad				
	Hospitalización				
Raza	Mortalidad				
	Hospitalización				
Volumen Urinario Residual Inicial	Mortalidad				
	Hospitalización				
Tipo de terapia de reemplazo renal	Mortalidad				
	Hospitalización				
Antecedente de hipertensión arterial	Mortalidad				
	Hospitalización				

Antecedente de diabetes mellitus	Mortalidad				
	Hospitalización				
Antecedente de enfermedad coronaria	Mortalidad				
	Hospitalización				
Antecedente de falla cardiaca	Mortalidad				
	Hospitalización				
Antecedente de accidente cerebrovascular	Mortalidad				
	Hospitalización				
Causa de la Enfermedad renal	Mortalidad				
	Hospitalización				
Antecedente de cáncer	Mortalidad				
	Hospitalización				
Antecedente de Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica	Mortalidad				
	Hospitalización				
Antecedente de depresión	Mortalidad				
	Hospitalización				
Uso de estatinas	Mortalidad				
	Hospitalización				
Escala de Charlson	Mortalidad				
	Hospitalización				
Uso de Vitamina D	Mortalidad				
	Hospitalización				
Peso	Mortalidad				
	Hospitalización				
Talla	Mortalidad				
	Hospitalización				

Índice de Masa Corporal	Mortalidad				
	Hospitalización				
Incremento de masa corporal grasa en un año	Mortalidad				
	Hospitalización				
Circunferencia de la cintura	Mortalidad				
	Hospitalización				
Circunferencia del abdomen	Mortalidad				
	Hospitalización				
Circunferencia promedio del brazo	Mortalidad				
	Hospitalización				
Porcentaje de grasa corporal	Mortalidad				
	Hospitalización				
Valoración global subjetiva	Mortalidad				
	Hospitalización				
Valor de calcio sérico	Mortalidad				
	Hospitalización				
Valor de fósforo sérico	Mortalidad				
	Hospitalización				
Niveles de paratohormona sérico	Mortalidad				
	Hospitalización				
Niveles séricos de fosfatasa alcalina	Mortalidad				
	Hospitalización				
Niveles de hemoglobina	Mortalidad				
	Hospitalización				
Niveles séricos de albumina	Mortalidad				
	Hospitalización				

Niveles de aspartato aminotransferasa	Mortalidad				
	Hospitalización				
Niveles de alanino aminotransferasa	Mortalidad				
	Hospitalización				
Nivel sérico de Proteína C reactiva	Mortalidad				
	Hospitalización				
Recuento de neutrófilos	Mortalidad				
	Hospitalización				
Recuento de linfocitos	Mortalidad				
	Hospitalización				
Recuento de plaquetas	Mortalidad				
	Hospitalización				
Relación entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos	Mortalidad				
	Hospitalización				
Valor de bilirrubina total	Mortalidad				
	Hospitalización				
Relación entre el recuento de linfocitos y el recuento de plaquetas	Mortalidad				
	Hospitalización				
Colesterol Total	Mortalidad				
	Hospitalización				
Colesterol HDL	Mortalidad				
	Hospitalización				
Colesterol no HDL	Mortalidad				
	Hospitalización				

Triglicéridos	Mortalidad				
	Hospitalización				
Relación de colesterol no HDL/colesterol HDL	Mortalidad				
	Hospitalización				
Niveles de ácido úrico	Mortalidad				
	Hospitalización				
Glicemia	Mortalidad				
	Hospitalización				
Kt/V	Mortalidad				
	Hospitalización				

Adicional a las variables mencionadas, ¿considera usted relevante tener en cuenta otros factores pronósticos relacionados con la mortalidad y la hospitalización de los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis?, ¿Cuáles?, por favor menciónelos a continuación: (Diligenciar según su consideración).

B. Anexo: Formato segunda sesión individual para el panel de expertos.

Teniendo en cuenta sus conocimientos, les solicitamos que clasifiquen en orden de relevancia los factores de riesgo expuestos; dando una calificación numérica de uno a nueve (1-9) teniendo en cuenta la siguiente tabla:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
No relevante			Importante pero no Crítico			Crítico		

A continuación, solicitamos que coloque su calificación en cada factor pronostico según su relevancia para cada desenlace (mortalidad u hospitalización):

Variable	Desenlace	Calificación
xxxxxxx	Mortalidad	xxxx
	Hospitalización	xxxx
Interpretación: Se definirá como factor pronóstico crítico aquél que tenga una mediana de entre 7 a 9, factor pronóstico importante aquel que tenga una mediana entre 4 a 6, y factor pronóstico no relevante aquel con mediana entre 1 y 3; se seleccionarán los factores pronósticos definidos como críticos e importantes para la discusión en la sesión grupal del panel de expertos		

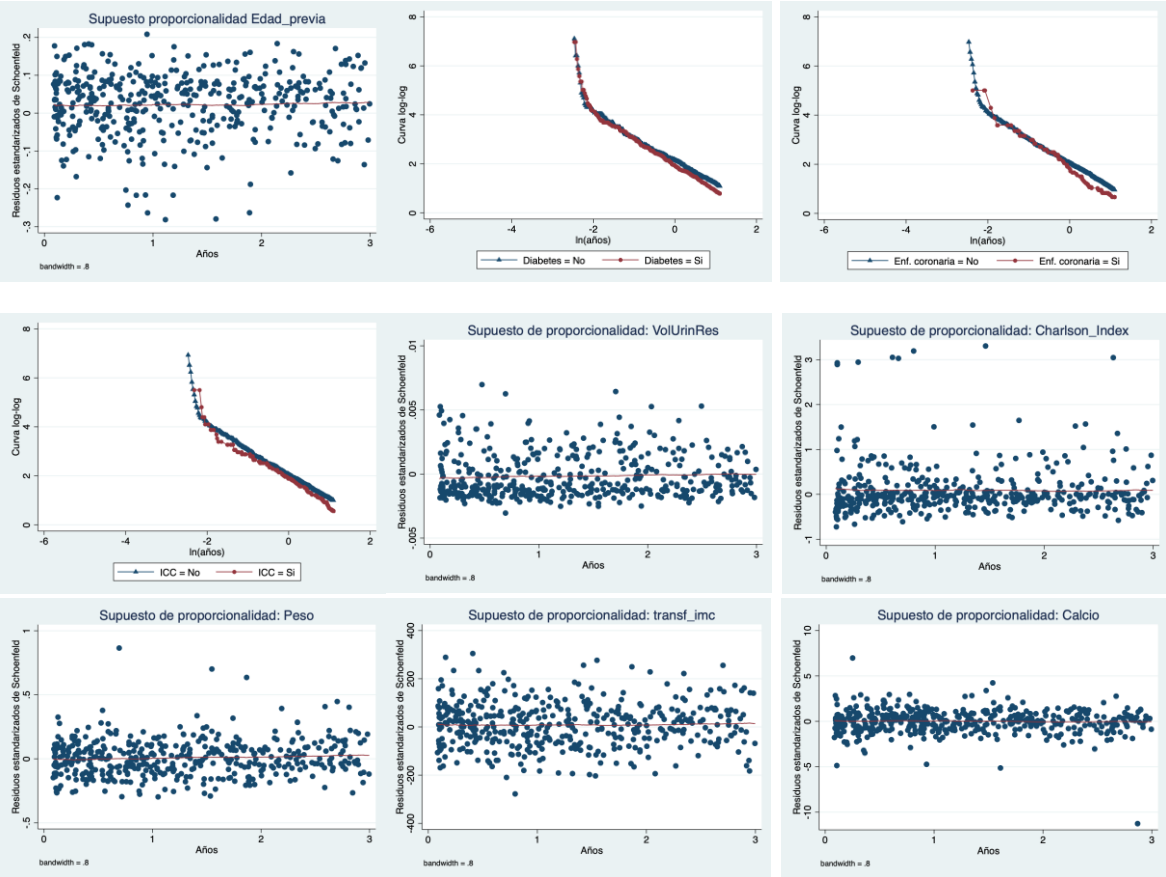
C. Anexo: Material suplementario para el desarrollo del modelo pronóstico para mortalidad.

