

# Journal Pre-proof



Validación Multicéntrica de la Fórmula KFRE en Pacientes Españoles con Enfermedad Renal Crónica Avanzada

Escamilla-Cabrera B Montomoli M Kislikova M De la Espada V  
Olarte-García A García-Prieto AM Piqueras-Sánchez S Álvarez  
López A Rodríguez-Cayó L Centellas-Pérez J Villafuerte H Barrera  
Baena P

PII: S0211-6995(25)00025-6  
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.02.004>  
Reference: NEFRO 1328

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 13 December 2024

Accepted Date: 24 February 2025

Please cite this article as: Escamilla-Cabrera B, Montomoli M, Kislikova M, De la Espada V, Olarte-García A, García-Prieto A, Piqueras-Sánchez S, Álvarez López A, Rodríguez-Cayó L, Centellas-Pérez J, Villafuerte H, Barrera Baena P, Validación Multicéntrica de la Fórmula KFRE en Pacientes Españoles con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, *NEFROLOGÍA* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.02.004>

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.

## Validación Multicéntrica de la Fórmula KFRE en Pacientes Españoles con Enfermedad Renal Crónica Avanzada

### Multicenter Validation of the KFRE Formula in Spanish Patients with Advanced Chronic Kidney Disease

Autores:

Escamilla-Cabrera B<sup>1\*</sup>, Montomoli M<sup>2\*</sup>, Kislikova M<sup>3</sup>, De la Espada V<sup>4</sup>, Olarte-García A<sup>5</sup>, García-Prieto AM<sup>6</sup>, Piqueras-Sánchez S<sup>7</sup>, Álvarez López A<sup>8</sup>, Rodríguez-Cayó L<sup>9</sup>, Centellas-Pérez J<sup>10</sup>, Villafuerte H<sup>11</sup>, Barrera Baena P<sup>12</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

<sup>2</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia).

<sup>3</sup> Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).

<sup>4</sup> Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz).

<sup>5</sup> Hospital de Galdakao-Usansolo (Bizkaia).

<sup>6</sup> Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

<sup>7</sup> Hospital General Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

<sup>8</sup> Hospital Universitario de Badajoz (Badajoz).

<sup>9</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid).

<sup>10</sup> Hospital Universitario de Albacete (Albacete).

<sup>11</sup> Hospital Universitario Lozano Blesa.

<sup>12</sup> Hospital Central de Asturias.

\* Ambos autores comparten la autoría principal de este estudio

## Resumen

### Introducción:

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición prevalente que requiere herramientas fiables para predecir la progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT). La ecuación KFRE, validada internacionalmente, permite estimar el riesgo de progresión a 2 y 5 años. Sin embargo, no ha sido validada en población española. Este estudio tiene como objetivo evaluar la capacidad predictiva de la KFRE en una cohorte de pacientes españoles.

### Métodos:

Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo, en pacientes con GFR<sub>e</sub> < 30 ml/min seguidos en consultas de nefrología entre enero de 2016 y 2021. Se incluyeron 602 pacientes con datos clínicos y demográficos. La capacidad predictiva de la KFRE, en sus versiones de 4 y 8 variables, se evaluó mediante análisis de regresión de Cox y curvas ROC.

### Resultados:

De los 602 pacientes incluidos, el 60% eran varones. La diabetes fue la principal etiología. El

37% de los pacientes que iniciaron TRS lo hicieron a los dos años y el 70% mediante hemodiálisis. Los pacientes que iniciaron TRS (50,6%) eran más jóvenes, con peor GFR<sub>e</sub> y mayor albuminuria basal. La ecuación KFRE de 4 variables mostró un AUC de 0,7639 (IC 95%: 0,71-0,81) y precisión superior al modelo de 8 variables.

**Conclusiones:**

La ecuación KFRE, especialmente en su versión de 4 variables, demuestra ser útil para predecir la progresión a ERCT en población española. No obstante, es necesaria su recalibración para mejorar la precisión en este contexto.

**Abstract**

**Introduction:**

Chronic kidney disease (CKD) is a prevalent condition that requires reliable tools to predict its progression to end-stage renal disease (ESRD). The KFRE equation, internationally validated, allows for estimating the risk of progression at 2 and 5 years. However, it has not been validated in the Spanish population. This study aims to evaluate the predictive capacity of the KFRE in a cohort of Spanish patients.

**Methods:**

This is a multicenter, observational, and retrospective study conducted in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 ml/min who were followed in nephrology clinics between January 2016 and 2021. A total of 602 patients with clinical and demographic data were included. The predictive capacity of the KFRE, in its 4-variable and 8-variable versions, was evaluated using Cox regression analysis and ROC curves.

**Results:**

Of the 602 patients included, 60% were male. Diabetes was the main etiology. Among the patients who started renal replacement therapy (RRT), 37% did so within two years, and 70% began with hemodialysis. Patients who initiated RRT (50.6%) were younger, had a lower eGFR, and exhibited higher baseline albuminuria. The 4-variable KFRE equation showed an AUC of 0.7639 (95% CI: 0.71-0.81) and demonstrated superior accuracy compared to the 8-variable model.

**Conclusions:**

The KFRE equation, particularly in its 4-variable version, proves to be useful in predicting the progression to ESRD in the Spanish population. However, recalibration is necessary to improve its accuracy in this context.

**Palabras clave:**

Enfermedad renal crónica; ecuación de riesgo de insuficiencia renal; terapia renal sustitutiva.

Keywords:

Chronic kidney disease; kidney failure risk equation; renal replacement therapy.

Abreviaturas:

- ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada.
  - ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.
  - GFRe: Filtrado glomerular estimado.
  - KFRE: Kidney Failure Risk Equation.
  - TRS: Terapia renal sustitutiva.
  - SDM: toma de decisiones compartida
- 

---

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un importante problema de salud pública a nivel global, con una prevalencia del 15% en España (1,2). Esta condición está asociada a un aumento del inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) del 23%, con variaciones significativas entre comunidades autónomas, siendo más alta en Canarias y la Comunidad Valenciana, y más frecuente en hombres y personas mayores de 75 años (2).

La progresión de la ERC a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) conlleva un impacto sustancial en la supervivencia y los costes sanitarios asociados al inicio de la terapia renal sustitutiva (TRS). Por ello, la identificación temprana de pacientes en riesgo es crucial para optimizar el manejo clínico y planificar adecuadamente el inicio de la TRS (3-4).

