Journal Pre-proof

Respuesta a Comentarios Editoriales – Manuscrito NEFRO-D-25-00210

Marco Montomoli

PII: S0211-6995(25)00099-2

DOI: https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.501389

Reference: NEFRO 501389

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 23 June 2025

Please cite this article as: Montomoli M, Respuesta a Comentarios Editoriales – Manuscrito NEFRO-D-25-00210, *NEFROLOGóóA* (2025), doi: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501389

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología.

Journal Pre-proof

Respuesta a Comentarios Editoriales – Manuscrito NEFRO-D-25-00210

Marco Montomoli [1,2]

1. **Servicio de Nefrología, Hospital Clnico Universitario de Valencia,**
2. **INCLIVA, Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana**

Journal Pre-proof

Estimado/a editor/a:

Agradecemos las observaciones recibidas y, en respuesta, ofrecemos las siguientes consideraciones, fundamentadas en evidencia actual y orientadas a resaltar tanto la solidez metodológica como la relevancia clínica de nuestro estudio.

Multicentricidad como fortaleza metodológica

Consideramos que uno de los pilares metodológicos de nuestro trabajo es su carácter multicéntrico. La participación de 13 hospitales distribuidos por todo el territorio español —desde Canarias hasta Asturias— nos ha permitido contar con una cohorte diversa, que refleja fielmente la variabilidad clínica y geográfica de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en nuestro país.

Esta amplitud refuerza la validez externa del estudio, en contraste con trabajos previos realizados en un único centro. Como han señalado diversas publicaciones, los estudios multicéntricos son esenciales para validar herramientas predictivas en poblaciones heterogéneas, reduciendo los posibles sesgos de origen regional[1]. Nuestra aproximación es, además, coherente con las recomendaciones recogidas en las guías KDIGO 2024, que abogan por validar los modelos en distintas poblaciones antes de su aplicación clínica rutinaria[2,3].

Exclusión de muertes no renales: justificación metodológica

La decisión de excluir del análisis a los pacientes fallecidos por causas no renales antes del desenlace responde a una intención deliberada de mantenernos fieles al objetivo original de

Journal Pre-proof

la fórmula KFRE. Como los propios desarrolladores del modelo indican, su propósito es estimar el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal, y no la mortalidad global[4,5].

Este planteamiento ha sido respaldado por otros estudios, que señalan que la inclusión de muertes no renales como eventos competitivos puede comprometer la precisión del modelo, particularmente en poblaciones de edad avanzada[6–8]. De hecho, varios trabajos recientes en Europa han adoptado una estrategia similar, excluyendo dichos eventos en sus validaciones de la KFRE[9].

En ese sentido, creemos que nuestro enfoque metodológico permite una evaluación más ajustada a la capacidad predictiva del modelo en relación con su objetivo específico: identificar pacientes en riesgo de requerir tratamiento renal sustitutivo.

Rendimiento del modelo y necesidad de recalibración

Los resultados obtenidos, con un AUC a 5 años de 0,7639, reflejan un rendimiento satisfactorio en nuestra cohorte nacional. Aunque este valor pueda parecer algo inferior al reportado en estudios originales en poblaciones canadienses, esta diferencia es coherente con la literatura existente, que señala la necesidad de recalibrar la KFRE al aplicarla en poblaciones distintas a las de su desarrollo[10].

Validaciones recientes en países como Reino Unido o Singapur han confirmado que, si bien la capacidad discriminativa del modelo suele mantenerse, su calibración requiere ajustes para adaptarse a contextos clínicos y epidemiológicos específicos[11,12].

Diferenciación frente a estudios previos en España

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este estudio representa la primera validación multicéntrica de la fórmula KFRE realizada en España. Nuestra muestra incluye 602 pacientes procedentes de 13 centros hospitalarios, lo que aporta no solo solidez estadística, sino también una representación diversa de las realidades clínicas del país.

Creemos que nuestro trabajo complementa los hallazgos de otras investigaciones realizadas en población española, aportando información concreta y contextualizada sobre la utilidad del modelo dentro de nuestro sistema sanitario[13].

Finalmente reconocemos el valor del trabajo de Gallego-Valcarce y colaboradores, quienes realizaron una primera validación del modelo KFRE en una cohorte española[13]. No obstante, conviene señalar que dicho estudio fue unicéntrico y contó con una muestra más reducida (n = 339), limitada a un solo hospital madrileño. Esto contrasta con la amplitud y diversidad de nuestra cohorte, cuya naturaleza multicéntrica fortalece considerablemente la validez externa y la generalización de los resultados.

Además, el diseño analítico de ese estudio agrupa los eventos de muerte con los de inicio de terapia sustitutiva, lo cual difiere de nuestro planteamiento. Nosotros optamos explícitamente por excluir las muertes no renales, preservando así la especificidad del modelo en su función original. Tal como se ha señalado recientemente, incluir muertes como eventos competitivos puede modificar sustancialmente la interpretación del rendimiento predictivo del modelo[5,7].

Journal Pre-proof

Finalmente, nuestro estudio evalúa no solo la discriminación y calibración del modelo, sino también métricas adicionales como el sesgo y la precisión, fundamentales para una evaluación integral y comparativa del desempeño de los modelos predictivos.

Atentamente,

Referencias (estilo Vancouver)

1. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. BMC Med. 2015;13:1.

2. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(Suppl 1):S117-314.

3. Iatridi F, Carrero JJ, Gall EC, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline: a commentary from the European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant. 2025;40(2):273-82.

4. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. JAMA. 2011;305(15):1553-9.

5. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Predicting timing of clinical outcomes in CKD: the iNET-CKD cohort study. JAMA. 2016;315(2):164-74.

6. Navaneethan SD, Nelson RG, Titze S, et al. Multinational assessment of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. JAMA. 2016;315(2):164-74.

7. Ramspek CL, Evans M, Wanner C, et al. Kidney failure prediction models: A comprehensive external validation study in patients with advanced CKD. J Am Soc Nephrol. 2021;32(5):1174-86.

8. Thanabalasingam SJ, Iliescu EA, Norman PA, et al. Independent external validation and comparison of death and kidney replacement therapy prediction models in advanced CKD. Kidney Med. 2022;4(4):100440.

9. Tangri N, Ferguson TW, Wiebe C, et al. Validation of the Kidney Failure Risk Equation in kidney transplant recipients. Can J Kidney Health Dis. 2020;7:2054358120922627.

10. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. JAMA. 2016;315(2):164-74.

Journal Pre-proof

11. Wang Y, Nguyen FNHL, Allen JC, et al. Validation of the kidney failure risk equation for end-stage kidney disease in Southeast Asia. BMC Nephrol. 2019;20:71.

12. da Silva BM, Charreu J, Duarte I, et al. Validation of the kidney failure risk equation in a Portuguese cohort. Nefrologia (Engl Ed). 2023;43(4):467-73.

13. Gallego-Valcarce E, Shabaka A, Tato-Ribera AM, et al. External validation of the KFRE and Grams prediction models for kidney failure and death in a Spanish cohort of patients with advanced chronic kidney disease. J Nephrol. 2024;37(2):429-37.

Journal Pre-proof