Tabla 41. Evaluación del comportamiento de los coeficientes con la supresión de las observaciones consideradas valores extremos durante la evaluación con valores DFBETAs para el modelo pronóstico de mortalidad.

Observación omitida	**Edad_previaZ (valor p)**	**DiabetesZ (valor p)**	**Enf_coronariaZ (valor p)**	**ICCZ (valor p)**	**VolUrinResZ (valor p)**	**Charlson_indexZ (valor p)**	**PesoZ (valor p)**	**IMCZ (valor p)**	**CalcioZ (valor p)**	**FosforoZ (valor p)**	**HemoglobinaZ (valor p)**	**AlbuminaZ (valor p)**	**GlucemiaZ (valor p)**
Modelo original	6,06 (<0,001)	-1,19 (0,235)	-0,59 (0,556)	-0,60 (0,546)	-2,21 (0,027)	3,35 (0,001)	0,73 (0,464)	-1,48 (0,139)	-0,03 (0,979)	0,19 (0,850)	-3,89 (<0,001)	-14,36 (<0,001)	1,33 (0,185)
4800	5,86 (<0,001)	-1,24 (0,213)	-0,59 (0,552)	-0,59 (0,552)	-2,24 (0,025)	3,38 (0,001)	0,74 (0,457)	-1,50 (0,134)	-0,09 (0,927)	0,16 (0,870)	-3,84 (<0,001)	-14,43 (<0,001)	1,54 (0,123)
5589	6,18 (<0,001)	-1,22 (0,224)	-0,58 (0,560)	-0,60 (0,550)	-2,21 (0,027)	3,33 (0,001)	0,82 (0,409)	-1,52 (0,128)	0,03 (0,977)	0,13 (0,900)	-3,83 (<0,001)	-14,31 (<0,001)	1,34 (0,182)

5877	6,17 (<0,001)	-1,18 (0,238)	-0,58 (0,562)	-0,59 (0,553)	-2,21 (0,027)	3,33 (0,001)	0,78 (0,435)	-1,52 (0,129)	0,14 (0,886)	0,16 (0,876)	-3,87 (<0,001)	-14,36 (<0,001)	1,28 (0,201)
5924	6,06 (<0,001)	-1,19 (0,235)	-0,59 (0,556)	-0,60 (0,546)	-2,21 (0,027)	3,35 (0,001)	0,73 (0,464)	-1,48 (0,139)	-0,03 (0,979)	0,19 (0,850)	-3,89 (<0,001)	-14,36 (<0,001)	1,33 (0,185)
5624	6,17 (<0,001)	-1,20 (0,230)	-0,58 (0,563)	-0,59 (0,556)	-2,20 (0,028)	3,28 (0,001)	0,76 (0,445)	-1,50 (0,133)	-0,08 (0,936)	0,23 (0,817)	-3,81 (<0,001)	-14,31 (<0,001)	1,34 (0,179)
5612	6,17 (<0,001)	-1,17 (0,244)	-0,60 (0,545)	-0,60 (0,550)	-2,21 (0,027)	3.37 (0,001)	0,77 (0,439)	-1,47 (0,143)	-0,02 (0,984)	0,23 (0,819)	-3,99 (<0,001)	-14,40 (<0,001)	1,34 (0,180)
6012	6,20 (<0,001)	-1,15 (0,249)	-0,60 (0,549)	-0,59 (0,554)	-2,17 (0,030)	3,36 (0,001)	0,83 (0,409)	-1,52 (0,129)	0,02 (0,982)	0,22 (0,825)	-3,92 (<0,001)	-14,39 (<0,001)	1,33 (0,184)
6014	6,19 (<0,001)	-1,16 (0,247)	-0,60 (0,547)	-0,60 (0,550)	-2,23 (0,026)	3,36 (0,001)	0,80 (0,426)	-1,49 (0,137)	-0,01 (0,996)	0,19 (0,848)	-3,89 (<0,001)	-14,38 (<0,001)	1,34 (0,181)
1055	6,31 (<0,001)	-1,30 (0,192)	-0,64 (0,521)	-0,71 (0,480)	-2,22 (0,026)	3,10 (0,002)	1,34 (0,179)	**-2,05 (0,040)**	0,0 (0,996)	0,18 (0,857)	-3,99 (<0,001)	-14,58 (<0,001)	1,37 (0,172)

3502	6,18 (<0,001)	-1,05 (0,294)	-0,63 (0,532)	-0,66 (0,510)	-2,20 (0,028)	3,30 (0,001)	0,69 (0,488)	-1,55 (0,120)	0,15 (0,879)	0,23 (0,818)	-4,00 (<0,001)	-14,51 (<0,001)	1,32 (0,187)