En respuesta a estas necesidades, se han desarrollado modelos de predicción del riesgo como la ecuación KFRE (Kidney Failure Risk Equation), la cual estima el riesgo de progresión a ERCT en 2 y 5 años mediante variables demográficas y analíticas básicas. Las guías internacionales como KDIGO 2024 destacan el uso de estas herramientas para mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con ERC avanzada, permitiendo intervenciones más oportunas y eficientes. (3)

Sin embargo, los protocolos de remisión a nefrología varían ampliamente entre guías internacionales (3,5-7). Una remisión prematura puede resultar en intervenciones innecesarias en pacientes de bajo riesgo, mientras que una tardía podría retrasar el inicio adecuado de la TRS en aquellos con alto riesgo de progresión (8). Aunque parámetros como el filtrado glomerular estimado (GFRe) y la albuminuria son útiles para clasificar la ERC, su capacidad para predecir progresión a ERCT de manera aislada es limitada (9).

Para abordar estas limitaciones, modelos predictivos como la ecuación Kidney Failure Risk Equation (KFRE), desarrollada por Tangri et al., se han incorporado en guías clínicas como ERBP y KDIGO para estimar el riesgo de progresión a ERCT en periodos de 2 y 5 años (3,10,11). La **KFRE** se ha desarrollado en diferentes versiones que varían en el número de variables incluidas y en su aplicabilidad a distintas poblaciones.

Existen dos principales versiones de la KFRE según la cantidad de variables consideradas:

1. **KFRE de 4 variables:** Es la versión más utilizada y la más sencilla para su implementación en la práctica clínica. Incluye las variables **edad, sexo, filtrado glomerular estimado (GFR<sub>e</sub>) y relación albúmina/creatinina en orina (ACR)**. Su simplicidad permite su integración en herramientas de estratificación del riesgo sin necesidad de pruebas de laboratorio adicionales.
2. **KFRE de 8 variables:** Además de los parámetros anteriores, incorpora valores séricos de **calcio, fosfato, bicarbonato y albúmina**. Aunque ofrece una mayor precisión predictiva en algunos contextos, su uso es menos común en la práctica diaria debido a la necesidad de disponer de análisis bioquímicos más específicos.

En cuanto a su desarrollo y validación, la KFRE tiene dos enfoques principales:

- **KFRE Original:** Derivada y validada en cohortes canadienses, con coeficientes de regresión ajustados a esta población. Ha mostrado una excelente capacidad discriminativa en diferentes estudios, pero su calibración puede verse afectada cuando se aplica a poblaciones con características clínicas y demográficas distintas (11).
- **KFRE Pooled:** Desarrollada mediante un metaanálisis de datos individuales de múltiples cohortes internacionales para mejorar la generalización del modelo en distintas poblaciones. Aunque mantiene la estructura de la ecuación original, sus coeficientes han sido recalibrados para reflejar un riesgo basal más ajustado a diferentes regiones. Estudios previos han demostrado que la versión pooled mejora la calibración en cohortes no norteamericanas, reduciendo la sobreestimación del riesgo observada con la ecuación original (12).

La ecuación KFRE ha sido validada en cohortes norteamericanas, europeas y asiáticas, mostrando buena capacidad predictiva (12,13,14).

No obstante, la KFRE no ha sido validada en población española. Dado que los factores demográficos, clínicos y sociales pueden influir en su rendimiento, es esencial evaluar y, si es necesario, recalibrar esta herramienta para garantizar su aplicabilidad en nuestro contexto. Este estudio multicéntrico tiene como objetivo validar la capacidad predictiva de la KFRE en pacientes españoles con ERC avanzada.

## Material y Métodos

### Objetivo

El objetivo del estudio es validar la aplicabilidad de la ecuación KFRE de 4 y 8 variables en la población española mediante la valoración del área bajo la curva (AUC) resultante de la clasificación generada por la ecuación KFRE (alto o bajo riesgo de fallo renal) y la realidad clínica del paciente.

## Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluyó, de forma consecutiva, a todos los pacientes adultos mayores de 18 años en seguimiento en Consultas de Nefrología de los hospitales participantes, con GFR<sub>e</sub> < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (estadio 4 de ERC) medido por la fórmula CKD-EPI. Los pacientes fueron atendidos desde el 1 de enero de 2016 hasta completar 5 años de seguimiento o el inicio de TRS, trasplante renal o muerte de causa renal.

El tamaño muestral calculado para estimar un AUC superior a 0.9 (excelente clasificación), con un intervalo de confianza al 95% y un error de 0.05, fue de 628 pacientes, distribuidos en 314 pacientes que iniciaron TRS antes de la finalización del seguimiento de 5 años y 314 pacientes que completaron el seguimiento sin precisar el inicio de TRS.

## Pacientes

### Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años.
- GFR<sub>e</sub> < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> al inicio del seguimiento en la consulta ERCA y que, siendo candidatos a TRS, no hayan iniciado dicha terapia al finalizar el seguimiento (5 años).
- GFR<sub>e</sub> < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> al inicio del seguimiento en consulta ERCA que hayan iniciado TRS o fallecido de causa renal antes de finalizar el seguimiento (5 años).

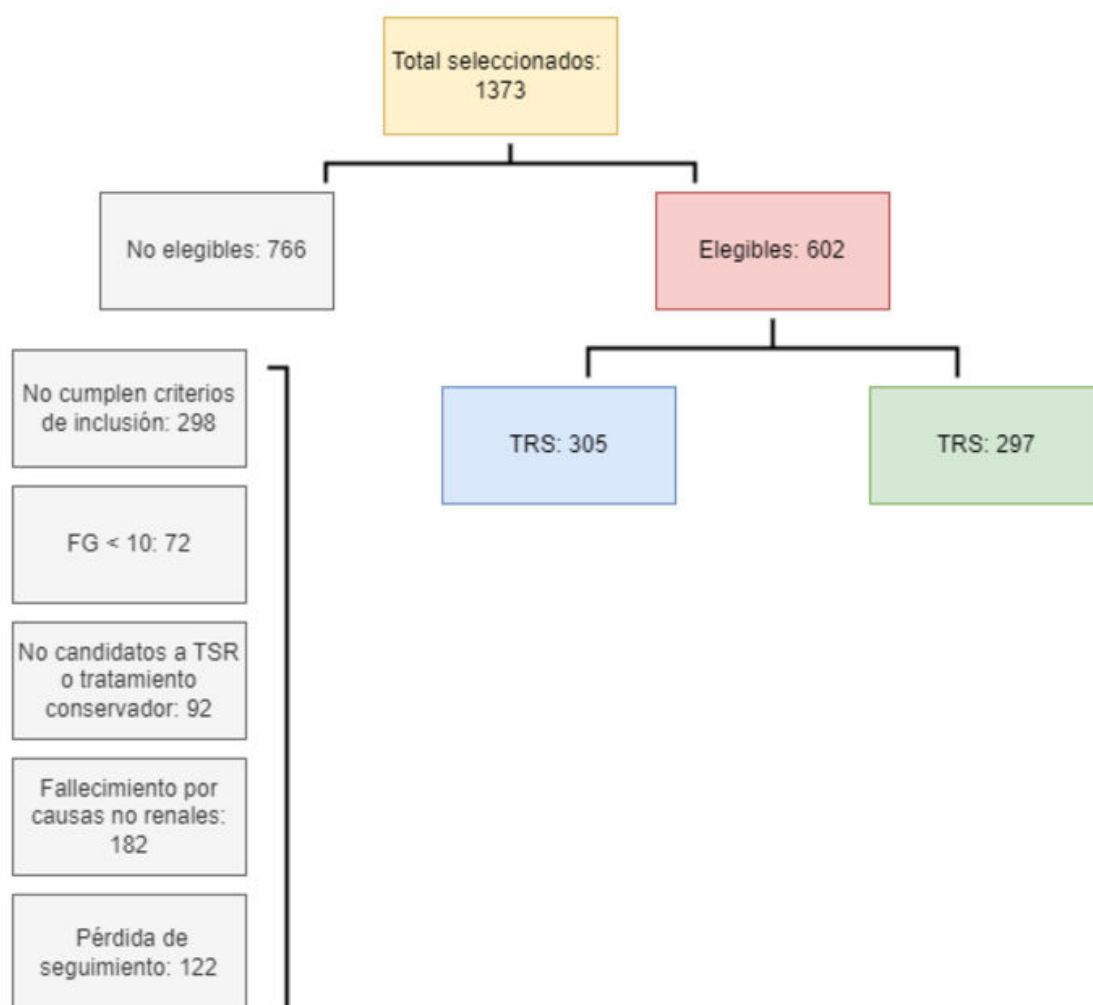
### Criterios de exclusión:

- GFR<sub>e</sub> < 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, trasplante renal previo o requerimiento previo de TRS al inicio del seguimiento.
- No disponibilidad de al menos dos mediciones con un intervalo de 3 meses de GFR<sub>e</sub> o albuminuria basal.
- Pérdida de seguimiento antes de la finalización del estudio.
- Embarazo.
- Fallecimiento antes de la finalización del seguimiento de 5 años por causas no renales.
- Pacientes no candidatos a TRS.

Todos los pacientes requerían al menos dos mediciones de GFR<sub>e</sub> y albuminuria medida por Cociente Albúmina/Creatinina (CAC) con un intervalo de 3 meses.

La **Figura 1** muestra el proceso de selección de pacientes en el estudio. De los **1,373 pacientes iniciales**, **766 fueron excluidos** por diversos criterios. Finalmente, **602 pacientes fueron considerados elegibles**, de los cuales **305 recibieron TRS** y **297 no**.

Figura 1. Flowchart del estudio



### Variables

Se recogieron variables demográficas y resultados de laboratorio: edad, sexo y etnicidad. La GFRe se estimó utilizando la ecuación de creatinina del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2009. La albuminuria se representó como una relación albúmina/creatinina urinaria (ACR) transformada logarítmicamente. Otras medidas de excreción de proteínas en orina se transformaron a ACR usando ecuaciones previamente desarrolladas (15). Se obtuvieron valores basales de albúmina sérica, fósforo, calcio y bicarbonato de cada paciente. Se excluyeron del análisis a los participantes que faltaban datos basales.

La variable principal fue el cálculo de KFRE de 4 y 8 variables basales, a los dos y a los 5 años de seguimiento. Las variables secundarias fueron la enfermedad renal de base, la modalidad de TRS iniciada y el tipo de inicio (urgente o programado), así como la causa del mismo y, en su caso, la muerte de causa renal.

**La elegibilidad para terapia renal sustitutiva (TRS)** en este estudio se basó en la decisión clínica del médico tratante en consenso con el paciente, sin criterios unificados debido a la naturaleza retrospectiva del estudio. Esto refleja la práctica real, donde la indicación de TRS no depende solo de parámetros biológicos, sino también de la toma de decisiones compartida.

**Definición de muerte de causa renal:** Fallecimiento con ERCT sin inicio de hemodiálisis, sin que exista otra causa de muerte, o cuando el tratamiento de diálisis se suspendió o no se inició por futilidad terapéutica o por rechazo del paciente o familia.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se describieron como número total y porcentaje para cada categoría. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones entre variables continuas se realizaron con la prueba T de Student y las variables categóricas con la prueba de Chi-cuadrado.

La recalibración de la ecuación KFRE para la población española se realizó utilizando un **modelo de riesgos proporcionales de Cox**, manteniendo las mismas variables del modelo original (edad, sexo, filtrado glomerular estimado [GFRe] y cociente albúmina/creatinina [ACR]). Para adaptar la ecuación al contexto español, se implementaron tres enfoques de calibración del riesgo a 2 y 5 años (Material Suplementario: S.1):

1. **KFRE Original:** Modelo predictivo desarrollado en cohortes canadienses, basado en variables clínicas y de laboratorio, con alta capacidad discriminativa para estimar el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal en 2 y 5 años.
2. **KFRE Calibrada (Regional Calibrated – non-North America):** Variante de la ecuación original ajustada mediante un factor de calibración regional, corrigiendo la sobreestimación del riesgo observada en algunas cohortes fuera de América del Norte, optimizando así su precisión predictiva en poblaciones específicas.
3. **KFRE Ponderada (Pooled):** Modelo derivado de un meta-análisis de múltiples cohortes internacionales, en el que los coeficientes de regresión son estimados mediante métodos de efectos aleatorios, permitiendo una mayor generalización y aplicabilidad del modelo a nivel global.

Para comparar el rendimiento de cada modelo, se calcularon el **Brier Score**, el **sesgo** y la **precisión** en la predicción del riesgo a 2 y 5 años. La ecuación con **menor puntuación en el Brier Score** se consideró la más precisa. Asimismo, se evaluó la **capacidad discriminativa** de cada modelo mediante el cálculo del área bajo la curva (**AUC**) utilizando curvas ROC.