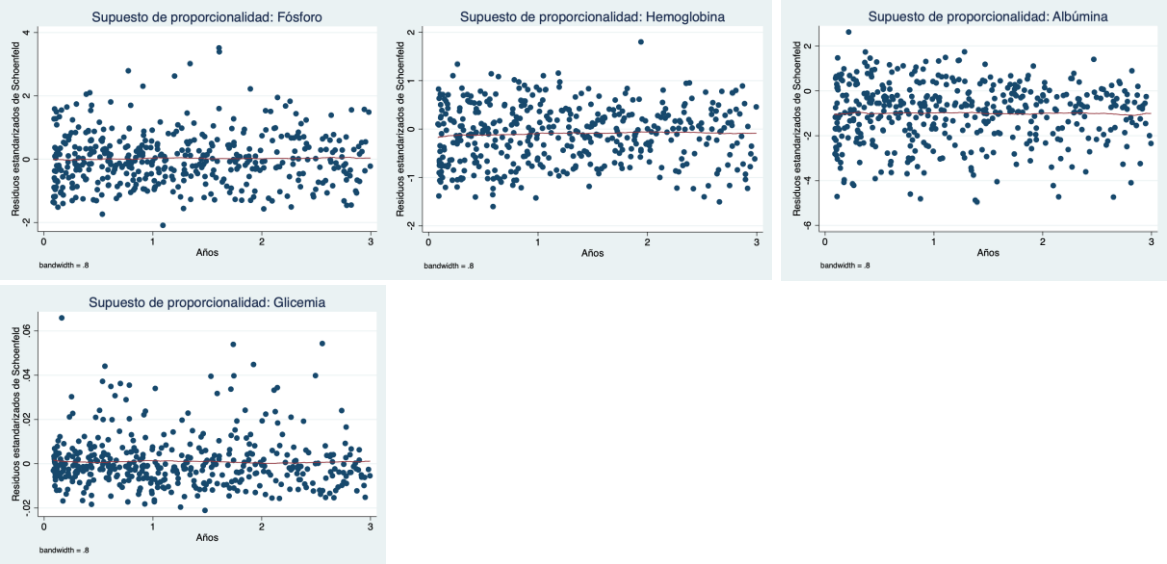
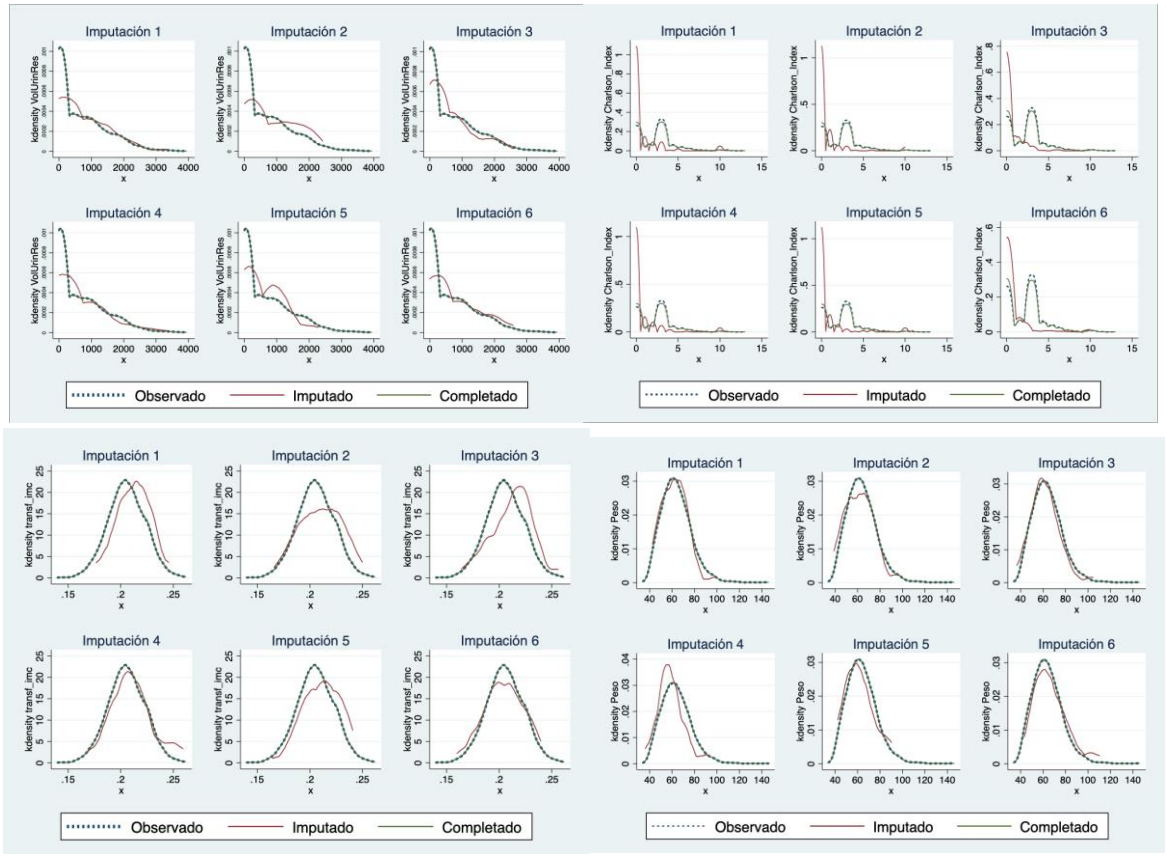


Ilustración 23. Evaluación del supuesto de proporcionalidad para las variables predictoras de mortalidad.