Además, se realizaron análisis estratificados en función del **nivel basal de GFRe**, diferenciando entre pacientes con **GFRe  $\leq$  20 ml/min** y **GFRe  $>$  20 ml/min** para evaluar la validez del modelo en distintos subgrupos.

Todos los cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SAS versión 9.4 (SAS Institute).

### **Aprobación ética**

Este estudio fue aprobado por el comité de ensayos clínicos del Hospital Universitario de Canarias. Número de Aprobación (CHUC\_2021\_67 (KFRESPAÑA)).

### **Resultados**

#### **Características basales**



Se incluyeron un total de 602 pacientes en el estudio, de los cuales aproximadamente el 60% eran varones en ambas cohortes. En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes a los 2 y 5 años.

	TRS n=305 (50,6%)	No TRS n=297 (49%)	Total N= 602	P
Sexo (varones)	207 (68,5%)	166 (56%)	377 (62%)	
Edad (años)	63,6 ± 13,9	67,3 ± 11,2	65,4 ± 12,8	0,00036
Exitus de causa renal	0	3 (1%)		
Causa de ERC	79 (26%)	51 (17%)	130 (22%)	0,04
Diabetes	47 (15,4%)	36 (12%)	83 (14%)	
HTA	39 (13%)	28 (9,5%)	67 (11%)	
Glomerular	26 (8,5%)	34 (11,5%)	60 (10%)	
Multifactorial	27 (9%)	48 (16%)	75 (13%)	
NTIC	40 (13%)	51 (17%)	91 (15%)	
No filiada				
GFR inicio (ml/min/m <sup>2</sup> )	19,37±5,8	23,37±5,6	21,32±6,07	0,000
CAC (mg/g)	1175±1563,4	436±721,6	812,2±1278,4	0,000
Bicarbonato (mmol/L)	23,8±4,06	24,8±3,46	24,27±3,8	0,01
Calcio (mg/dl)	9,3±0,72	9,42±0,72	9,35±0,73	0,02
Albúmina (g/dl)	6,9±9,78	7,7±46,47	7,29±33,4	0,77
Fósforo	3,99±0,82	3,88±2,26	3,93±1,69	0,42
Tiempo de seguimiento (días)	1002,5±501		1407 ± 565días.	

**Tabla 1 Características basales**

- Los pacientes que iniciaron terapia renal sustitutiva (TRS) eran más jóvenes (63.6 ± 13.9 años, p < 0.0003) y presentaban un peor filtrado glomerular (GFR) (19.37 ± 5.8 ml/min, p < 0.000) y mayor albuminuria basal (1175 ± 1563 mg/g, p < 0.000).
- La principal causa de enfermedad renal en ambos grupos fue la diabetes, seguida de la hipertensión.
- La media de seguimiento global fue de 1407 ± 565 días.

#### Inicio de terapia renal sustitutiva

De los 305 pacientes que iniciaron TRS, 112 (37%) lo hicieron a los 2 años y 193 (63%) a los 5 años (tabla 2). La hemodiálisis fue la principal técnica de inicio en ambos grupos (70%), con un inicio programado en aproximadamente el 80% de los pacientes. La principal causa de inicio fue la aparición de clínica urémica (50%), seguida de sobrecarga de volumen (20%).

TRS (n=305)	2 años (n= 112)	5 años (n=193)
Inicio TRS (%)	112 (37%)	193 (63%)
Inicio programado	91 (81%)	167 (86,5%)
TRS	81 (71%)	130 (69%)
- Hemodiálisis	32 (28%)	48 (25,5%)
- Diálisis peritoneal	1 (0,8%)	15 (8%)

- Trasplante anticipado		
Causa de inicio	60 (53,5%)	89(46%)
Uremia	24 (21%)	35 (18%)
Sobrecarga de volumen	22 (19,6%)	60 (31%)
Alteraciones electrolíticas	6 (5%)	9 (4,6%)
Otras		

**Tabla 2 Características basales grupo TRS**

### Comparación del rendimiento y capacidad predictiva

Para valorar el riesgo de TRS y compararlo con la tasa de evento real, se analizaron los modelos con menor sesgo, así como descrito en el **Material Suplementario S.2**.

- **Evento a los 2 años:** La ecuación KFRE ponderada de 4 variables mostró una mejor capacidad predictiva con un área bajo la curva (AUC) de 0.766, Brier Score de 0.196, sesgo de 0.29 y precisión de 0.84, frente a la KFRE original. La ecuación KFRE ponderada de 8 variables también presentó menor sesgo (0.35), mayor precisión (0.89) y un AUC de 0.68 frente a la KFRE original (tabla S2.1).
- **Evento a los 5 años:** La ecuación KFRE ponderada mostró menor sesgo tanto en la versión de 4 variables (sesgo de 0.01, precisión de 0.64) como en la de 8 variables (sesgo de 0.07, precisión de 0.72) (tabla S2.1).

Para identificar el modelo con mejor capacidad discriminativa, se compararon los modelos de KFRE ponderado de 4 y 8 variables a los 2 y 5 años (tabla S2.2):

- **A los 2 años:** La KFRE ponderada de 4 variables presentó un mayor AUC (0.763; IC 95%: 0.71-0.81) frente a la KFRE ponderada de 8 variables (AUC 0.682; IC 95%: 0.62-0.73) ( $p < 0.0001$ ).
- **A los 5 años:** De manera similar, la KFRE ponderada de 4 variables mostró un mayor AUC (0.7639; IC 95%: 0.71-0.81) comparado con la KFRE ponderada de 8 variables (0.682; IC 95%: 0.62-0.73) ( $p < 0.001$ ) (Figura 2).