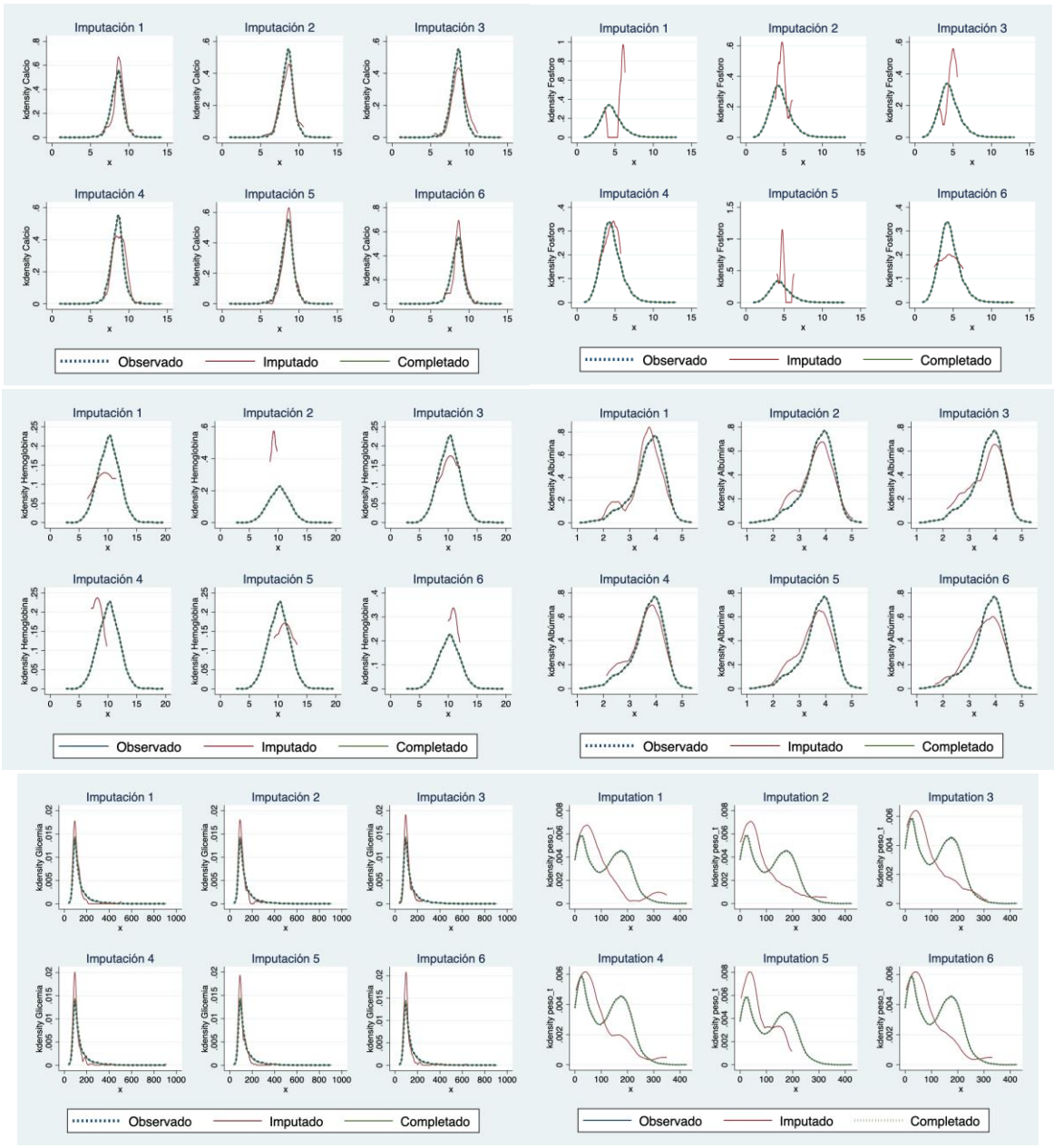


Ilustración 24. Gráficas de comparación de las distribuciones observadas versus completadas mediante imputación en las primeras 6 iteraciones de las variables predictoras del modelo pronóstico de hospitalización

D. Anexo: Material suplementario para el desarrollo del modelo pronóstico para hospitalización.

	Edad_p~a	TRR	Charls~x	Diabetes	Enf_co~a	Enf_ar~f	VolUri~s	KTV_to~l	Hemogl~a
Edad_previa	1.0000								
TRR	0.1461	1.0000							
Charlson_I~x	0.3087	0.0552	1.0000						
Diabetes	0.1976	0.0423	0.7662	1.0000					
Enf_corona~a	0.1551	0.0625	0.2196	0.0581	1.0000				
Enf_arteri~f	0.0749	-0.0062	0.1588	0.1549	0.0720	1.0000			
VolUrinRes	-0.0654	-0.4317	-0.0252	0.0004	0.0375	0.0090	1.0000		
KTV_total	-0.0971	-0.7190	-0.0389	-0.0316	-0.0959	0.0078	0.3772	1.0000	
Hemoglobina	0.0799	-0.2729	0.0768	0.0691	0.0325	-0.0412	0.2403	0.2768	1.0000
Albúmina	-0.2092	0.1878	-0.2065	-0.1399	-0.0630	-0.0499	-0.0189	-0.1348	0.0232
Glicemia	0.1716	0.1987	0.4468	0.5083	0.0647	0.0782	-0.0701	-0.1293	0.0544

	Albúmina	Glicemia
Albúmina	1.0000	
Glicemia	-0.0266	1.0000

Ilustración 25. Matriz de correlación de Spearman de las variables candidatas para el modelo de pronóstico de hospitalización

Tabla 42. Evaluación del comportamiento de los coeficientes del modelo pronóstico de hospitalización con los valores extremos detectados durante la evaluación de valores DFBETAs

Variable	Modelo full	655	796	3342	434	2156	5145	1410	3987
Edad_previa	-1,66 (0,096)	-1,70 (0,088)	-1,66 (0,098)	-1,66 (0,096)	-1,67 (0,094)	-1,65 (0,099)	-1,63 (0,102)	-1,69 (0,092)	-1,67 (0,094)
TRR	2,77 (0,006)	2,76 (0,006)	2,77 (0,006)	2,74 (0,006)	2,76 (0,006)	2,76 (0,006)	2,76 (0,006)	2,76 (0,006)	2,79 (0,005)
Charlson_Index	1,93 (0,054)	1,94 (0,053)	1,94 (0,053)	1,88 (0,060)	**1,97 (0,049)**	1,89 (0,059)	1,91 (0,056)	1,92 (0,054)	1,94 (0,052)
Diabetes	-0,65 (0,515)	-0,68 (0,496)	-0,65 (0,516)	-0,64 (0,522)	-0,65 (0,515)	-0,64 (0,524)	-0,66 (0,508)	-0,65 (0,515)	-0,65 (0,513)
Enf_coronaria	1,92 (0,055)	1,94 (0,053)	1,93 (0,053)	1,93 (0,053)	1,82 (0,069)	1,84 (0,066)	1,93 (0,054)	1,94 (0,053)	1,93 (0,054)

Enf_arterial Perif	0,33 (0,744)	0,15 (0,879)	0,16 (0,872)	0,19 (0,848)	0,20 (0,838)	0,21 (0,835)	0,18 (0,857)	0,18 (0,854)	0,21 (0,832)
VolUrinRes	-0,54 (0,589)	-0,51 (0,607)	-0,51 (0,612)	-0,51 (0,607)	-0,54 (0,592)	-0,55 (0,584)	-0,56 (0,577)	-0,52 (0,605)	-0,53 (0,598)
KTV_total	-0,18 (0,860)	-0,18 (0,860)	-0,16 (0,871)	-0,23 (0,816)	-0,17 (0,862)	-0,17 (0,862)	-0,21 (0,836)	-0,17 (0,868)	-0,18 (0,858)
Hemoglobina	-2,64 (0,008)	-2,66 (0,008)	-2,70 (0,007)	-2,60 (0,009)	-2,65 (0,008)	-2,65 (0,008)	-2,64 (0,008)	-2,66 (0,008)	-2,64 (0,008)
Albúmina	-6,96 (<0,001)	-7,00 (<0,001)	-6,99 (<0,001)	-6,97 (<0,001)	-6,95 (<0,001)	-6,96 (<0,001)	-6,94 (<0,001)	-6,96 (<0,001)	-6,91 (<0,001)
Glicemia	0,52 (0,605)	0,59 (0,558)	0,47 (0,635)	0,53 (0,598)	0,45 (0,655)	0,52 (0,604)	0,55 (0,583)	0,53 (0,597)	0,51 (0,611)