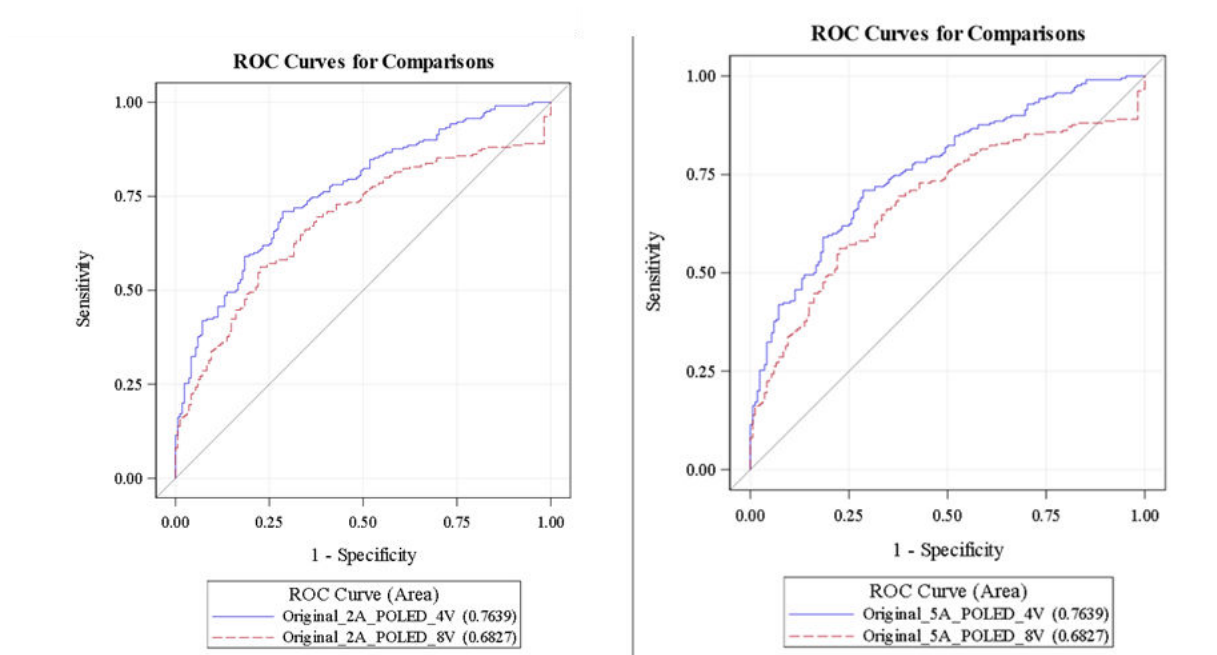


Figura 2. Comparación curvas ROC KFRE ponderado en evento a 2 (izquierda) y 5 años

#### Análisis por subgrupos según GFR

##### GFR $\leq$ 20 ml/min:

- **Evento a los 2 años:** La KFRE ponderada de 4 variables mostró una mejor capacidad predictiva (AUC 0.733, Brier Score 0.202, sesgo 0.29 y precisión 0.84) frente a la KFRE original. La KFRE ponderada de 8 variables también presentó menor sesgo (0.35), mayor precisión (0.89) y un AUC de 0.656 frente a la KFRE original (tabla XXX).
- **Evento a los 5 años:** La KFRE ponderada mostró menor sesgo en la versión de 4 variables (sesgo de 0.01, precisión de 0.64) y en la de 8 variables (sesgo de 0.07, precisión de 0.72). La KFRE ponderada de 4 variables presentó un mayor AUC (0.752; IC 95%: 0.682-0.823) frente a la KFRE ponderada de 8 variables (AUC 0.656; IC 95%: 0.578-0.736) ( $p = 0.0017$ ).

##### GFR $>$ 20 ml/min:

- **Evento a los 2 años:** La KFRE ponderada de 4 variables presentó una mejor capacidad predictiva (AUC 0.673, Brier Score 0.277, sesgo 0.29 y precisión 0.84) frente a la KFRE original. La KFRE ponderada de 8 variables también mostró menor sesgo (0.35), mayor precisión (0.89) y un AUC de 0.662 frente a la KFRE original.
- **Evento a los 5 años:** La KFRE ponderada mostró menor sesgo tanto en la versión de 4 variables (sesgo de 0.01, precisión de 0.64) como en la de 8 variables (sesgo de 0.07, precisión de 0.72). No se observaron diferencias significativas en cuanto al AUC de ambos modelos en los eventos a los 2 y 5 años ( $p = 1.000$ ).

#### Diferencias entre las curvas ROC (2 y 5 años)

El análisis de las curvas ROC mostró una capacidad predictiva superior del modelo KFRE de 4

variables en comparación con el de 8 variables, tanto a los 2 como a los 5 años. A los 2 años, el área bajo la curva (AUC) fue mayor en el modelo de 4 variables (0.7639; IC 95%: 0.71-0.81) frente al de 8 variables (0.682; IC 95%: 0.62-0.73), lo que sugiere que el modelo de 4 variables discrimina mejor entre los pacientes que progresarán a ERCT en este periodo. Este patrón se mantuvo a los 5 años, con una diferencia consistente en las AUC (0.7639 frente a 0.682).

## Discusión

Este estudio valida la capacidad predictiva de la fórmula KFRE de 4 variables en pacientes españoles con ERCA, demostrando un mejor desempeño en comparación con el modelo de 8 variables. La curva ROC mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.7639 tanto a los 2 como a los 5 años, lo que refuerza la utilidad del modelo simplificado como herramienta práctica y eficiente para la estratificación del riesgo de progresión a TRS. Este hallazgo coincide con estudios previos que evaluaron el desempeño del modelo KFRE en otras poblaciones, como el análisis del Reino Unido, donde se observó una AUC superior a 0.9, pero con necesidad de recalibración para ajustar la sobreestimación del riesgo en pacientes de bajo riesgo (14). De manera similar, en la cohorte portuguesa, el modelo de 4 variables presentó un AUC elevado (0.903 a 2 años), aunque se identificaron desafíos en términos de especificidad en grupos específicos (16).

En nuestra población española, la capacidad predictiva global de la KFRE fue limitada, reflejada en una AUC inferior a 0.8, lo que subraya la importancia de recalibrar la fórmula para ajustarla a las características de cada población (17,18). Además, en pacientes con ERCA (GFRe < 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), aunque útil, la fórmula KFRE no captura completamente factores clínicos, sociales y emocionales que influyen en la decisión de iniciar TRS, como la presencia de síntomas urémicos o sobrecarga de volumen (19). Esto es consistente con observaciones previas de que la KFRE tiende a sobreestimar el riesgo en pacientes ancianos debido al riesgo competitivo de muerte antes de alcanzar insuficiencia renal (20,21).

La toma de decisiones compartida (SDM, por sus siglas en inglés) se identifica como un enfoque esencial, integrando no solo factores biomédicos, sino también preferencias del paciente, calidad de vida y metas personales. Herramientas como la KFRE podrían complementarse con medidas personalizadas, como el índice Bansal, para guiar decisiones individualizadas, especialmente en pacientes ancianos frágiles donde la calidad de vida puede prevalecer sobre la prolongación de esta (19). Un estudio japonés de Okada et al. sugirió que incluir biomarcadores dinámicos, como cambios anuales en FG y proteinuria, mejora significativamente la predicción, indicando una dirección para futuras investigaciones (17). Además, enfoques basados en inteligencia artificial (IA), como los propuestos por Bai et al., han mostrado un desempeño comparable o superior al KFRE, permitiendo integrar múltiples variables clínicas y biomarcadores dinámicos, lo que podría abordar limitaciones actuales de sensibilidad y especificidad en subgrupos específicos (22).

## Implicación y planificación del inicio de TRS

Un aspecto positivo de este estudio es que más del 80% de los pacientes iniciaron TRS de manera programada, lo que resalta la efectividad de las consultas ERCA en la planificación del tratamiento. Este hallazgo es crucial, ya que el inicio planificado, especialmente en pacientes que comienzan con hemodiálisis, se asocia con mejores resultados clínicos, como menor uso de catéteres temporales y mayor preparación de acceso vascular permanente. Este resultado

coincide con la revisión de Smart et al., que evidenció que la referencia temprana a nefrología reduce significativamente el inicio con acceso vascular temporal (RR 0.47, IC 95% 0.45-0.50) (23).

La proporción de inicios programados en nuestra cohorte supera los estándares internacionales, donde las tasas de inicio no programado oscilan entre 24% y 49% (24,25). Esto subraya la importancia de implementar herramientas predictivas como la KFRE junto con estrategias proactivas para optimizar la preparación del paciente y los resultados clínicos. Sin embargo, también es evidente la necesidad de recalibrar la KFRE e incorporar variables adicionales, como factores psicosociales o contextuales, para mejorar su precisión. Estudios prospectivos serán esenciales para validar estos ajustes en la población española y explorar enfoques avanzados, como modelos de aprendizaje automático, que aborden la complejidad del manejo clínico en ERCA.

### **Fortalezas y Limitaciones del Estudio**

#### **Fortalezas:**

- Validación en población española: Este es uno de los primeros estudios en validar la ecuación KFRE en una cohorte multicéntrica de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en España, lo que aporta datos específicos y relevantes para esta población.
- Enfoque clínicamente relevante: La selección de pacientes candidatos a TRS refleja la práctica habitual en nefrología, asegurando que los hallazgos sean aplicables en el contexto clínico real.
- Evaluación comparativa: Se han analizado diferentes versiones de la ecuación KFRE (4 y 8 variables) y se han realizado análisis por subgrupos según el filtrado glomerular estimado, lo que permite una evaluación más detallada de su rendimiento predictivo.
- Uso de medidas robustas de rendimiento predictivo: Se incluyeron métricas como el Brier Score, el sesgo y la precisión, además del AUC de la curva ROC, lo que refuerza la validez de los resultados.

#### **Limitaciones:**

- Naturaleza retrospectiva del estudio: La inclusión de pacientes en base a registros clínicos puede haber introducido sesgos de selección y limitaciones en la estandarización de criterios para la indicación de TRS.
- Exclusión de pacientes fallecidos antes del seguimiento: Esto puede haber generado un sesgo de supervivencia, subestimando el impacto de la mortalidad en la progresión de la enfermedad renal.
- Ausencia de criterios objetivos para la indicación de TRS: La decisión clínica de iniciar TRS fue tomada por el médico tratante en consenso con el paciente, sin un protocolo unificado, lo que podría afectar la comparación con estudios previos.
- Necesidad de recalibración del modelo: Aunque la ecuación KFRE mostró un buen desempeño, los valores de AUC en esta población fueron inferiores a los reportados en estudios internacionales, lo que indica la necesidad de ajustes adicionales para mejorar su precisión en pacientes españoles.

- Falta de integración de eventos competitivos: La mortalidad como desenlace alternativo no fue considerada en los análisis principales, lo que podría haber limitado la evaluación completa del riesgo en esta población.

## Conclusiones

La fórmula KFRE de 4 variables demostró ser una herramienta útil y práctica para la estratificación del riesgo de progresión a TRS. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica requiere ajustes para maximizar su aplicabilidad en el contexto español. Este estudio resalta tanto las fortalezas como las limitaciones del modelo, subrayando la necesidad de combinarlo con estrategias clínicas integrales en las consultas ERCA.

## Referencias:

1. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.
2. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38:606–15.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
4. Kim DH, Kim M, Kim H, et al. Early referral to a nephrologist improved patient survival: prospective cohort study for end-stage renal disease in Korea. *PLoS One*. 2013;8:e55323.
5. Lee J, Lee JP, Park JI, et al. Early nephrology referral reduces the economic costs among patients who start renal replacement therapy: a prospective cohort study in Korea. *PLoS One*. 2014;9:e99460.
6. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2022;42(3):233–64.
7. NICE guideline. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. 2021. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/ng20](http://www.nice.org.uk/guidance/ng20).
8. Farrington K, Covic A, Nistor I, et al. Clinical practice guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:9–16.
9. O'Hare A, Berthenthal D, Walter LC. When to refer patients with chronic kidney disease for vascular access creation. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:969-74.