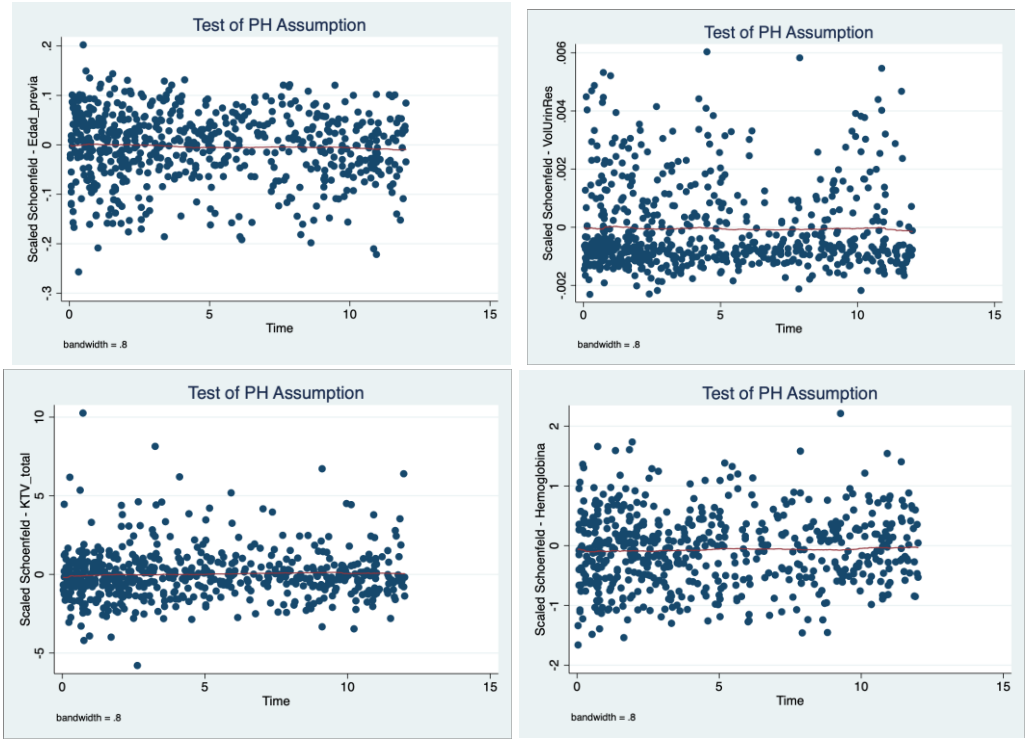
Variable	Modelo full	3354	4103	4513	1024	4746	1558	1233	658
Edad_previa	-1,66 (0,096)	-1,66 (0,096)	-1,63 (0,102)	-1,64 (0,100)	-1,69 (0,091)	-1,70 (0,088)	-1,69 (0,092)	-1,68 (0,093)	-1,63 (0,103)
TRR	2,77 (0,006)	2,76 (0,006)	2,77 (0,006)	2,75 (0,006)	2,77 (0,006)	2,83 (0,005)	2,77 (0,006)	2,79 (0,005)	2,78 (0,006)
Charlson_Index	1,93 (0,054)	1,94 (0,053)	1,91 (0,056)	1,92 (0,055)	1,93 (0,053)	1,92 (0,055)	**1,99 (0,047)**	1,92 (0,055)	1,91 (0,056)
Diabetes	-0,65 (0,515)	-0,66 (0,506)	-0,66 (0,509)	-0,66 (0,510)	-0,64 (0,524)	-0,63 (0,528)	-0,70 (0,487)	-0,63 (0,530)	-0,65 (0,516)
Enf_coronaria	1,92 (0,055)	1,93 (0,054)	1,92 (0,054)	1,92 (0,055)	**1,99 (0,047)**	1,90 (0,058)	1,89 (0,059)	1,91 (0,056)	1,91 (0,057)
Enf_arterial Perif	0,33 (0,744)	0,21 (0,836)	0,21 (0,837)	0,22 (0,829)	0,44 (0,663)	0,51 (0,609)	0,48 (0,628)	0,46 (0,648)	0,45 (0,651)
VolUrinRes	-0,54 (0,589)	-0,52 (0,601)	-0,55 (0,582)	-0,56 (0,578)	-0,55 (0,582)	-0,56 (0,576)	-0,56 (0,573)	-0,53 (0,599)	-0,48 (0,632)
KTV_total	-0,18 (0,860)	-0,16 (0,869)	-0,21 (0,833)	-0,24 (0,814)	-0,17 (0,867)	0,16 (0,874)	-0,19 (0,849)	-0,20 (0,843)	-0,19 (0,846)

Hemoglobina	-2,64 (0,008)	-2,65 (0,008)	-2,62 (0,009)	-2,61 (0,009)	-2,65 (0,008)	-2,65 (0,008)	-2,65 (0,008)	-2,64 (0,008)	-2,70 (0,007)
Albúmina	-6,96 (<0,001)	-6,94 (<0,001)	-6,95 (<0,001)	-6,94 (<0,001)	-6,98 (<0,001)	-6,98 (<0,001)	-6,95 (<0,001)	-6,97 (<0,001)	-6,95 (<0,001)
Glicemia	0,52 (0,605)	0,54 (0,590)	0,54 (0,590)	0,54 (0,590)	0,48 (0,631)	0,46 (0,642)	0,59 (0,555)	0,47 (0,638)	0,54 (0,588)

Variable	Modelo full	868	13	221	2394	591	4222	997	2036
Edad_previa	-1,66 (0,096)	-1,69 (0,091)	-1,66 (0,096)	-1,63 (0,104)	-1,69 (0,092)	-1,67 (0,095)	-1,68 (0,094)	-1,67 (0,095)	-1,67 (0,095)
TRR	2,77 (0,006)	2,75 (0,006)	2,77 (0,006)	2,78 (0,005)	2,83 (0,005)	2,72 (0,006)	2,76 (0,006)	2,75 (0,006)	2,82 (0,005)
Charlson_Index	1,93 (0,054)	1,94 (0,052)	1,93 (0,054)	1,92 (0,055)	**1,97 (0,048)**	1,88 (0,060)	1,86 (0,063)	1,95 (0,052)	1,88 (0,060)
Diabetes	-0,65 (0,515)	-0,69 (0,492)	-0,65 (0,515)	-0,66 (0,509)	-0,70 (0,487)	-0,63 (0,526)	-0,65 (0,517)	-0,68 (0,497)	-0,65 (0,514)
Enf_coronaria	1,92 (0,055)	1,93 (0,053)	1,92 (0,055)	1,91 (0,056)	1,79 (0,074)	1,94 (0,052)	1,95 (0,052)	1,80 (0,071)	1,94 (0,053)
Enf_arterial Perif	0,33 (0,744)	0,13 (0,900)	0,33 (0,744)	0,33 (0,743)	0,15 (0,885)	0,16 (0,876)	0,14 (0,886)	0,16 (0,873)	0,16 (0,870)
VolUrinRes	-0,54 (0,589)	-0,50 (0,615)	-0,54 (0,589)	-0,55 (0,583)	-0,51 (0,607)	-0,55 (0,582)	-0,50 (0,614)	-0,51 (0,609)	-0,60 (0,546)
KTV_total	-0,18 (0,860)	-0,21 (0,832)	-0,18 (0,860)	-0,17 (0,863)	-0,15 (0,882)	-0,22 (0,828)	-0,20 (0,841)	-0,20 (0,844)	-0,15 (0,883)
Hemoglobina	-2,64 (0,008)	-2,62 (0,009)	-2,64 (0,008)	-2,64 (0,008)	-2,61 (0,009)	-2,61 (0,009)	-2,63 (0,009)	-2,65 (0,008)	-2,57 (0,010)
Albúmina	-6,96 (<0,001)	-7,01 (<0,001)	-6,96 (<0,001)	-6,94 (<0,001)	-6,96 (<0,001)	-6,90 (<0,001)	-7,03 (<0,001)	-6,98 (<0,001)	-7,00 (<0,001)
Glicemia	0,52 (0,605)	0,57 (0,566)	0,52 (0,605)	0,51 (0,608)	0,57 (0,568)	0,53 (0,597)	0,58 (0,564)	0,56 (0,573)	0,55 (0,579)