10. Hallan SI, Rifkin DE, Potok OA, Katz R, Langlo KA, Bansal N, Ix JH. Implementing the European Renal Best Practice Guidelines suggests that prediction equations work well to differentiate risk of end-stage renal disease vs. death in older patients with low estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2019 Sep;96(3):728-737. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.022. Epub 2019 May 10. PMID: 31301887.
11. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305:1553–9.
12. 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;315:164–74.
13. Mutatiri C, Ratsch A, McGrail MR, et al. Referral patterns, disease progression and impact of the kidney failure risk equation (KFRE) in a Queensland Chronic Kidney Disease Registry. *BMJ Open.* 2022;12:e052790.
14. Major RW, Shepherd D, Medcalf JF, Xu G, Gray LJ, Brunskill NJ. The Kidney Failure Risk Equation for prediction of end stage renal disease in UK primary care: An external validation and clinical impact projection cohort study. *PLoS Med.* 2019 Nov 6;16(11):e1002955. doi: 10.1371/journal.pmed.1002955. Erratum in: *PLoS Med.* 2020 Jul 24;17(7):e1003313. doi: 10.1371/journal.pmed.1003313. PMID: 31693662; PMCID: PMC6834237.
15. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Coresh J, Matsushita K, Surapaneni A, Brunskill N, Chadban SJ, Chang AR, Cirillo M, Daratha KB, Gansevoort RT, Garg AX, Iacoviello L, Kayama T, Konta T, Kovesdy CP, Lash J, Lee BJ, Major RW, Metzger M, Miura K, Naimark DMJ, Nelson RG, Sawhney S, Stempniewicz N, Tang M, Townsend RR, Traynor JP, Valdivielso JM, Wetzels J, Polkinghorne KR, Heerspink HJL; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis : An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 15;173(6):426-435. doi: 10.7326/M20-0529. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32658569; PMCID: PMC7780415.
16. a Silva BM, Charreu J, Duarte I, Outerelo C, Gameiro J. Validation of the kidney failure risk equation in a Portuguese cohort. *Nefrologia (Engl Ed).* 2023 Jul-Aug;43(4):467-473. doi: 10.1016/j.nefro.2022.03.007. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36529658.
17. Oliva-Damaso N, Tangri N, Delanaye P, Glassock RJ. Bridging the gap of referral to nephrology care. *Nat Rev Nephrol.* 2023 May;19(5):275-276. doi: 10.1038/s41581-023-00693-1. PMID: 36806370.
18. Okada A, Aso S, Kurakawa KI, Inoue R, Watanabe H, Sasabuchi Y, Yamauchi T, Yasunaga H, Kadowaki T, Yamaguchi S, Nangaku M. Adding biomarker change information to the kidney failure risk equation improves predictive ability for dialysis dependency in eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Clin Kidney J.* 2024 Oct 24;17(11):sfae321. doi: 10.1093/ckj/sfae321. PMID: 39564392; PMCID: PMC11574387.
19. Kanbay M, Basile C, Battaglia Y, Mantovani A, Yavuz F, Pizzarelli F, Luyckx VA, Covic A, Liakopoulos V, Mitra S. Shared decision making in elderly patients with kidney failure.

- Nephrol Dial Transplant. 2024 Apr 26;39(5):742-751. doi: 10.1093/ndt/gfad211. PMID: 37742209; PMCID: PMC11045282.
20. Chu CD, McCulloch CE, Hsu RK, Powe NR, Bieber B, Robinson BM, Raina R, Pecoits-Filho R, Tuot DS. Utility of the Kidney Failure Risk Equation and Estimated GFR for Estimating Time to Kidney Failure in Advanced CKD. *Am J Kidney Dis.* 2023 Oct;82(4):386-394.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.03.014. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37301501; PMCID: PMC10588536.
  21. Hundemer GL, Tangri N, Sood MM, Clark EG, Canney M, Edwards C, White CA, Oliver MJ, Ramsay T, Akbari A. The Effect of Age on Performance of the Kidney Failure Risk Equation in Advanced CKD. *Kidney Int Rep.* 2021 Oct 8;6(12):2993-3001. doi: 10.1016/j.ekir.2021.09.006. PMID: 34901569; PMCID: PMC8640561.
  22. Bai Q, Su C, Tang W, Li Y. Machine learning to predict end stage kidney disease in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2022 May 19;12(1):8377. doi: 10.1038/s41598-022-12316-z. PMID: 35589908; PMCID: PMC9120106.
  23. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 18;(6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2. PMID: 24938824.
  24. Mendelssohn DC, Malmberg C, Hamandi B. An integrated review of "unplanned" dialysis initiation: reframing the terminology to "suboptimal" initiation. *BMC Nephrol.* 2009 Aug 12;10:22. doi: 10.1186/1471-2369-10-22. PMID: 19674452; PMCID: PMC2735745.
  25. Gillespie BW, Morgenstern H, Hedgeman E, Tilea A, Scholz N, Shearon T, Burrows NR, Shahinian VB, Yee J, Plantinga L, Powe NR, McClellan W, Robinson B, Williams DE, Saran R. Nephrology care prior to end-stage renal disease and outcomes among new ESRD patients in the USA. *Clin Kidney J.* 2015 Dec;8(6):772-80. doi: 10.1093/ckj/sfv103. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26613038; PMCID: PMC4655805.

### Material Suplementario S.1.1

**Ecuaciones KFRE (Kidney Failure Risk Equation):** Las ecuaciones KFRE son modelos predictivos diseñados para estimar el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) a insuficiencia renal terminal (IRT). Se basan en variables clínicas y de laboratorio como la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), la albuminuria (ACR), la edad y el sexo.

Modelo	Descripción	Fórmula	Precisión
--------	-------------	---------	-----------



KFRE Original	Modelo desarrollado en cohortes canadienses (Ontario y Columbia Británica) para estimar el riesgo de insuficiencia renal en 2 y 5 años.	$P = 1 - 0.9240 \times \exp(-0.2201 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.2467 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.5567 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4510 \times (\ln \text{ACR} - 5.137))$	Capacidad discriminativa (C-statistic $\approx$ 0.88-0.90).
KFRE Original Regional Calibrated	Variante ajustada de KFRE Original para corregir la sobreestimación del riesgo en cohortes fuera de América del Norte mediante un factor de calibración regional.	$P = 1 - 0.9365 \times \exp(-0.2201 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.2467 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.5567 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4510 \times (\ln \text{ACR} - 5.137))$	Reduce la sobreestimación y mejora la precisión en cohortes internacionales.
KFRE Ponderada (Pooled)	Modelo derivado de un meta-análisis de múltiples cohortes internacionales con coeficientes combinados para mejorar la generalización del riesgo en poblaciones diversas.	$P = 1 - 0.8762 \times \exp(-0.2245 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.3212 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.4553 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4469 \times (\ln \text{ACR} - 5.137))$	Mejora la aplicabilidad global al reducir sesgos específicos de una única cohorte.

Tabla S1.1: Algoritmos KFRE

## Material Suplementario S.1.2

4 Variable	Patient 2-year risk	<b>Regional Calibrated Original – non-North America</b>	$1 - 0.9832 \times \exp(-0.2201 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.2467 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.5567 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4510 \times (\log \text{ACR} - 5.137))$
		Pooled	$1 - 0.9676 \times \exp(-0.2245 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.3212 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.4553 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4469 \times (\log \text{ACR} - 5.137))$
Equation	Patient 5-year risk	Regional Calibrated Original – non-North America	$1 - 0.9365 \times \exp(-0.2201 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.2467 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.5567 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4510 \times (\log \text{ACR} - 5.137))$
		Pooled	$1 - 0.8762 \times \exp(-0.2245 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.3212 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.4553 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4469 \times (\log \text{ACR} - 5.137))$

8 Variable Equation	Patient 2-year risk	<b>Regional Calibrated Original – non-North America</b>	$1 - 0.9757 \wedge \exp(-0.1992 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.1602 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.4919 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.3364 \times (\log\text{ACR} - 5.137) - 0.3441 \times (\text{albumin} - 3.997) + 0.2604 \times (\text{phosphorous} - 3.916) - 0.07354 \times (\text{bicarbonate} - 25.57) - 0.2228 \times (\text{calcium} - 9.355))$
		Pooled	$1 - 0.9629 \wedge \exp(-0.1848 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.2906 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.4156 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.3480 \times (\log\text{ACR} - 5.137) - 0.3569 \times (\text{albumin} - 3.997) + 0.1582 \times (\text{phosphorous} - 3.916) - 0.01199 \times (\text{bicarbonate} - 25.57) - 0.1581 \times (\text{calcium} - 9.355))$
	Patient 5-year risk	Regional Calibrated Original – non-North America	$1 - 0.9245 \wedge \exp(-0.1992 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.1602 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.4919 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.3364 \times (\log\text{ACR} - 5.137) - 0.3441 \times (\text{albumin} - 3.997) + 0.2604 \times (\text{phosphorous} - 3.916) - 0.07354 \times (\text{bicarbonate} - 25.57) - 0.2228 \times (\text{calcium} - 9.355))$
		Pooled	$1 - 0.8636 \wedge \exp(-0.1848 \times (\text{age}/10 - 7.036) + 0.2906 \times (\text{male} - 0.5642) - 0.4156 \times (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.3480 \times (\log\text{ACR} - 5.137) - 0.3569 \times (\text{albumin} - 3.997) + 0.1582 \times (\text{phosphorous} - 3.916) - 0.01199 \times (\text{bicarbonate} - 25.57) - 0.1581 \times (\text{calcium} - 9.355))$

Tabla S1.2: Fórmulas algoritmos KFRE

## Material Suplementario S.2

		N	Media	Sd	IC95-Low	IC95-Up	Mín.	Mediana	Max.	IQR	p
<b>KFRE Original (Non USA) 2y Risk - 4 Vars</b>	TRS	297	0.25	0.19	0.22	0.27	0.00	0.19	0.91	0.28	0,000
	No TRS	282	0.10	0.09	0.08	0.11	0.00	0.07	0.49	0.11	
	Total	579	0.17	0.17	0.16	0.19	0.00	0.12	0.91	0.20	
<b>KFRE Pooled 2y Risk - 4 Vars</b>	TRS	297	0.31	0.21	0.28	0.33	0.00	0.26	0.95	0.31	0,000
	No TRS	282	0.13	0.12	0.12	0.15	0.00	0.10	0.61	0.15	
	Total	579	0.22	0.19	0.21	0.24	0.00	0.17	0.95	0.26	
	TRS	297	0.56	0.29	0.53	0.59	0.01	0.56	1.00	0.52	0,000
	No TRS	282	0.29	0.22	0.26	0.31	0.00	0.23	0.93	0.32	

		N	Media	Sd	IC95-Low	IC95-Up	Mín.	Mediana	Max.	IQR	p
<b>KFRE Original (Non USA) 5y Risk - 4 Vars</b>	Total	579	0.43	0.29	0.40	0.45	0.00	0.38	1.00	0.49	
<b>KFRE Pooled 5y Risk - 4 Vars</b>	TRS	297	0.66	0.28	0.62	0.69	0.02	0.70	1.00	0.47	0,000
	No TRS	282	0.38	0.26	0.35	0.41	0.00	0.34	0.98	0.41	
	Total	579	0.52	0.30	0.50	0.55	0.00	0.52	1.00	0.54	
<b>KFRE Original (Non USA) 2y Risk - 8 Vars</b>	TRS	210	0.20	0.20	0.17	0.23	0.00	0.13	1.00	0.21	0,000
	No TRS	168	0.09	0.10	0.08	0.11	0.00	0.06	0.67	0.09	
	Total	378	0.15	0.17	0.13	0.17	0.00	0.09	1.00	0.17	
<b>KFRE Pooled 2y Risk - 8 Vars</b>	TRS	210	0.25	0.21	0.23	0.28	0.00	0.21	0.96	0.25	0,000
	No TRS	168	0.13	0.11	0.12	0.15	0.00	0.10	0.60	0.13	
	Total	378	0.20	0.18	0.18	0.22	0.00	0.15	0.96	0.22	
<b>KFRE Original (Non USA) 5y Risk - 8 Vars</b>	TRS	210	0.49	0.31	0.45	0.54	0.00	0.46	1.00	0.51	0,000
	No TRS	168	0.30	0.23	0.27	0.34	0.00	0.25	0.99	0.30	
	Total	378	0.41	0.30	0.38	0.44	0.00	0.35	1.00	0.48	
<b>KFRE Pooled 5y Risk - 8 Vars</b>	TRS	210	0.56	0.31	0.52	0.60	0.00	0.60	1.00	0.48	0,000
	No TRS	168	0.38	0.24	0.34	0.42	0.00	0.33	0.97	0.35	
	Total	378	0.48	0.29	0.45	0.51	0.00	0.46	1.00	0.49	

Tabla S2.1 Comparativa entre modelos a los 2 y 5 años con KFRE original y KFRE ponderado 4 y 8 variables.

<b>Evento a los 2 años</b>					
		<b>AUC</b>	<b>BRIER SCORE</b>	<b>SESGO</b>	<b>PRECISIÓN</b>
<b>4 variables</b>	<b>KFRE original</b>	<b>0,768</b>	<b>0,1957</b>	<b>0,34</b>	<b>0,88</b>
	<b>KFRE Ponderado</b>	<b>0,766</b>	<b>0,1961</b>	<b>0,29</b>	<b>0,84</b>
<b>8 variables</b>	<b>KFRE original</b>	<b>0,679</b>	<b>0,2207</b>	<b>0,40</b>	<b>0,93</b>
	<b>KFRE Ponderado</b>	<b>0,683</b>	<b>0,21</b>	<b>0,35</b>	<b>0,89</b>

Evento a los 5 años					
		AUC	BRIER SCORE	SESGO	PRECISIÓN
4 variables	KFRE original	0,768	0,1957	0,09	0,67
	KFRE Ponderado	0,766	0,1978	0,01	0,64
8 variables	KFRE original	0,679	0,221	0,15	0,78
	KFRE Ponderado	0,682	0,22	0,07	0,72

Tabla S2.2 Comparativa resumida entre modelos a los 2 y 5 años con KFRE original y KFRE ponderado 4 y 8 variables.

Journal Pre-proof