Variable	Modelo full	4814	4359	3198	2901	2962

Edad_previa	-1,66 (0,096)	-1,69 (0,091)	-1,67 (0,095)	-1,65 (0,100)	-1,64 (0,102)	-1,80 (0,072)
TRR	2,77 (0,006)	2,78 (0,005)	2,75 (0,006)	2,74 (0,006)	2,74 (0,006)	2,83 (0,005)
Charlson_Index	1,93 (0,054)	1,93 (0,054)	1,93 (0,053)	1,92 (0,055)	1,61 (0,105)	**2,27 (0,023)**
Diabetes	-0,65 (0,515)	-0,64 (0,519)	-0,68 (0,497)	-0,67 (0,500)	-0,45 (0,655)	-0,90 (0,370)
Enf_coronaria	1,92 (0,055)	1,91 (0,056)	1,90 (0,057)	1,95 (0,054)	**1,99 (0,046)**	1,83 (0,068)
Enf_arterialPerif	0,33 (0,744)	0,45 (0,655)	0,44 (0,663)	0,33 (0,738)	0,33 (0,738)	0,30 (0,761)
VolUrinRes	-0,54 (0,589)	-0,56 (0,576)	-0,53 (0,595)	-0,52 (0,606)	-0,52 (0,604)	-0,55 (0,585)
KTV_total	-0,18 (0,860)	-0,17 (0,866)	-0,19 (0,853)	-0,19 (0,846)	-0,21 (0,837)	-0,17 (0,864)
Hemoglobina	-2,64 (0,008)	-2,67 (0,008)	-2,62 (0,009)	-2,66 (0,008)	-2,64 (0,008)	-2,76 (0,006)
Albúmina	-6,96 (<0,001)	-6,94 (<0,001)	-6,98 (<0,001)	-6,95 (<0,001)	-6,89 (<0,001)	-7,10 (<0,001)
Glicemia	0,52 (0,605)	0,54 (0,589)	0,60 (0,550)	0,53 (0,595)	0,51 (0,609)	0,50 (0,619)



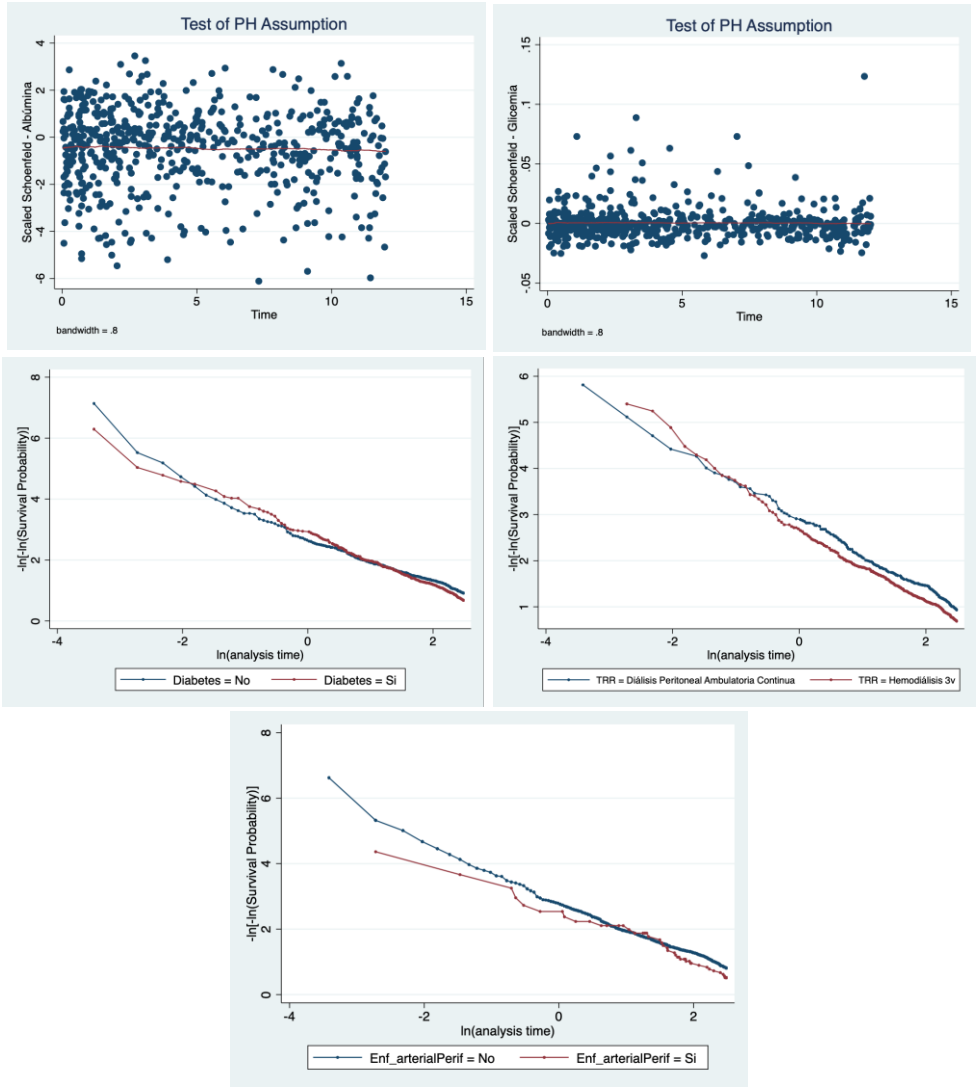


Ilustración 26. Evaluación del supuesto de proporcionalidad en las variables predictoras del modelo pronóstico de hospitalización.

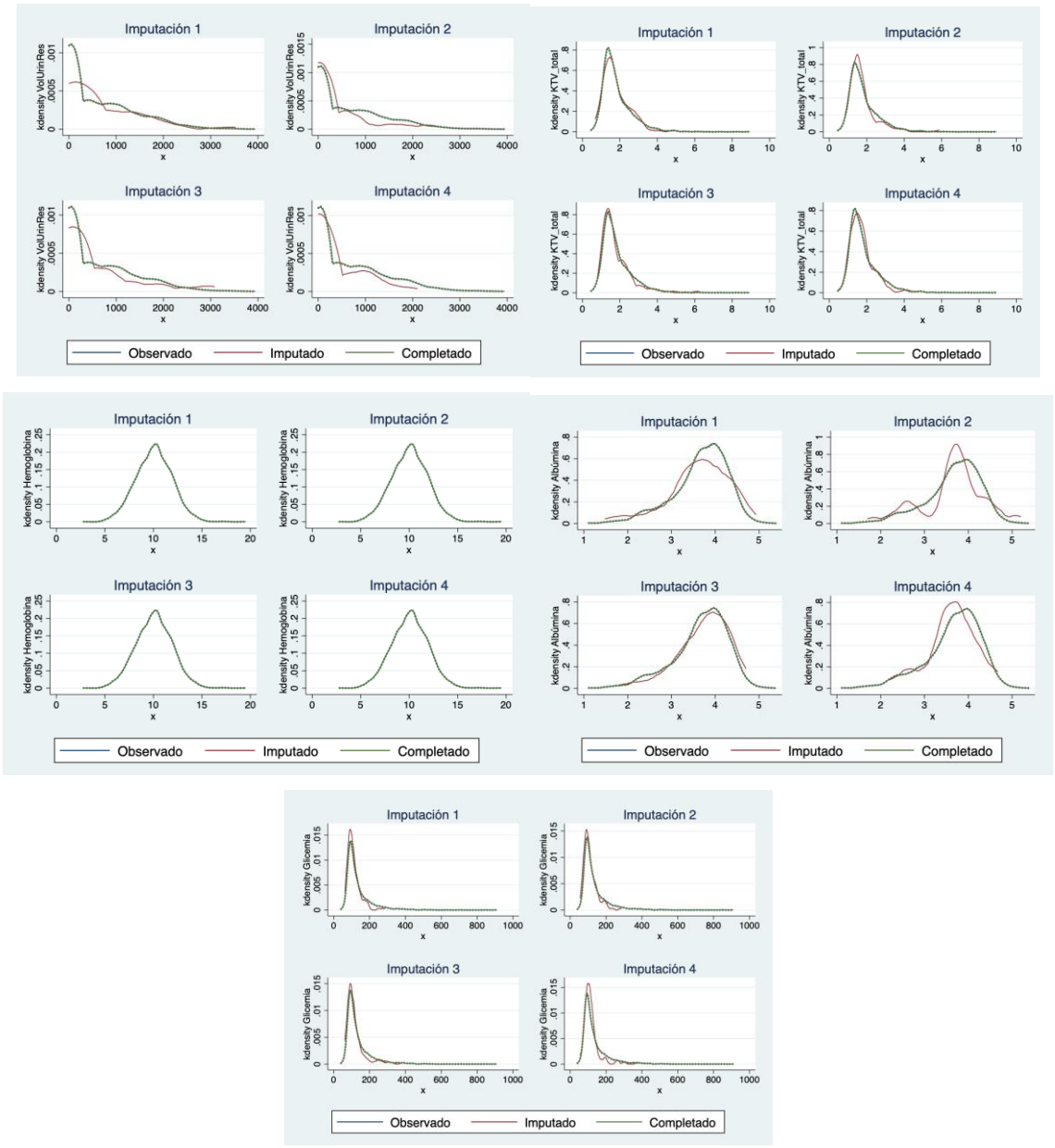


Ilustración 27. Gráficas de comparación de las distribuciones observada versus completada mediante imputación en las primeras 4 iteraciones de las variables predictoras del modelo pronóstico de hospitalización.

Bibliografía

1. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2017;3:17088. Available from: https://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.88
2. Foundation NK. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1).
3. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int [Internet]. 2020;97(6):1117–29. Available from: https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010
4. Bello A, Lunney M, Levin A, Osman M, Ye F, Ashuntantang G, et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society og Nephrology on the Global Burden of End-Stage Kidney and Capacity for Kdney Replacement Therapy and Conservative Care across World Countries and Regions [Internet]. Brussels, Belgium; 2019. Available from: https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2021/05/GKHAtlas_2019_WebFIle-1.pdf
5. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019: Chronic kidney disease — Level 3 cause. Lancet [Internet]. 2020;396:S152–3. Available from: https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/chronic-kidney-disease.pdf
6. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abbastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systema. Lancet. 2024;403(10440):2133–61.
7. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204–22.
8. Vollset SE, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C, Abbasgholizadeh R, Abbasian M, et al. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a

forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2204–56.

9. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020;395(10225):709–33.
10. Luxardo R, Kramer A, González-Bedat MC, Massy ZA, Jager KJ, Rosa-Diez G, et al. The epidemiology of renal replacement therapy in two different parts of the world: The Latin American Dialysis and Transplant Registry versus the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal. 2018;42:1–11.
11. Merchán LA. Situación de la Enfermedad Renal Crónica En Colombia. Fondo Colomb enfermedades alto costo [Internet]. 2013;2:56–89. Available from: https://www.cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Libro_Situacion_ERC_en_Colombia_2017.pdf
12. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Informe especial: Magnitud, tendencia y acceso a los servicios de salud en las personas con enfermedad renal crónica en el marco del aseguramiento en Colombia. 2022;1–16.
13. United States Renal Data System. USRDS Annual Data Report. Vol. 2, American Journal of Kidney Diseases. 2021.
14. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD 2021 Cause and Risk Summary: Chronic kidney disease - Level 3 cause [Internet]. Vol. 000. 2024. Available from: https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-chronic-kidney-disease-level-3-disease
15. Naghavi M, Ong KL, Aali A, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C, et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2100–32.
16. Lee CC, Hsu CC, Lin MH, Chen KH, Wu IW. Hospitalization in patients with dialysis in Taiwan: A nationwide population-based observational study. J Formos Med Assoc [Internet]. 2022;121:S39–46. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.12.020
17. Ariza JG, Walton SM, Suarez AM, Sanabria M, Vesga JI. An initial evaluation of

expanded hemodialysis on hospitalizations, drug utilization, costs, and patient utility in Colombia. Ther Apher Dial. 2021;25(5):621–7.

18. Sanabria M, Devia M, Hernández G, Astudillo K, Trillos C, Uribe M, et al. Outcomes of a peritoneal dialysis program in remote communities within Colombia. Perit Dial Int. 2015;35(1):52–61.
19. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1223–49.
20. Epifânio APS, Balbino KP, Ribeiro SMR, Franceschini SCC, Hermsdorff HHM. Clinical-nutritional, inflammatory and oxidative stress predictors in hemodialysis mortality: a review. Nutr hosp [Internet]. 2018;35(2):461–8. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000200461&lng=es&nrm=iso&tlng=en
21. Eubank BH, Mohtadi NG, Lafave MR, Wiley JP, Bois AJ, Boorman RS, et al. Using the modified Delphi method to establish clinical consensus for the diagnosis and treatment of patients with rotator cuff pathology. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2016;16(1):1–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12874-016-0165-8
22. Dalkey N, Helmer O. Memorandum RM-727/1-ABRIDGED: An experimental application of the Delphi method to a use of experts. Santa Mónica: The RAND corporation; 1962. p. 1–27.
23. Niederberger M, Spranger J. Delphi Technique in Health Sciences: A Map. Front Public Heal. 2020;8(September):1–10.
24. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JFE, Shahinfar S, et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. Kidney Int. 2020;98(4):849–59.
25. van Smeden M, Reitsma JB, Riley RD, Collins GS, Moons KG. Clinical prediction models: diagnosis versus prognosis. J Clin Epidemiol [Internet]. 2021;132:142–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.009
26. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. BMJ. 2013;346(February):1–11.
27. Steyerberg EW. Statistics for Biology and Health: Clinical Prediction Models, A Practical Approach to Development, Validation and Updating. Second edi. Gail M,

Samet JM, editors. Cham: Springer; 2019. 1–555 p.

28. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. BMJ [Internet]. 2020;368(March):1–12. Available from: http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m441
29. Riley RD, Collins GS, Ensor J, Archer L, Booth S, Mozumder SI, et al. Minimum sample size calculations for external validation of a clinical prediction model with a time-to-event outcome: supplemental material. Stat Med. 2022;41(7):s1–4.
30. Riley RD, J E, KIE S. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model: Supplementary Material. Bmj. 2020;(441):1–6.
31. Greene T, Beck GJ, Gassman JJ, Gotch FA, Kusek JW, Levey AS, et al. Design and statistical issues of The Hemodialysis (HEMO) Study. Control Clin Trials. 2000;21(5):502–25.
32. Su CT, Yabes J, Pike F, Weiner DE, Beddhu S, Burrowes JD, et al. Changes in anthropometry and mortality in maintenance hemodialysis patients in the HEMO study. Am J Kidney Dis [Internet]. 2013;62(6):1141–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.05.015
33. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis: A self-Learning Text. Statistics for Biology and Health. Third edit. Gail M, Krickeberg K, Samet J, Tsiatis A, Wong W, editors. New York: Springer International Publishing; 2012.
34. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: Seven steps for development and an ABCD for validation. Eur Heart J. 2014;35(29):1925–31.
35. Steyenberg E, Moons KGM, Van Der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. PLoS Med. 2013;10(2):1–9.
36. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. 2006;26(6):565–74.
37. Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. BMJ. 2016;352:3–7.
38. Republica de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. RESOLUCIÓN NÚMERO 8430 DE 1993: Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de Salud

Colombia; 1993 p. 1–19.

39. World Medical Asociation (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. World Med Assoc Inc [Internet]. 2013;1–8. Available from: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/
40. Dalkey NC. Memorandum RM-5888-PR The delphi method: An experimental study of group opinion. Santa Mónica: The RAND corporation; 1969.
41. Dalkey N, Helmer O. An experimental apllication of Delphi method to use of experts [Internet]. Management Science. 1963. p. 458–67. Available from: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_memoranda/2009/RM727.1.pdf
42. Sharifi M, Mousavi-Roknabadi RS, Ebrahimi V, Sadegh R, Dehbozorgi A, Hosseini-Marvast SR, et al. Prognostic Features for Overall Survival in Male Diabetic Patients Undergoing Hemodialysis Using Elastic Net Penalized Cox Regression; A Machine Learning Approach. Arch Iran Med [Internet]. 2025;28(1):9–17. Available from: https://doi.org/10.34172/aim.27746
43. Santos J, Oliveira P, Malheiro J, Campos A, Correia S, Cabrita A, et al. Predicting 6-month mortality in incident elderly dialysis patients: A simple prognostic score. Kidney Blood Press Res. 2020;45(1):38–50.
44. Tran NTD, Balezeaux M, Granal M, Fouque D, Ducher M, Fauvel JP. Prediction of all-cause mortality for chronic kidney disease patients using four models of machine learning. Nephrol Dial Transplant. 2023;38(7):1691–9.
45. Fu Y, Sun H, Guo Z, Xu L, Yang X, Wang L, et al. A risk score model to predict in-hospital mortality of patients with end-stage renal disease and acute myocardial infarction. Intern Emerg Med. 2021;16(4):905–12.
46. Chen J, Li Y, Liu P, Wu H, Su G. A nomogram to predict the in-hospital mortality of patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. ESC Hear Fail. 2022;9(5):3167–76.
47. Okubo A, Doi T, Morii K, Nishizawa Y, Yamashita K, Shigemoto K, et al. Predicting 3-year all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis using machine learning. J Nephrol [Internet]. 2025;38(3):1017–24. Available from: https://doi.org/10.1007/s40620-025-02236-2
48. Wang Y, Zhou Y, Huang C, Wang Y, Lou L, Zhao L, et al. Development of a prediction model for in-hospital mortality in immunocompromised chronic kidney

diseases patients with severe infection. BMC Nephrol. 2025;26(1).

49. Christodoulou E, van Smeden M, Edlinger M, Timmerman D, Wanitschek M, Steyerberg EW, et al. Adaptive sample size determination for the development of clinical prediction models. Diagnostic Progn Res. 2021;5(1):1–24.

50. Snell KIE, Archer L, Ensor J, Bonnett LJ, Debray TPA, Phillips B, et al. External validation of clinical prediction models: simulation-based sample size calculations were more reliable than rules-of-thumb. J Clin Epidemiol [Internet]. 2021;135:79–89. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.011

51. Tran DNT, Ducher M, Fouque D, Fauvel JP. External validation of a 2-year all-cause mortality prediction tool developed using machine learning in patients with stage 4–5 chronic kidney disease. J Nephrol [Internet]. 2024;37(8):2267–74. Available from: https://doi.org/10.1007/s40620-024-02011-9

52. Fan X, Wang L. Comparability of jackknife and bootstrap results: An investigation for a case of canonical correlation analysis. J Exp Educ. 1996;64(2):173–89.

53. Van Calster B, McLernon DJ, Van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW, Bossuyt P, et al. Calibration: The Achilles heel of predictive analytics. BMC Med. 2019;17(1):1–7.